

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5804603号

(P5804603)

(45) 発行日 平成27年11月4日(2015. 11. 4)

(24) 登録日 平成27年9月11日(2015. 9. 11)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 L 31/00 (2006.01)

A 6 1 L 31/00

P

請求項の数 20 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2012-510856 (P2012-510856)	(73) 特許権者	507135788
(86) (22) 出願日	平成22年5月5日(2010. 5. 5)		アボット カーディオヴァスキュラー シ
(65) 公表番号	特表2012-526611 (P2012-526611A)		ステムズ インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成24年11月1日(2012. 11. 1)		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/033781		5054, サンタ クララ, 3200
(87) 国際公開番号	W02010/132257		レイクサイド ドライヴ
(87) 国際公開日	平成22年11月18日(2010. 11. 18)	(74) 代理人	100128381
審査請求日	平成25年5月2日(2013. 5. 2)		弁理士 清水 義憲
(31) 優先権主張番号	12/466, 302	(74) 代理人	100124062
(32) 優先日	平成21年5月14日(2009. 5. 14)		弁理士 三上 敬史
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100107456
前置審査			弁理士 池田 成人
		(74) 代理人	100126653
			弁理士 木元 克輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非晶質ターポリマー及び半結晶性ブロックを含むポリマー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーを含む埋め込み物であって、非晶質ターポリマーがラクチド、グリコリド、及び低 T_g モノマーを含み、前記低 T_g モノマーが、カプロラクトン、トリメチレンカーボネート、トリメチレンジチオカーボネート、1, 3, 5-トリオキサ-4-ケトシクロヘキサン、トリメチレンチオカーボネート、1-チオ-3, 5-ジオキサ-2-ケトシクロヘキサン、1-チオ-3, 5-ジオキサ-4-ケトシクロヘキサン、-エナントラクトン、テトラメチレンカーボネート、ペンタメチレンカーボネート、-ブチロラクトン、ジオキサノン、1, 3-ジオキサ-シクロヘキシル-6-オン、1, 4-ジオキサ-7-ケトシクロヘプタン、1, 4-ジオキサ-シクロヘプチル-7-オン、1, 4-ジオキサ-2-ケトシクロヘプタン、及び1, 4-ジオキサ-シクロヘプチル-2-オンからなる群より選択され、半結晶性ポリマーがポリ(L-ラクチド)を含み、前記半結晶性ポリマーが、L-ラクチドの含量が65モル%~100モル%の範囲である半結晶性PLLA-GA、L-ラクチドの含量が65モル%以上である半結晶性PLLA-GA-CLターポリマー、及び、PLLA対CLの比(PLLA/CL)が75/25又は70/30である半結晶性PLLA-CLからなる群より選択され、非晶質ターポリマーが、半結晶性ポリマーとブロックコポリマーを形成し、非晶質ターポリマーが、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量(R)の50%以上の重量比(R_t)を有し、半結晶性ポリマーが、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量の50%以下の重量比(R_s)を有し、 $R_t + R_s = 100\%$ である、埋め込み物。

10

20

【請求項 2】

R_s が 10 % ~ 20 % である、請求項 1 の埋め込み物。

【請求項 3】

非晶質ターポリマーがポリ(D, L-ラクチド-グリコリド-カプロラクトン)(PDL LA-GA-CL)であり、カプロラクトンがターポリマー中でモル比 15 % ~ 75 % を有する、請求項 1 の埋め込み物。

【請求項 4】

非晶質ターポリマーがポリ(D, L-ラクチド-グリコリド-カプロラクトン)(PDL LA-GA-CL)であり、カプロラクトンがターポリマー中でモル比 20 % ~ 40 % を有する、請求項 1 の埋め込み物。

10

【請求項 5】

医療装置又は医療装置上のコーティングである、請求項 1 の埋め込み物。

【請求項 6】

ステント又はステント上のコーティングである、請求項 1 の埋め込み物。

【請求項 7】

ステント又はコーティングが生物活性剤をさらに含む、請求項 6 の埋め込み物。

【請求項 8】

生物活性剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、17-ベータ-エストラジオール、一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、4-アミノ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ(4-アミノ-TEMPO)、バイオリムス、タクロリムス、デキサメタゾン、デキサメタゾン誘導体、グルココルチコイド、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン(エベロリムス)、40-O-(3-ヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシン、及び40-O-テトラゾール-ラパマイシン、40-エピ-(N1-テトラゾリル)-ラパマイシン(ABT-578)、テムシロリムス、デフォロリムス、-ヒリダン、クロベタゾール、ピメクロリムス、メシル酸イマチニブ、ミドスタウリン、フェノフィブラート、これらのプロドラッグ、これらのコドラッグ、並びにこれらの組み合わせから選択される、請求項 7 の埋め込み物。

20

【請求項 9】

非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーを含む埋め込み物を形成するステップを含む、埋め込み型装置の製作方法であって、
非晶質ターポリマーがラクチド、グリコリド、及びカプロラクトンを含み、
半結晶性ポリマーがポリ(L-ラクチド)を含み、
非晶質ターポリマーが、半結晶性ポリマーとブロックコポリマーを形成し、
非晶質ターポリマーが、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量(R)の50%以上の重量比(R_t)を有し、
半結晶性ポリマーが、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量の50%以下の重量比(R_s)を有し、
R_t + R_s = 100%である方法。

30

40

【請求項 10】

R_s が 10 % ~ 20 % である、請求項 9 の方法。

【請求項 11】

非晶質ターポリマーがポリ(D, L-ラクチド-グリコリド-カプロラクトン)(PDL LA-GA-CL)であり、カプロラクトンがターポリマー中でモル比 15 % ~ 75 % を有する、請求項 9 の方法。

【請求項 12】

カプロラクトンがターポリマー中でモル比 20 % ~ 40 % を有する、請求項 11 の方法。

【請求項 13】

50

埋め込み物がステント又はステント上のコーティングである、請求項9の方法。

【請求項14】

ステント又はコーティングが生物活性剤をさらに含む、請求項13の方法。

【請求項15】

生物活性剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、17-ベータ-エストラジオール、一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(4-アミノ-TEMPO)、バイオリムス、タクロリムス、デキサメタゾン、デキサメタゾン誘導体、グルココルチコイド、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン(エベロリムス)、40-O-(3-ヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシン、及び40-O-テトラゾール-ラパマイシン、40-エピ-(N1-テトラゾリル)-ラパマイシン(ABT-578)、テムシロリムス、デフォロリムス、-ヒリダン、クロベタゾール、ピメクロリムス、メシル酸イマチニブ、ミドスタウリン、フェノフィブラート、これらのプロドラッグ、これらのコドラッグ、並びにこれらの組み合わせから選択される、請求項14の方法。

【請求項16】

非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーを含むブロックコポリマーであって、非晶質ターポリマーがラクチド、グリコリド、及び低 T_g モノマーを含み、前記低 T_g モノマーが、カプロラクトン、トリメチレンカーボネート、トリメチレンジチオカーボネート、1,3,5-トリオキサ-4-ケトシクロヘキサン、トリメチレンジチオカーボネート、1-チオ-3,5-ジオキサ-2-ケトシクロヘキサン、1-チオ-3,5-ジオキサ-4-ケトシクロヘキサン、-エナントラクトン、テトラメチレンカーボネート、ペンタメチンカーボネート、-ブチロラクトン、ジオキサノン、1,3-ジオキサ-シクロヘキシル-6-オン、1,4-ジオキサ-7-ケトシクロヘプタン、1,4-ジオキサ-シクロヘプチル-7-オン、1,4-ジオキサ-2-ケトシクロヘプタン、及び1,4-ジオキサ-シクロヘプチル-2-オンからなる群より選択され、半結晶性ポリマーがポリ(L-ラクチド)を含み、前記半結晶性ポリマーが、L-ラクチドの含量が65モル%~100モル%の範囲である半結晶性PLLAGA、L-ラクチドの含量が65モル%以上である半結晶性PLLAGA-CLターポリマー、及び、PLLA対CLの比(PLLA/CL)が75/25又は70/30である半結晶性PLLAGA-CLからなる群より選択され、非晶質ターポリマーが、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量(R)の50%以上の重量比(R_t)を有し、半結晶性ポリマーが、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量の50%以下の重量比(R_s)を有し、 $R_t + R_s = 100\%$ である、ブロックコポリマー。

【請求項17】

R_s が10%~20%である、請求項16のブロックコポリマー。

【請求項18】

非晶質ターポリマーが、ポリ(D,L-ラクチド-グリコリド-カプロラクトン)(PDLLA-GA-CL)であり、カプロラクトンがターポリマー中でモル比15%~75%を有する、請求項16のブロックコポリマー。

【請求項19】

カプロラクトンがターポリマー中でモル比20%~40%を有する、請求項18のブロックコポリマー。

【請求項20】

血管の病状を治療、予防、又は改善するための請求項8に記載の埋め込み物であって、血管の病状が、再狭窄、アテローム性動脈硬化、血栓症、出血、血管の解離若しくは穿孔、血管動脈瘤、不安定プラーク、慢性完全閉塞、跛行、吻合部増殖(静脈及び人工グラフトの)、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞、又はこれらの組み合わせから選択される、埋め込み物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、埋め込み型装置 (implantable device) をコーティングする半結晶性組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

経皮的冠動脈インターベンション (PCI) は、心臓疾患を治療するための手技である。バルーン部分を有するカテーテルアセンブリは、上腕動脈又は大腿動脈を介して患者の心臓血管系に経皮的に導入される。カテーテルアセンブリは、バルーン部分が閉塞性病変にわたって配置されるまで冠血管系を通じて進められる。病変全体にわたって配置されると、バルーンは所定のサイズに膨張され、病変のアテローム斑を放射状に圧縮して管腔壁をリモデルする。バルーンは、次いで患者の血管からカテーテルを引き抜くことができるようにより小さなプロファイルに収縮される。

10

【0003】

上記手技に関連した問題には、バルーンが収縮された後に血液導管を崩壊及び閉塞させ得る内膜フラップ又は動脈内壁断裂の形成が含まれる。さらに、動脈の血栓症及び再狭窄が、該手技後数カ月にわたって発症する可能性があり、別の血管形成手技又は外科的バイパス手術を必要とすることがある。動脈内壁の崩壊による動脈の部分閉塞又は完全閉塞を減少させるため、及び血栓症又は再狭窄の機会を減少させるため、ステントが動脈に埋め込まれて動脈を開いた状態に保つ。

20

【0004】

薬剤送達ステントは、10年を超えて介入的心臓病学を悩ませてきたPCI後のステント内再狭窄 (ISR) の発生を減少させた (例えば、Serruys, P. W. ら、J. Am. Coll. Cardiol. 39: 393~399頁 (2002年) 参照)。しかし、幾つかの課題が薬剤送達ステントの技術分野には依然として残る。例えば、非晶質生体吸収性ポリマーがステントのコーティングに使用される場合のコーティング完全性の障害であり、これは、エチレンオキシド (ETO) 滅菌の条件又はステントを送達バルーンに圧着する条件により生じ得る。ETO滅菌過程での高温、高い相対湿度、及び高濃度のETOなどの条件は、ポリマー変形及び流出を介してバルーンに対するコーティングの可塑化及び接着をもたらす。同様に完全非晶質生体吸収性ポリマーは、送達バルーンに高温で圧着された場合、流出する可能性がある。

30

【0005】

脂肪族ポリエステルは、例えば外科縫合及び薬剤送達システムを含む、薬学的及び生物医学的適用に使用される。ポリ (L-ラクチド) (PLLA) は、この生分解及び生体適合特性が魅力の、最も幅広く研究されているポリマー生体材料の1つである。しかし、PLLAは、薬剤溶出ステントを伴うものを含む、薬剤送達システムの多くの態様に理想的には適していない。ラクチド及び/又はグリコリドベースの薬剤送達システムの問題には、PLLAがほとんどの薬剤と非混和性であること、製作工程及びこのようなシステムの配置において機械的特性が損なわれること、並びに薬剤の放出制御の欠如が含まれる。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の実施形態は、上記に特定されたニーズ及び問題に対処する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の1つの態様では、本発明は、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーを含む埋め込み物 (implantable article) を提供する。非晶質ターポリマーは、ラクチド、グリコリド、及び低Tgモノマーを含む。非晶質ターポリマーは、半結晶性ポリマーと混合される又は半結晶性ポリマーとブロックコポリマーを形成する。

50

【 0 0 0 8 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、半結晶性ポリマーはポリエステル、例えば、ポリ(L-ラクチド)を含む。

【 0 0 0 9 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、非晶質ターポリマーは、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量(R)の約50%以上の重量比(R_t)を有し、半結晶性ポリマーは、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量の約50%以下の重量比(R_s)を有し、 $R_t + R_s = 100\%$ である。幾つかの実施形態では、 R_s は約10%~約20%である。

10

【 0 0 1 0 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、第3の低T_gモノマーは、ターポリマー中でモル比約15%~約75%又はモル比約20%~約40%を有するカプロラクトンである。

【 0 0 1 1 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、非晶質ターポリマーは、ポリ(D, L-ラクチド-グリコリド-カプロラクトン)(PDLLAGACL)である。

【 0 0 1 2 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、埋め込み物は、医療装置又は医療装置上のコーティングである。

20

【 0 0 1 3 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、ステント又はコーティングは生物活性剤をさらに含む。生物活性剤の例は、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、17-ベータ-エストラジオール、一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、4-アミノ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド(4-アミノ-TEMPO)、パイオリムス、タクロリムス、デキサメタゾン、デキサメタゾン誘導体、グルココルチコイド、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン(エベロリムス)、40-O-(3-ヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシン、及び40-O-テトラゾール-ラパマイシン、40-エピ-(N1-テトラゾリル)-ラパマイシン(ABT-578)、テムシロリムス、デフォロリムス(deforolimus)、-ヒリダン(hiridun)、クロベタゾール、ピメクロリムス、メシル酸イマチニブ、ミドスタウリン、フェノフィブラート、これらのプロドラッグ、これらのコドラッグ、並びにこれらの組み合わせである。

30

【 0 0 1 4 】

本発明の別の態様では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、埋め込み型装置の製作方法が提供される。この方法は、

非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーを含む埋め込み物を形成するステップ

40

を含み、

非晶質ターポリマーは、ラクチド、グリコリド、及びカプロラクトンを含み、

半結晶性ポリマーはポリ(L-ラクチド)を含み、

非晶質ターポリマーは半結晶性ポリマーと混合される又は半結晶性ポリマーとブロックコポリマーを形成する。

【 0 0 1 5 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、非晶質ターポリマーは、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量(R)の約50%以上の重量比(R_t)を有し、半結晶性ポリマーは、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量の約50%以下の重量比(R_s)を有し、 $R_t +$

50

$R_s = 100\%$ である。幾つかの実施形態では、 R_s は約10%～約20%である。

【0016】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、非晶質ターポリマーは、ポリ(D, L-ラクチド-グリコリド-カプロラクトン)(PDLLAGACL)であり、カプロラクトンは、ターポリマー中でモル比約15%～約75%又は約20%～約45%を有する。

【0017】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、埋め込み型医療装置は、ステント又はステント上のコーティングである。

10

【0018】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、ステント又はコーティングは生物活性剤をさらに含む。生物活性剤の例は、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、17-ベータ-エストラジオール、一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(4-アミノ-TEMPO)、バイオリムス、タクロリムス、デキサメタゾン、デキサメタゾン誘導体、グルココルチコイド、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン(エベロリムス)、40-O-(3-ヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシン、及び40-O-テトラゾール-ラパマイシン、40-エピ-(N1-テトラゾリル)-ラパマイシン(ABT-578)、テムシロリムス、デフォロリムス、-ヒリダン、クロベタゾール、ピメクロリムス、メシル酸イマチニブ、ミドスタウリン、フェノフィブラート、これらのプロドラッグ、これらのコドラッグ、並びにこれらの組み合わせである。

20

【0019】

本発明のさらなる態様では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーを含むブロックコポリマーが提供される。

【0020】

30

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、非晶質ターポリマーは、ラクチド、グリコリド、及びカプロラクトンを含む。

【0021】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、半結晶性ポリマーはポリ(L-ラクチド)を含む。

【0022】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、非晶質ターポリマーは、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量(R)の約50%以上の重量比(R_t)を有し、半結晶性ポリマーは、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量の約50%以下の重量比(R_s)を有し、 $R_t + R_s = 100\%$ である。幾つかの実施形態では、 R_s は約10%～約20%である。

40

【0023】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、カプロラクトンは、ターポリマー中でモル比約15%～約75%又は約20%～約40%を有する。

【0024】

本発明のさらなる態様では、上記に記載された埋め込み物のいずれかを含む埋め込み型医療を患者に埋め込むステップを含む、血管の病状を治療、予防、又は改善する方法が提供される。血管の病状は、再狭窄、アテローム性動脈硬化、血栓症、出血、血管の解離若

50

しくは穿孔、血管動脈瘤、不安定プラーク、慢性完全閉塞、跛行、吻合部増殖（静脈及び人工グラフトの）、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞、又はこれらの組み合わせであり得る。

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明の1つの態様では、本発明は、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーを含む埋め込み物を提供する。非晶質ターポリマーは、ラクチド、グリコリド、及び低T_gモノマーを含む。非晶質ターポリマーは、半結晶性ポリマーと混合され、又は半結晶性ポリマーとブロックコポリマーを形成する。

【0026】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、半結晶性ポリマーはポリエステル、例えば、ポリ(L-ラクチド)を含む。

【0027】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、非晶質ターポリマーは、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量(R)の約50%以上の重量比(R_t)を有し、半結晶性ポリマーは、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量の約50%以下の重量比(R_s)を有し、R_t + R_s = 100%である。幾つかの実施形態では、R_sは約10%～約20%である。

【0028】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、第3の低T_gモノマーは、ターポリマー中でモル比約15%～約75%又はモル比約20%～約40%を有するカプロラクトンである。

【0029】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、非晶質ターポリマーは、ポリ(D, L-ラクチド-グリコリド-カプロラクトン)(PDLGACL)である。

【0030】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、埋め込み物は、医療装置又は医療装置上のコーティングである。

【0031】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、ステント又はコーティングは生物活性剤をさらに含む。生物活性剤の例は、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、17-ベータ-エストラジオール、一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(4-アミノ-TEMPO)、パイオリムス、タクロリムス、デキサメタゾン、デキサメタゾン誘導体、グルココルチコイド、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン(エベロリムス)、40-O-(3-ヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシン、及び40-O-テトラゾール-ラパマイシン、40-エピ-(N1-テトラゾリル)-ラパマイシン(ABT-578)、テムシロリムス、デフォロリムス、-ヒリダシ、クロベタゾール、ピメクロリムス、メシル酸イマチニブ、ミドスタウリン、フェノフィブラート、これらのプロドラッグ、これらのコドラッグ、並びにこれらの組み合わせである。

【0032】

本発明の別の態様では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、埋め込み型装置の製作方法が提供される。この方法は、

非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーを含む埋め込み物を形成するステップを含み、

10

20

30

40

50

非晶質ターポリマーは、ラクチド、グリコリド、及びカプロラクトンを含み、
 半結晶性ポリマーはポリ（L - ラクチド）を含み、
 非晶質ターポリマーは半結晶性ポリマーと混合され、又は半結晶性ポリマーとブロック
 コポリマーを形成する。

【 0 0 3 3 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の
 組み合わせにより、非晶質ターポリマーは、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの
 総重量（R）の約50%以上の重量比（ R_t ）を有し、半結晶性ポリマーは、非晶質ター
 ポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量の約50%以下の重量比（ R_s ）を有し、 $R_t +$
 $R_s = 100\%$ である。幾つかの実施形態では、 R_s は約10%～約20%である。

10

【 0 0 3 4 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の
 組み合わせにより、非晶質ターポリマーは、ポリ（D, L - ラクチド - グリコリド - カプ
 ロラクトン）（PDLLAGACL）であり、カプロラクトンは、ターポリマー中でモル
 比約15%～約75%又は約20%～約45%を有する。

【 0 0 3 5 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の
 組み合わせにより、埋め込み型医療装置は、ステント又はステント上のコーティングであ
 る。

【 0 0 3 6 】

20

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の
 組み合わせにより、ステント又はコーティングは生物活性剤をさらに含む。生物活性剤の
 例は、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、17 - ベータ - エストラジオ
 ール、一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムター
 ゼ模倣体、4 - アミノ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - オキシル（4 -
 アミノ - TEMP O）、バイオリムス、タクロリムス、デキサメタゾン、デキサメタゾン
 誘導体、グルココルチコイド、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、40 - O - （2 - ヒ
 ドロキシ）エチル - ラパマイシン（エベロリムス）、40 - O - （3 - ヒドロキシ）プロ
 ピル - ラパマイシン、40 - O - [2 - （2 - ヒドロキシ）エトキシ] エチル - ラパマイ
 シン、及び40 - O - テトラゾール - ラパマイシン、40 - エピ - （N1 - テトラゾリル
 ） - ラパマイシン（ABT - 578）、テムシロリムス、デフォロリムス、 - ヒリダン
 、クロベタゾール、ピメクロリムス、メシル酸イマチニブ、ミドスタウリン、フェノフィ
 プラート、これらのプロドラッグ、これらのコドラッグ、並びにこれらの組み合わせであ
 る。

30

【 0 0 3 7 】

本発明のさらなる態様では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任
 意の組み合わせにより、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーを含むブロックコポリ
 マーが提供される。

【 0 0 3 8 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の
 組み合わせにより、非晶質ターポリマーは、ラクチド、グリコリド、及びカプロラクトン
 を含む。

40

【 0 0 3 9 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の
 組み合わせにより、半結晶性ポリマーはポリ（L - ラクチド）を含む。

【 0 0 4 0 】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の
 組み合わせにより、非晶質ターポリマーは、非晶質ターポリマー及び半結晶性ポリマーの
 総重量（R）の約50%以上の重量比（ R_t ）を有し、半結晶性ポリマーは、非晶質ター
 ポリマー及び半結晶性ポリマーの総重量の約50%以下の重量比（ R_s ）を有し、 $R_t +$

50

$R_s = 100\%$ である。幾つかの実施形態では、 R_s は約 $10\% \sim$ 約 20% である。

【0041】

幾つかの実施形態では、場合により上記のさまざまな実施形態の特徴の1つ又は任意の組み合わせにより、カプロラクトンは、ターポリマー中でモル比約 $15\% \sim$ 約 75% 又はモル比約 $20\% \sim$ 約 40% を有する。

【0042】

本発明のさらなる態様では、上記に記載された埋め込み物のいずれかを含む埋め込み型医療を患者に埋め込むステップを含む、血管の病状を治療、予防、又は改善する方法が提供される。血管の病状は、再狭窄、アテローム性動脈硬化、血栓症、出血、血管の解離若しくは穿孔、血管動脈瘤、不安定プラーク、慢性完全閉塞、跛行、吻合部増殖（静脈及び人工グラフトの）、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞、又はこれらの組み合わせであり得る。

10

【0043】

一般的に、本明細書に記載された埋め込み物は、配置（例えば、患者の血管に埋め込まれる）後6カ月の期間内に、コーティングが約 80% 以上の質量損失を有するであろう速度で分解又は吸収することができる。幾つかの実施形態では、同じ期間内のコーティング質量損失は約 90% 以上、 95% 以上、又は約 99% 以上であってもよい。

【0044】

幾つかの実施形態では、用語「領域」は「相」と呼ぶことができる。したがって、用語「結晶領域」は「結晶相」と呼ぶことができる。同様に、用語「非晶質領域」は「非晶質相」と呼ぶことができる。

20

【0045】

本明細書では、用語「半結晶性コポリマー」は、用語「半結晶性ポリマー」と互換的に使用される。幾つかの実施形態では、半結晶性ポリマーは、2種類以上のモノマーで形成されるコポリマーであってもよい。幾つかの実施形態では、半結晶性ポリマーは、1種類のモノマーで形成されるホモポリマーであってもよい。

【0046】

本明細書に記載された埋め込み物は、一般的に分解性又は生体吸収性である。幾つかの実施形態では、コーティングは、コーティングを含む医療装置の埋め込み後約1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、6カ月、12カ月、18カ月、又は24カ月以内に分解することができる。幾つかの実施形態では、コーティングは、コーティングを含む医療装置の埋め込み後24カ月以内に完全に分解又は吸収することができる。

30

【0047】

幾つかの実施形態では、埋め込み物（例えば、埋め込み型医療装置又はステントなどの埋め込み型医療装置上のコーティング）は、以下に記載される1つ又は複数の他の生体適合ポリマーを含んでもよい。

【0048】

本明細書に記載された埋め込み物は、血管の病状を治療、予防、改善、若しくは減少させるため、又は治癒促進（pro-healing）効果を提供するために患者に埋め込むことができる、ステントなどの埋め込み型装置上に形成することができる。幾つかの実施形態では、血管の病状又は欠陥の状態は、冠動脈疾患（CAD）及び/又は末梢血管疾患（PVD）である。このような血管の医学的疾患の幾つかの例は、再狭窄及び/又はアテローム性動脈硬化症である。これらの状態の幾つかの他の例には、血栓症、出血、血管の解離若しくは穿孔、血管動脈瘤、不安定プラーク、慢性完全閉塞、跛行、吻合部増殖（静脈及び人工グラフトの）、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞、又はこれらの組合せが含まれる。

40

【定義】

【0049】

適用可能である場合は常に、以下に記載されるような本発明の説明を通して使用される幾つかの用語に対する定義が適用されるものとする。

50

【 0 0 5 0 】

用語「生物学的分解性の」（又は「生分解性の」）、「生物学的侵食性の」（又は「生体侵食性の」）、「生物学的吸収性の」（又は「生体吸収性の」）及び「生物学的再吸収性の」（又は「生体再吸収性の」）は、ポリマー及びコーティングに関して互換的に使用され、並びに生理的条件に暴露された場合に経時的に完全に若しくは実質的に完全に分解、溶解、及び／若しくは侵食されることが可能な、及び身体により徐々に再吸収、吸収及び／若しくは排除され得るポリマー及びコーティング、又は動物（例えば、ヒト）の腎臓膜を通過することができるフラグメント（例えば、約 40,000 ダルトン（40 kDa）以下の分子量を有するフラグメント）に分解され得るポリマー及びコーティングを指す。ポリマー又はコーティングの分解並びに最終的な吸収及び排除の過程は、例えば、加水分解、代謝過程、酸化、酵素過程、バルク又は表面侵食等により生じ得る。反対に、「生体安定性の」ポリマー又はコーティングとは、生体分解性ではないポリマー又はコーティングを指す。

10

【 0 0 5 1 】

「生物学的分解性の」、「生物学的侵食性の」、「生物学的吸収性の」及び「生物学的再吸収性の」ステントコーティング又はこのようなステントコーティングを形成するポリマーに言及される場合は常に、分解、侵食、吸収、及び／又は再吸収の過程が終了又は実質的に終了した後、コーティングがステント上に残らない又は実質的にほとんど残らないことが理解される。用語「分解性の」、「生分解性の」、又は「生物学的分解性の」が本出願で使用される場合は常に、これらは、生物学的分解性、生物学的侵食性、生物学的吸収性、及び生物学的再吸収性ポリマー又はコーティングを広く含むことが意図される。

20

【 0 0 5 2 】

「生理的条件」とは、埋め込み物が動物（例えば、ヒト）の体内で暴露される条件を指す。生理的条件には、動物のこの種にとって「正常な」体温（ヒトについては約 37℃）並びに生理的イオン強度、pH 及び酵素の水性環境が含まれるが、これらに限定されない。場合によっては、特定の動物の体温は、動物のこの種にとって「正常な」体温と見なされるものを上回る又は下回る可能性がある。例えば、ヒトの体温は、ある場合、約 37℃を上回る又は下回る可能性がある。本発明の範囲は、動物の生理的条件（例えば、体温）が「正常な」とは見なされないような場合を包含する。血液に接触する埋め込み型装置の関連では、「治療促進」薬剤又は物質とは、これが動脈内腔の再内皮化を促進又は増大させて血管組織の治療を促進する特性を有する薬剤又は物質を指す。

30

【 0 0 5 3 】

本明細書では、「コドラッグ」は、別の薬剤と同時又は連続投与されて特定の薬理効果を達成する薬剤である。効果は、一般的又は特異的であってもよい。コドラッグは、他の薬剤の効果とは異なる効果を発揮することができ、又はコドラッグは、他の薬物の効果を促進、増大若しくは強化することができる。

【 0 0 5 4 】

本明細書では、用語「プロドラッグ」とは、薬剤若しくはこの活性成分に代謝される又はインビボ加水分解を受けて薬剤若しくはこの活性成分を形成する、化学的又は生物学的部分により活性を低くされた物質を指す。用語「プロドラッグ」は、「プロエージェント（pro agent）」、「潜伏化剤（latentiated drug）」、「生体可逆性誘導体（bioreversible derivative）」、及び「同類物（congener）」などの用語と互換的に使用することができる。N. J. Harper, Drug latentiation, Prog Drug Res., 4: 221~294 頁（1962 年）；E. B. Roche, Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs, Washington, DC: American Pharmaceutical Association（1977 年）；A. A. Sinkul a 及び S. H. Yalkowsky, Rationale for design of biologically reversible drug derivative

40

50

s : p r o d r u g s、J . P h a r m . S c i .、6 4 : 1 8 1 ~ 2 1 0 頁 (1 9 7 5 年)。用語「プロドラッグ」の使用は、通常、薬剤と化学的部分の間の共有結合を意味するが、幾人かの著者は、活性剤分子の塩の幾つかの形態を特徴付けるのにも該用語を使用する。プロドラッグ自体の厳密な普遍的定義はなく、定義は著者により変わり得るが、プロドラッグは一般的に、治療的、予防的又は診断的效果を発揮する活性な、又はより活性な薬剤分子に、インビボで、酵素的又は非酵素的に変換できる薬理学的に活性の低い化学的誘導体と定義することができる。Sinkula及びYalkowsky、上記；V . J . Stellaら、Prodrugs : Do they have advantages in clinical practice?、Drugs、29 : 455 ~ 473 頁 (1 9 8 5 年)。

10

【 0 0 5 5 】

用語「ポリマー」及び「ポリマーの」とは、重合反応の生成物である化合物を指す。これらの用語は、ランダム、交互、ブロック、グラフト、樹状、架橋及びこれらの任意の他の変形形態を含め、ホモポリマー（すなわち、1つのタイプのモノマーを重合させて得られるポリマー）、コポリマー（すなわち、2つ以上の異なるタイプのモノマーを重合させて得られるポリマー）、ターポリマー等を含む。

【 0 0 5 6 】

本明細書では、用語「埋め込み型」とは、装置により指示されるような使用に安全及び有効であるよう政府機関（例えば、米国FDA）の法律及び規則により提供される装置の機械的、物理的、化学的、生物学的、及び薬理学的要件を満たす、哺乳動物（例えば、ヒト又は患者）に埋め込むことができる特性を指す。本明細書では、「埋め込み型装置」は、ヒト又は非ヒト動物に埋め込むことができる任意の適当な基材であってもよい。埋め込み型装置の例には、自己拡張型ステント、バルーン拡張型ステント、冠動脈ステント、末梢ステント、ステント・グラフト、カテーテル、さまざまな身体内腔又は開口部のための他の拡張型管状装置、グラフト、血管グラフト、動静脈グラフト、バイパスグラフト、ペースメーカー及び除細動器、前記のためのリード及び電極、人工心臓弁、吻合クリップ、動脈閉鎖装置、卵円孔開存閉鎖装置、脳脊髄液シャント、並びに粒子（例えば、薬剤溶出粒子、ミクロ粒子及びナノ粒子）が含まれるが、これらに限定されない。ステントは、神経学的、頸動脈、静脈グラフト、冠動脈、大動脈、腎臓、腸骨、大腿、膝窩血管系、及び尿道通路（urethral passage）を含め、体内の任意の血管に対して意図

20

30

【 0 0 5 7 】

埋め込み型装置は、生分解性／生体吸収性／生体侵食性ポリマー、生体安定性ポリマー、又はこれらの組合せを部分的に又は完全に含有するコーティングにより製作することができる。埋め込み型装置自体も、生分解性／生体吸収性／生体侵食性ポリマー、生体安定性ポリマー、又はこれらの組合せから部分的に又は完全に製作することができる。

【 0 0 5 8 】

本明細書では、指示された基質（例えば、埋め込み型装置）「の上に配置される」層又はフィルム（例えば、コーティング）として記載される材料とは、例えば、基質の表面の少なくとも一部の上に直接又は間接的に付着される材料のコーティングを指す。直接付着は、コーティングが基質の露出表面に直接的に塗布されることを意味する。間接付着は、コーティングが基質の上に直接又は間接的に付着された介在層に塗布されることを意味する。幾つかの実施形態では、用語「層」又は「フィルム」は、非埋め込み型装置上に形成されたフィルム又は層を除外する。

【 0 0 5 9 】

ステントの関連では、「送達」とは、治療を必要とする血管における病変などの領域に身体内腔を通じてステントを導入及び輸送することを指す。「配置」は、治療領域で内腔

50

内のステントを拡張することに対応する。ステントの送達及び配置は、ステントをカテーテルの一端付近に配置し、カテーテルの該末端を皮膚を通じて身体内腔に挿入し、所望の治療位置まで身体内腔でカテーテルを進め、治療位置でステントを拡張し、内腔からカテーテルを取り除くことにより達成される。

[非晶質ターポリマー]

【 0 0 6 0 】

本明細書に記載された非晶質ターポリマーは、異なる含量のラクチド (A)、グリコリド (B)、及び第 3 の低 T_g モノマー (C) を有することができる。ターポリマーは、この一般式 $A_x B_y C_z$ で表すことができ、式中、 x 、 y 、及び z はそれぞれ A、B、及び C の比である。ターポリマー内では、モノマー A、B、及び C は、任意の配列の順序、例えば、A B C、B A C、C B A、A C B、A B A C、A B B C、B A B C、B A A C、B A C C、C B C A、C B B A、C B A A、A B A C A、A B A C B、A B A C C、A A B A C、B A B C A、B A B C B、B A B C C 等を有することができる。幾つかの実施形態で概説されたように、モノマー又はユニットの配列は、モノマーの 1 つを超えるユニットを有することができ、これらは以下により詳細に記載される。

【 0 0 6 1 】

異なる含量のこれら 3 つのモノマーを有するターポリマーは、ターポリマー中のモノマーの特定の組成に応じて、例えば、分解速度、機械的特性、薬剤透過性、水透過性、及び薬剤放出速度に関して異なる特性を有する。

【 0 0 6 2 】

幾つかの実施形態では、ターポリマーは約 3 7 未満の T_g を有することができる。このターポリマーは、D - ラクチド、L - ラクチド、又は D , L - ラクチド約 1 0 重量 % ~ 8 0 重量 % 由来のユニットを有することができる。D - ラクチド、L - ラクチド、グリコリド、及びジオキサノンなどのモノマーは、ポリマー中に高濃度で存在する場合に結晶化することができる。しかし、これらのモノマーのいずれかからのユニットの結晶化は、各々の濃度がポリマー中で 8 0 重量 % 未満であり、ランダムに分布されている場合に、最小化又は防止することができる。したがって、本明細書に記載されたターポリマーの組成は、約 1 0 ~ 8 0 重量 % での D - ラクチド又は L - ラクチドのユニット、約 5 ~ 8 0 重量 % でのグリコリドのユニット、及び約 5 ~ 6 0 重量 % での第 3 の低 T_g モノマーからのユニットを含むものとする。ターポリマーは、約 1 0 K ダルトン以上、好ましくは、約 2 0 K

【 0 0 6 3 】

ラクチド、グリコリド及び低 T_g モノマーからのユニットの比は変わり得、異なる特性、例えば、異なる分解速度、ターポリマーで形成されたコーティングからの薬剤の異なる放出速度、異なる薬剤透過性、異なる柔軟性又は機械的特性を有するターポリマーを形成する。上述したように、一般的にグリコリドは、ターポリマーの分解の加速又は増大を提供し、ラクチドモノマーはターポリマーに機械的強度を提供し、並びに第 3 の低 T_g モノマーは、薬剤透過性、水透過性を増大させることができ、ポリマーの分解速度を増大させ、より大きな柔軟性及び伸長を与え、並びにターポリマーで形成されたコーティングの機械的特性を改善する。

【 0 0 6 4 】

幾つかの実施形態では、さまざまなモノマーの比は、ターポリマーの鎖に沿って変わり得る。このようなターポリマーでは、例えば、ポリマーの鎖の 1 点が 1 つのモノマーにより重くなり得る一方、該鎖の別の点は同じモノマーにより軽くなり得る。単官能基性開始剤が使用される場合、及び選択されたモノマーが、高度に異なる反応性比を有する場合、重合中にモノマーが消費されるにつれて組成の勾配が生じる。別の方法論では、このようなターポリマーは、重合中に第 1 又は第 2 のモノマーが、第 1 のモノマーの全て、又は部分を含む反応器へ徐々に添加される、いわゆる勾配重合により調製することができる。(Matyjaszewski K . 及び Davis T . P . 編 Handbook of Radical Polymerization, John Wiley &

10

20

30

40

50

Sons、2002年、789頁)。さらに第3の方法は、さまざまな比のモノマーのブロックをターポリマーの鎖に導入することによる。

【0065】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されたターポリマーは、ポリ(エチレングリコール)(PEG)などの他のブロック又は以下に記載される生分解性若しくは生体耐久性ポリマーの他のブロックと組み合わせて1つ又は複数のブロックを構築するのに使用することができる。

【0066】

本明細書に記載されたターポリマーのランダム性は、ランダム性指数(randomness index)により測定することができる。一般的に、完全に交互のコポリマーは、ランダム度1を有するであろう。反対に、幾つかの実施形態では、ターポリマーは、3つのブロック、ラクチドブロック、グリコリドブロック、及び第3の低 T_g モノマーのブロック内にモノマーの反復ユニット全てを含むことができる。このようなターポリマーは、ランダム度0を有するであろう。これらはブロックコポリマーとして知られる。幾つかの他の実施形態では、ターポリマーは、0より上~1より下の範囲、例えば、約0.01、約0.02、約0.05、約0.1、約0.2、約0.25、約0.3、約0.35、約0.4、約0.45、約0.5、約0.55、約0.6、約0.65、約0.7、約0.75、約0.8、約0.85、約0.9、約0.95、又は約0.99のランダム度を有することができる。一般的に、結晶領域が生じるには、通常は5個一組(すなわち配列中の同じ5個の反復ユニット又はモノマー)を必要とする。したがって、幾つかの実施形態では、ターポリマーのランダム性を制御する1つの要因は、ターポリマーにおける配列中の反復ユニット又はモノマーを5個より下の、例えば、1個、2個、3個、又は4個に保持することである。

【0067】

ポリマーにおけるランダム性は、当技術分野で確立された手法により容易に判定することができる。1つのこのような手法はNMR分析である(例えば、J. Kasperczyk、Polymer、37(2):201~203頁(1996年); Mangkorn Srisa-ardら、Polym Int.、50:891~896頁(2001年)参照)。

【0068】

非晶質ターポリマーのランダム性は、当技術分野で周知の手法を用いて容易に制御又は変えることができる。例えば、バッチ反応器におけるランダム性は、モノマー反応性比が変化する重合温度及び溶媒のタイプにより制御される。連続反応器については、ランダム性はモノマー仕込み比及び温度によっても決まるであろう。第2に、反応性比に対する圧効果もある。モノマー相対反応性も重要であるため、類似の又は異なる反応性を有するモノマーを選択してこれを制御することができる。

【0069】

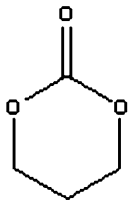
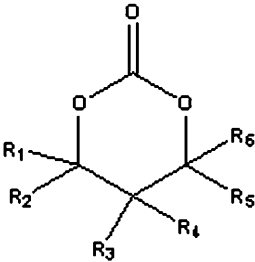
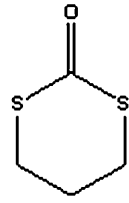
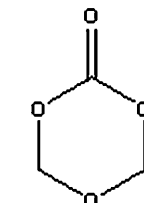
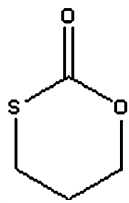
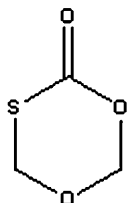
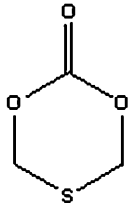
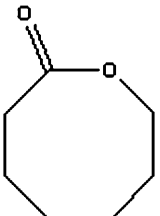
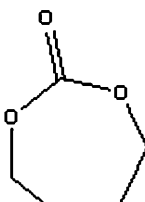
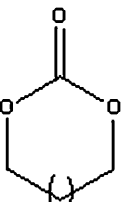
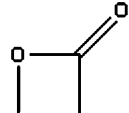
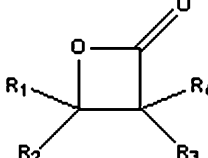
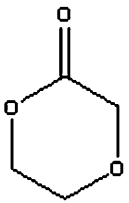
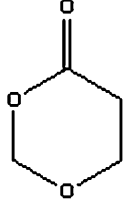
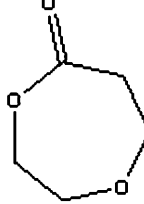
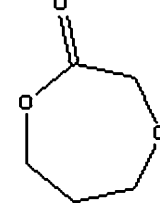
前述のように、幾つかの実施形態では、第3のモノマーの1つの必須属性は、ホモポリマーが第3のモノマーで形成される場合、ホモポリマーは約-20未満の T_g を有することになることである。第3のモノマーは、ラクチド及びグリコリドとターポリマーを形成することができるいずれのモノマーであってもよい。幾つかの実施形態では、第3の低 T_g モノマーは、ラクトン、カーボネート、チオカーボネート、オキサケトシクロアルカン(oxaketocycloalkane)、又はチオオキサケトシクロアルカン(thiooxaketocycloalkane)である。幾つかの実施形態では、ラクトン、カーボネート、チオカーボネート、オキサケトシクロアルカン、又はチオオキサケトシクロアルカンは、ヒドロカルビル又はアルコキシ置換基(複数可)を有することができる。幾つかの実施形態では、置換基(複数可)には、ハロ(F、Cl、Br又はI)基(複数可)などのヘテロ原子(複数可)が含まれ得る。置換基の幾つかの例には、メトキシ、エトキシ、又はC1~C12炭化水素基が含まれるが、これらに限定されない。

【0070】

第3のモノマーの幾つかの例は、表1で下記に与えられる。

【表1】

表1.低 T_g モノマーの例

 1. トリメチレン カーボネート $T_g = -15^\circ\text{C}$	 2. 置換トリメチレン (trimethylele)カーボネート $R_1 \sim R_6$ は、独立にH、 CH_3O 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 炭化水素である	 3. トリメチレン ジチオカーボネート	 4. 1,3,5-トリオキサ- 4-ケトシクロヘキサン	10
 5. トリメチレン チオカーボネート	 6. 1-チオ-3,5-ジオキサ- 2-ケトシクロヘキサン	 7. 1-チオ-3,5-ジオキサ- 4-ケトシクロヘキサン	 8. ξ -エナントラクトン	20
 9. テトラメチレン カーボネート	 10. ペンタメチレン カーボネート	 11. β -ブチロラクトン	 12. 置換 β -ブチロラクトン $R_1 \sim R_4$ は独立に、 H、 CH_3O 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 炭化水素である	30
 13. ジオキサノン	 14. 1,3-ジオキサ- シクロヘキシル- 6-オン	 15. 1,4-ジオキサ-7- ケトシクロヘプタン 又は1,4-ジオキサ- シクロヘプチル-7-オン	 16. 1,4-ジオキサ-2- ケトシクロヘプタン 又は1,4-ジオキサ- シクロヘプチル-2-オン	40

[半結晶性ポリマー]

【 0 0 7 1 】

本明細書に記載された半結晶性ポリマーは、結晶領域及び非晶質領域を有することができる。半結晶性ポリマーは、以下の式により示される定義を満たす、結晶領域のモル比合計 (x、例えば、結晶化度 10 ~ 30 %) (T_m s を有する) を有する 1 つ又は複数の結

晶ポリマー構造を有する 1 つ又は複数の結晶領域、及び非晶質領域のモル比合計 (y) (ガラス転移温度、 T_g を有する) を有する 1 つ又は複数の非晶質ポリマー構造を有する 1 つ又は複数の非晶質領域を有しなければならない:

$$x + y = 1 \text{ (方程式 1)};$$

【0072】

幾つかの実施形態では、半結晶性ポリマーは、約 60 以上の T_m を有する結晶領域を有する。これらの実施形態では、非晶質領域のガラス転移温度は、 T_g より低くてもよい。

【0073】

方程式 1 では、 x 及び y は各々、約 0.01 ~ 約 0.99 の範囲であってもよい。 x 及び y の幾つかの例示的値は、独立に、約 0.02、約 0.05、約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 0.95、又は約 0.98 である。

【0074】

用語「 T_t 」は、任意のコーティング手順の作業プロセス又は任意の時点での処理プロセスの温度であり得る。例えば、 T_t は、ベーキング手順、圧着手順、又は ETO 滅菌手順の温度であってもよい。したがって、 T_t は、周囲温度より上 (例えば、25 より上) であるが約 150 未満の温度であってもよい。幾つかの実施形態では、 T_t は、約 50、約 80、約 100、又は約 120 であってもよい。

【0075】

幾つかの実施形態では、半結晶性コポリマーは、例えば、ポリ(L-乳酸-コ-カプロラクトン)(PLLA-CL)、ポリ(D-乳酸-コ-カプロラクトン)(PDLA-CL)、ポリ(DL-乳酸-コ-カプロラクトン)(PDLA-CL)、ポリ(D-乳酸-グリコール酸)(PDLA-GA)、ポリ(L-乳酸-グリコール酸)(PLLA-GA)、ポリ(DL-乳酸-グリコール酸)(PDLA-GA)、ポリ(D-乳酸-コ-グリコリド-コ-カプロラクトン)(PDLA-GA-CL)、ポリ(L-乳酸-コ-グリコリド-コ-カプロラクトン)(PLLA-GA-CL)、ポリ(DL-乳酸-コ-グリコリド-コ-カプロラクトン)(PDLA-GA-CL)、ポリ(L-乳酸-コ-カプロラクトン)(PLLA-CL)、ポリ(D-乳酸-コ-カプロラクトン)(PDLA-CL)、ポリ(DL-乳酸-コ-カプロラクトン)(PDLA-CL)、ポリ(グリコリド-コ-カプロラクトン)(PGA-CL) 又は脂肪族ポリエステルから作製される任意の他の半結晶性コポリマーであってもよい。D-ラクチド及び L-ラクチドの両方を含むポリマーの全てにおいて、2つのジアステレオマーの比は、0 ~ 100 まで異なり得、例えば 0.10、0.50、1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9 又は任意の他の比である。L-乳酸又はグリコール酸がコポリマーの命名に使用される場合、これはまた L-ラクチド及びグリコリドに相当するとされている。前述のポリマーのいずれにおいても、D-又は L-ラクチドをまた、メソ-ラクチドと置き換えることができよう。

【0076】

これらの半結晶性ポリマーブロックは、上記に定義されたように結晶領域のモル比、 x 、及び非晶質領域のモル比、 y を有し、及び構造においてランダムであってもよく又はよりブロック構造を有してもよく、又は真のブロックコポリマーのデザインを有してもよい。ブロックコポリマーは、ジブロック、トリブロック、テトラブロック又はペンタブロックコポリマーであることができよう。

【0077】

幾つかの実施形態では、半結晶性コポリマーは、半結晶性ターポリマーであってもよい。このようなターポリマーは、3つの異なるモノマー由来の反復ユニットを含み、結晶領域を提供する 1つのモノマー又は2つの異なるモノマー、及び非晶質領域を提供する 1つのモノマー又は2つの異なるモノマーを含むことができる。モノマーの具体的な比(複数可)は異なり得るが、ターポリマーは、3つの異なるモノマー由来の反復ユニットを有し

10

20

30

40

50

、ターポリマーは、上記に定義されたように1つ又は2つの異なるモノマー由来の反復ユニットを含むことができる結晶領域のモル比、 x 、及び1つのモノマー又は2つの異なるモノマー由来の反復ユニットを含むことができる、ターポリマー中の非晶質領域のモル比、 y を有するであろう。幾つかの実施形態では、ターポリマーに結晶領域を提供する1つのモノマー又は2つの異なるモノマーは、例えば、L-乳酸、D-乳酸、グリコール酸、カプロラクトン、ジオキサノンであってもよい。ターポリマーに非晶質領域を提供する1つのモノマー又は2つの異なるモノマーは、例えば、カプロラクトン、置換カプロラクトン、グリコール酸、D, L-乳酸、L-乳酸、D-乳酸、メソ-乳酸、トリメチレンカーボネート、又は置換トリメチレンカーボネートであってもよい。

【0078】

幾つかの実施形態では、半結晶性ポリマーは、半結晶性ブロックコポリマーであってもよい。このようなコポリマーは、結晶領域（結晶性ブロック）を提供する1つ又は複数のモノマー由来の反復ユニット、及び非晶質領域（非晶質ブロック）を提供する1つ又は複数のモノマーを含む。結晶性ブロックが非晶質領域も提供する、並びにさらに結晶領域若しくはブロック及び/又は非晶質領域若しくはブロックが1つ又は複数の異なるモノマー由来の反復ユニットを含む場合、結晶領域若しくはブロックを形成するようなモノマー、例えば、モノマーA、B、C...は独立に、例えば、0～約100の範囲の、異なるモル比（複数可）を有することができ、非晶質領域若しくはブロックを形成するようなモノマー、例えば、モノマーA'、B'、C'...は独立に、例えば、0～約100の範囲の、異なるモル比（複数可）を有することができる。しかし、半結晶性ポリマーコポリマーは、上記に定義されたような結晶領域若しくはブロックのモル比、 x 、及び非晶質領域若しくはブロックのモル比、 y を有しなければならない。幾つかの実施形態では、半結晶性ポリマーコポリマーに結晶領域を提供するモノマー（複数可）は、例えば、L-乳酸、D-乳酸、グリコール酸、カプロラクトン、ジオキサノンであってもよい。半結晶性ポリマーコポリマーに非晶質領域を提供するモノマー（複数可）は、例えば、カプロラクトン、置換カプロラクトン、グリコール酸、D, L-乳酸、L-乳酸、D-乳酸、メソ-乳酸、トリメチレンカーボネート、若しくは置換トリメチレンカーボネート、ポリ（エチレングリコール）（PEG）、ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）、アミド、又は任意の他の生体吸収性セグメントであってもよい。

【0079】

幾つかの実施形態では、半結晶性ポリマーは、半結晶性ポリ（アミドエステル）（PEA）であってもよい。このようなPEAポリマーは、結晶領域及び非晶質領域を含むことができる。結晶領域及び非晶質領域は各々、上記に定義されたようなモル比、 x 及び y を有する。半結晶性PEAポリマーの幾つかの例には、L-フェニルアラニン、D-フェニルアラニン、又は長脂肪族鎖若しくは芳香族基などポリマーを結晶化させるであろう他のユニットが含まれるが、これらに限定されない。

【0080】

幾つかのさらなる実施形態では、半結晶性ポリマーは以下のポリマーのいずれかであってもよい：

L-ラクチドの含量が約65モル%～約100モル%の範囲である半結晶性PLLGA

、
L-ラクチドの含量が約65モル%以上である半結晶性PLLA-GA-CLターポリマー、及び

半結晶性PLLA-CL（L-ラクチド/CL = 75/25又は70/30（モルで））。

【0081】

上記のポリマーの分子量は異なり得る。幾つかの実施形態では、これらのポリマーの重量平均分子量（ M_w ）は、約75Kダルトン～約250Kダルトンの範囲であってもよい。幾つかの実施形態では、これらのポリマーの M_w は、約100Kダルトン～約200Kダルトンの範囲である。

【 0 0 8 2 】

幾つかの実施形態では、用語「結晶領域（複数可）」又は「非晶質領域（複数可）」を、「結晶ユニット（複数可）」又は「非晶質ユニット（複数可）」と呼ぶことができる。幾つかの実施形態では、用語「反復ユニット（複数可）」を、「結晶ユニット（複数可）」又は「非晶質ユニット（複数可）」と呼ぶこともできる。

〔生物学的活性剤〕

【 0 0 8 3 】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載された埋め込み型装置は、少なくとも1つの生物学的活性（「生体活性」）剤を場合により含むことができる。少なくとも1つの生物活性剤は、患者に対し治療的、予防的又は診断的効果を発揮することができる任意の物質を含むことができる。

10

【 0 0 8 4 】

適切な生物活性剤の例には治療的、予防的又は診断的活性を有する合成の無機及び有機化合物、タンパク質及びペプチド、多糖及び他の糖、脂質、並びにDNA及びRNA核酸配列が含まれるが、これらに限定されない。核酸配列には、遺伝子、相補的DNAに結合して転写を阻害するアンチセンス分子、及びリボザイムが含まれる。他の生物活性剤の幾つかの他の例には、抗体、受容体リガンド、酵素、接着ペプチド、血液凝固因子、ストレプトキナーゼ及び組織プラスミノゲン活性化因子などの阻害剤又は血栓溶解剤、免疫化用抗原、ホルモン及び増殖因子、アンチセンスオリゴヌクレオチド及びリボザイムなどのオリゴヌクレオチド並びに遺伝子療法で使用するためのレトロウイルスベクターが含まれる。生物活性剤は、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もできよう。生物活性剤は、平滑筋細胞の異常な若しくは不適切な遊走及び/又は増殖を阻害して再狭窄を阻害することを目的にすることができよう。

20

【 0 0 8 5 】

特定の実施形態では、本明細書に記載された1つ又は複数の他の実施形態と場合により組み合わせて、埋め込み型装置は、抗増殖、抗新生物、抗有糸分裂、抗炎症、抗血小板、抗凝固、抗フィブリン、抗トロロンビン、抗生、抗アレルギー及び抗酸化物質から選択され少なくとも1つの生物学的活性剤を含むことができる。

【 0 0 8 6 】

抗増殖剤は、サイトトキシンなどのタンパク質性薬剤又は合成分子であってもよい。抗増殖物質の例には、アクチノマイシンD又はこの誘導体及び類似体（Sigma-Aldrich社により製造された、又はMerck社から入手可能なCOSMEGEN）（アクチノマイシンDの同義語には、ダクチノマイシン、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）；タキソール、ドセタキセル、及びパクリタキセルなどの全てのタキソイド並びにこの誘導体；マクロライド抗生物質、ラパマイシン、エベロリムス、ラパマイシンの構造誘導体及び機能的類似体、エベロリムスの構造誘導体及び機能的類似体、FKBP-12媒介mTOR阻害剤、パイオリムス、パーフェニドン（perfenidone）、これらのプロドラッグ、これらのコドラッグ、並びにこれらの組合せなどの全てのオリムス（olimus）薬が含まれるが、これらに限定されない。ラパマイシン誘導体の例には、40-O-（2-ヒドロキシ）エチル-ラパマイシン（Novartis社製の商品名エベロリムス）、40-O-（2-エトキシ）エチル-ラパマイシン（パイオリムス）、40-O-（3-ヒドロキシ）プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-（2-ヒドロキシ）エトキシ]エチル-ラパマイシン、40-O-テトラゾール-ラパマイシン、40-エピ-（N1-テトラゾリル）-ラパマイシン（Abbott Labs.により製造されたゾタロリムス）、デフォロリムス、テムシロリムス、これらのプロドラッグ、これらのコドラッグ、及びこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。抗炎症薬は、ステロイド性抗炎症薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、又はこれらの組合せであってもよい。抗炎症薬の例には、アルクロフェナク、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アルゲストンアセトニド、アルファアミラーゼ、アムシナファル、アムシナフィド、アンフェナクナトリウ

30

40

50

ム、塩酸アミプリロース、アナキンラ、アニロラク、アニトラザフェン、アパゾン、バル
 サラジドニナトリウム、ベンダザック、ベノキサプロフェン、塩酸ベンジダミン、プロメ
 ライン、プロペラモール、ブデソニド、カルプロフェン、シクロプロフェン、シントゾン
 、クリプロフェン、クロベタゾール、プロピオン酸クロベタゾール、酪酸クロベタゾン、
 クロピラク、プロピオン酸クロチカゾン、酢酸コルメタゾン (cormethasone)、
 コルトドキソン、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン
 、デキサメタゾン誘導体、グルココルチコイド、酢酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸デ
 キサメタゾン、ジクロフェナクカリウム、ジクロフェナクナトリウム、二酢酸ジフロラゾ
 ン、ジフルミドンナトリウム、ジフルニサル、ジフルブレドナート、ジフタロン、ジメチ
 ルスルホキシド、ドロシノニド、エンドリソン、エンリモマブ (enlimomab)、
 エノリカムナトリウム、エビリゾール、エトドラク、エトフェナメート、フェルピナク、
 フェナモール、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンクロラク、フェンドサル、
 フェンピパロン、フェンチアザク、フラザロン、フルアザコート、フルフェナム酸、フル
 ミゾール、酢酸フルニソリド、フルニキシン、フルニキシンメグルミン、フルオコルチン
 ブチル、酢酸フルオロメトロン、フルクアゾン、フルルビプロフェン、フルレトフェン、
 プロピオン酸フルチカゾン、フラプロフェン、フロブフェン、ハルシノニド、プロピオン
 酸ハロベタゾール、酢酸ハロブレドン、イブフェナク、イブプロフェン、イブプロフェン
 アルミニウム、イブプロフェンピコノール、イロニダブ、インドメタシン、インドメタシ
 ンナトリウム、インドプロフェン、インドキソール、イントラゾール、酢酸イソフルブレ
 ドン、イソキセバック、イソキシカム、ケトプロフェン、塩酸ロフェミゾール、ロムオキ
 シカム (lomoxicam)、エタボン酸ロテブレドノール、メクロフェナメートナト
 リウム、メクロフェナム酸、二酪酸メクロリゾン、メフェナム酸、メサラミン、メセクラ
 ザン、スレプタン酸メチルブレドニゾロン、モミフルメート (momiflumate)、
 ナブメトン、ナブロキセン、ナブロキセンナトリウム、ナブロキソール、ニマゾン、オル
 サラジンナトリウム、オルゴテイン、オルパノキシン、オキサプロジン、オキシフェン
 ブタゾン、塩酸パラニリン、ペントサン多硫酸ナトリウム、フェンブタゾン (phenb
 utazone) グリセリン酸ナトリウム、ピルフェニドン、ピロキシカム、桂皮酸ピロ
 キシカム、ピロキシカムオラミン、ピルプロフェン、ブレドナゼート (prednazate)、
 プリフェロン、プロドール酸、プロカクアゾン、プロキサゾール、クエン酸プロ
 キサゾール、リメキソロン、ロマザリット、サルコレクス、サルナセジン (salnac
 edin)、サルサラート、塩化サングイナリウム、セクラゾン、セルメタシン、スドキ
 シカム、スリンダク、スプロフェン、タルメタシン、タルニフルマート、タロサラート、
 テブフェロン、テニダップ、テニダップナトリウム、テノキシカム、テシカム、テシミド
 、テトリダミン、チオピナク、チキソコルトールピバラート、トルメチン、トルメチンナ
 トリウム、トリクロニド、トリフルミダート、ジドメタシン、ゾメピラクナトリウム、ア
 スピリン (アセチルサリチル酸)、サリチル酸、コルチコステロイド、グルココルチコイ
 ド、タクロリムス、ピメコルリムス (pimecorlimus)、これらのプロドラッ
 グ、これらのコドラッグ、及びこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。

【0087】

或いは、抗炎症剤は、炎症誘発性シグナル伝達分子の生物学的阻害剤であってもよい。
 抗炎症性生物学的薬剤には、このような生物学的炎症性シグナル伝達分子に対する抗体が
 含まれる。

【0088】

さらに、生物活性剤は、抗増殖又は抗炎症剤以外であってもよい。生物活性剤は、治療
 、予防又は診断剤である任意の薬剤であってもよい。幾つかの実施形態では、このような
 薬剤は、抗増殖又は抗炎症剤と組み合わせて使用することができる。これらの生物活性剤
 は、抗増殖及び/若しくは抗炎症特性を有することもでき、又は抗新生物、抗有糸分裂、
 細胞静止、抗血小板、抗凝固、抗フィブリン、抗トロンピン、抗生、抗アレルギー剤、及
 び/若しくは抗酸化特性などの他の特性を有することができる。

【0089】

抗新生物剤及び／又は抗有糸分裂剤の例には、パクリタキセル（例えば、Bristol-Myers Squibb社から入手可能なタキソール（TAXOL）（登録商標））、ドセタキセル（例えば、Aventis社製タキソテール（Taxotere）（登録商標））、メトトレキサート、アザチオプリン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、フルオロウラシル、塩酸ドキシソルピシン（例えば、Pfizer社製アドリアマイシン（Adriamycin）（登録商標））、及びマイトマイシン（例えば、Bristol-Myers Squibb社製ムタマイシン（Mutamycin）（登録商標））が含まれるが、これらに限定されない。

【0090】

細胞静止又は抗増殖特性も有し得る抗血小板、抗凝固、抗フィブリン、並びに抗トロンビン剤の例には、ナトリウムヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパリノイド、ヒルジン、アルガトロバン、フォルスコリン、バピプロスト、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-phe-pro-arg-クロロメチルケトン（合成抗トロンビン）、ジピリダモール、糖タンパク質IIb/IIIa血小板膜受容体アンタゴニスト抗体、組換えヒルジン、ANGIOMAX（Biogen社製）などのトロンビン阻害剤、カルシウムチャネルブロッカー（例えば、ニフェジピン）、コルヒチン、線維芽細胞成長因子（FGF）アンタゴニスト、魚油（例えば、オメガ3脂肪酸）、ヒスタミンアンタゴニスト、ロバスタチン（HMG-CoAレダクターゼを阻害するコレステロール低下剤、Merck社製の商品名メバコール（Mevacor）（登録商標））、モノクローナル抗体（例えば、血小板由来増殖因子（PDGF）受容体に特異的なもの）、ニトロプルシド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン阻害剤、スラミン、セロトニンブロッカー、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）、一酸化窒素又は一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル（4-アミノ-TEMPO）、エストラジオール、抗癌剤、さまざまなビタミンなどの栄養補助食品、並びにこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。

【0091】

細胞静止物質の例には、アンジオペプチン、カプトプリル（例えば、Bristol-Myers Squibb社製カポテン（Capoten）（登録商標）及びカポジド（Capozide）（登録商標））、シラザプリル及びリシノプリル（例えば、Merck社製プリニビル（Prinivil）（登録商標）及びプリンジド（Prinzide）（登録商標））などのアンジオテンシン変換酵素阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0092】

抗アレルギー剤の例には、ペルミロラスト（permirrolast）カリウムが含まれるが、これに限定されない。抗酸化物質の例には、4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル（4-アミノ-TEMPO）が含まれるが、これに限定されない。他の生物活性剤には、抗ウイルス剤などの抗感染剤；鎮痛剤及び鎮痛剤の組合せ；食欲抑制剤；駆虫剤；抗関節炎剤；抗喘息剤；抗痙攣剤；抗うつ剤；抗利尿剤；止痢剤；抗ヒスタミン剤；抗偏頭痛製剤；抗嘔吐剤；抗パーキンソン病剤；鎮痒剤；抗精神病剤；解熱剤；鎮痙剤；抗コリン剤；交感神経興奮剤；キサンチン誘導体；ピンドロール及び抗不整脈剤などのカルシウムチャネルブロッカー及びベータ-ブロッカーを含む心血管製剤；降圧剤；利尿剤；一般的な冠血管拡張剤を含む血管拡張剤；末梢及び脳血管拡張剤；中枢神経系刺激剤；鬱血除去剤を含む咳及び風邪製剤；睡眠剤；免疫抑制剤；筋弛緩剤；副交感神経遮断剤；精神刺激剤；鎮静剤；精神安定剤；天然由来又は遺伝子組換えリポタンパク質；並びに再狭窄減少剤が含まれる。

【0093】

使用することができる他の生物学的活性剤には、アルファ-インターフェロン、遺伝子組み換え上皮細胞、タクロリムス及びデキサメタゾンが含まれる。

10

20

30

40

50

【0094】

「治癒促進」薬剤又は物質とは、血液に接触する埋め込み型装置の関連では、これが動脈内腔の再内皮化を促進又は増大させて血管組織の治癒を促進する特性を有する薬剤又は物質を指す。治癒促進薬剤又は物質を含有する埋め込み型装置（例えば、ステント）の部分（複数可）は、内皮細胞（例えば、内皮前駆細胞）を誘引、結合し得、最終的に被包されるようになり得る。内皮細胞の誘引、結合、及び被包は、ステントが不十分に被包された場合に生じ得る機械的特性の喪失による塞栓又は血栓の形成を減少又は予防するであろう。増大した再内皮化は、ステントの機械的特性の喪失よりも速い速度で内皮化を促進することができる。

【0095】

治癒促進薬剤又は物質は、生体吸収性ポリマー基質又は足場の本体内に分散することができる。治癒促進薬剤又は物質はまた、埋め込み型装置（例えば、ステント）の表面上の生体吸収性ポリマーコーティング内に分散することもできる。

【0096】

「内皮前駆細胞」とは、血流に入り得、血管傷害の領域に行って損傷の修復を助け得る、骨髄で作られる原始細胞を指す。内皮前駆細胞は、成人ヒト末梢血中に循環し、サイトカイン、増殖因子、及び虚血状態により骨髄から動員される。血管傷害は、血管新生及び脈管形成の両方の機構により修復される。循環内皮前駆細胞は、主に脈管形成機構を介して傷害血管の修復に寄与する。

【0097】

幾つかの実施形態では、治癒促進薬剤又は物質は内皮細胞（EDC）結合剤であってもよい。特定の実施形態では、EDC結合剤は、タンパク質、ペプチド又は抗体であってもよく、例えば、コラーゲン1型の1つ、一本鎖Fvフラグメント（scFv A5）として知られる23ペプチドフラグメント、ジャンクション膜タンパク質血管内皮（VE）-カドヘリン、及びこれらの組合せであってもよい。コラーゲンタイプ1は、オステオポンチンに結合された場合、内皮細胞の接着を促進し、アポトーシス経路のダウンレギュレーションにより内皮細胞の生存能力を調節することが示されている。S. M. Martinら、J. Biomed. Mater. Res., 70A: 10~19頁（2004年）。内皮細胞は、scFv A5を用いて（免疫リボソームの標的化送達のため）選択的に標的化することができる。T. Volkelら、Biochimica et Biophysica Acta、1663: 158~166頁（2004年）。ジャンクション膜タンパク質血管内皮（VE）-カドヘリンは、上皮細胞に結合し、内皮細胞のアポトーシスをダウンレギュレートすることが示されている。R. Spagnuoloら、Blood、103: 3005~3012頁（2004年）。

【0098】

特定の実施形態では、EDC結合剤は、オステオポンチンの活性フラグメント（Asp-Val-Asp-Val-Pro-Asp-Gly-Asp-Ser-Leu-Ala-Try-Gly）であってもよい。他のEDC結合剤には、EPC（上皮細胞）抗体、RGDペプチド配列、RGD模倣体、及びこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。

【0099】

さらなる実施形態では、治癒促進薬剤又は物質は、内皮前駆細胞を誘引及び結合する物質又は薬剤であってもよい。内皮前駆細胞を誘引及び結合する代表的物質又は薬剤には、CD-34、CD-133及びvegf 2型受容体などの抗体が含まれる。内皮前駆細胞を誘引及び結合する薬剤は、一酸化窒素供与基を有するポリマーを含むことができる。

【0100】

前述の生物学的活性剤は、例証として列挙されており、限定していることを意味するわけではない。現在入手可能な、又は今後開発される可能性のある他の生物学的活性剤は、同様に適用可能である。

【0101】

より具体的な実施形態では、本明細書に記載された1つ又は複数の他の実施形態と場合により併用して、本発明の埋め込み型装置は、バクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、4 - アミノ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - オキシル (4 - アミノ - T E M P O)、タクロリムス、デキサメタゾン、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、40 - O - (2 - ヒドロキシ) エチル - ラパマイシン (エベロリムス)、40 - O - (2 - エトキシ) エチル - ラパマイシン (バイオリムス)、40 - O - (3 - ヒドロキシ) プロピル - ラパマイシン、40 - O - [2 - (2 - ヒドロキシ) エトキシ] エチル - ラパマイシン、40 - O - テトラゾール - ラパマイシン、40 - エピ - (N1 - テトラゾリル) - ラパマイシン (ゾタロリムス)、テムシロリムス、デフォロリムス、ピメクロリムス、メシル酸イマチニブ、ミドスタウリン、クロベタゾール、前駆細胞捕捉抗体、治癒促進薬剤、これらのプロドラッグ、これらのコドラッグ、及びこれらの組合せから選択される少なくとも1つの生物学的活性剤を含む。特定の実施形態では、生物活性剤はエベロリムスである。別の特定の実施形態では、生物活性剤はクロベタゾールである。

【0102】

代替クラスの薬剤は、脂質輸送を増加させるためのp - パラ - - アゴニストであり、例にはフェノフィブラートが含まれる。

【0103】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載された1つ又は複数の他の実施形態と場合により併用して、少なくとも1つの生物学的活性剤は、具体的には、本明細書に記載された生体活性薬剤又は物質のいずれかの1つ又は複数でなくともよい。

[コーティング構築物]

【0104】

本発明の幾つかの実施形態により、本明細書に記載された1つ又は複数の他の実施形態と場合により併用して、埋め込み型装置 (例えば、ステント) の上に配置されるコーティングは、コーティングの任意の設計による層において、本明細書に記載された貯留層に本発明のポリマー混合物又はブロックコポリマー並びにプライマー層に非晶質ポリマーを含むことができる。コーティングは、以下に記載される層 (1) である少なくとも1つのプライマー層、及び以下に記載される層 (2) である少なくとも1つの貯留層を含む、並びに以下の (3)、(4) 及び (5) 層のいずれか又はこれらの組合せを含むことができる多層構造であってもよい：

(1) プライマー層；

(2) 少なくとも1つのポリマーを含む薬剤 - ポリマー層 (薬剤 - ポリマー層) 又は、或いは、ポリマーを含まない薬剤層であってもよい貯留層 (「マトリックス層」又は「薬剤マトリックス」とも呼ばれる)；

(3) 放出制御層 (「律速層」とも呼ばれる)；

(4) トップコート層；及び / 又は

(5) 仕上げコート層。

【0105】

幾つかの実施形態では、本発明のコーティングは、上記に記載された2つ以上の貯留層を含むことができ、貯留層のそれぞれは本明細書に記載された生物活性剤を含むことができる。

【0106】

コーティングの各層は、場合により1つ又は複数の他のポリマーと共に、溶媒、又は溶媒の混合物に本発明のポリマー混合物又はブロックコポリマーを溶解すること、並びに得られたコーティング溶液を、噴霧又は溶液にステントを浸漬してステントの上に配置することにより、埋め込み型装置 (例えば、ステント) の上に配置することができる。溶液がステントの上に配置された後、溶媒を蒸発させることによりコーティングは乾燥される。乾燥が高温で行われる場合、乾燥の過程は加速され得る。完全なステントコーティングは、所望の場合、約5分～約60分の間、約40～約150の温度で場合によりアニー

10

20

30

40

50

ルしてポリマーコーティングの結晶化を可能にする、及び／又はコーティングの熱力学的安定性を改善することができる。

【0107】

生物活性剤（例えば、薬剤）を貯留層に組み込むため、薬剤を、上記に記載のように埋め込み型装置の上に配置されたポリマー溶液と組み合わせることができる。或いは、望ましい場合、ポリマーを含まない貯留層を作製することができる。ポリマーを含まない貯留層を製作するため、薬剤を、適切な溶媒又は溶媒の混合物に溶解することができ、得られた薬剤溶液を、噴霧又は薬剤含有溶液にステントを浸漬して埋め込み型装置（例えば、ステント）の上に配置することができる。

【0108】

溶液を介して薬剤を導入する代わりに、薬剤を、適切な溶媒相に懸濁液などのコロイド系として導入することができる。懸濁液を作製するため、薬剤を、コロイド化学に使用される従来の手法を用いて溶媒相に分散することができる。さまざまな要因、例えば、薬剤の性質に応じて、当業者は、懸濁液の溶媒相を形成するための溶媒及び溶媒相に分散される薬剤の量を選択することができる。場合により、界面活性剤を添加して懸濁液を安定化することができる。懸濁液は、ポリマー溶液と混合することができ、混合物は、上記に記載されたようにステントの上に配置することができる。或いは、薬剤懸濁液は、ポリマー溶液と混合されることなくステントの上に配置することができる。

【0109】

薬剤 - ポリマー層は、ステント表面の少なくとも一部の上に間接的に塗布されて、プライマー層の少なくとも一部の上で貯留層に組み込まれる少なくとも1つの生物活性剤（例えば、薬剤）のための貯留層として機能することができる。プライマー層は、ステントと貯留層の間に塗布されてステントへの薬剤 - ポリマー層の接着を改善することができる。任意のトップコート層は、貯留層の少なくとも一部の上に塗布することができ、薬剤の放出速度を制御するのに役立つ律速膜として機能する。1つの実施形態では、トップコート層は、いずれの生物活性剤又は薬剤も基本的に含まなくてもよい。トップコート層が使用される場合、薬剤放出速度のさらなる制御のため及びコーティングの生体適合性を改善するため、任意の仕上げコート層をトップコート層の少なくとも一部の上に塗布することができる。トップコート層無しに、仕上げコート層を貯留層に直接配置することができる。

【0110】

コーティングされた医療装置の滅菌は、一般的に微小病原体を不活化する過程を伴う。このような過程は、当技術分野でよく知られている。幾つかの例は、eビーム、ETO滅菌、高圧蒸気滅菌、及びガンマ線照射である。全てではないにしてもこれらの過程のほとんどは、高温を伴い得る。例えば、コーティングされたステントのETO滅菌は、一般的に、数時間から最大24時間の間、最大100%に達する湿度レベルで50℃を超える加熱を伴う。典型的なETOサイクルは、最初の3～4時間以内に50℃を超える高さまで達し、次いで及び17～18時間、40℃～50℃で変動する密閉チャンバー内の温度を有することになる一方、湿度は100%でピークに達し、サイクルの変動期に80%超を維持することになる。

【0111】

トップコート及び仕上げコート層の両方を有するコーティングからの薬剤の放出過程には、少なくとも3つのステップが含まれる。まず、薬剤は、薬剤 - ポリマー層 / トップコート層界面でトップコート層のポリマーにより吸収される。次に、薬剤は、トップコート層ポリマーの巨大分子間の空隙容量を移動の経路に用いてトップコート層を通じて拡散する。次に、薬剤は、トップコート層 / 仕上げ層界面に到達する。最後に、薬剤は、同様に仕上げコート層を通じて拡散し、仕上げコート層の外側表面に到達し、外側表面から脱着する。この時点で、薬剤は血管又は周囲組織に放出される。この結果、トップコート及び仕上げコート層の組合せは、使用される場合、律速バリアとして機能することができる。薬剤は、コーティングを形成する層（複数可）の分解、溶解、及び／若しくは侵食の効力により、又は本発明のポリマー混合物又はブロックコポリマー層（複数可）を通じた血管

10

20

30

40

50

若しくは組織への薬剤の移動を介して放出され得る。

【0112】

1つの実施形態では、プライマー層を除いて、ステントコーティングの他の層のいずれか又は全ては、生物学的分解性/侵食性/吸収性/再吸収性である特性を場合により有する、本明細書に記載された本発明のポリマー混合物又はブロックコポリマー、非分解性/生体安定性ポリマー、又はこれらの組合せでできていてもよい。

【0113】

別の実施形態では、貯留層を除いて、ステントコーティングの他の層のいずれか又は全ては、生物学的分解性/侵食性/吸収性/再吸収性である特性を場合により有する、本明細書に記載された非晶質ポリマー、非分解性/生体安定性ポリマー、又はこれらの組合せ

10

【0114】

仕上げコート層が使用されない場合、トップコート層は、最も外側の層となり得、並びに本明細書に記載された及び生分解性若しくは生体安定性である特性を場合により有する、本発明のポリマー混合物又はブロックコポリマーで作製することができ、又は非晶質ポリマーと混合されていてもよい。この場合、残りの層(すなわち、プライマー及び貯留層)は、本明細書に記載された及び生分解性若しくは生体安定性である特性を場合により有する、本発明のポリマー混合物又はブロックコポリマーで作製することもでき、又は非晶質ポリマーと混合されていてもよい。特定の層中のポリマー(複数可)は、別の生体吸収性の外側も好ましくは同様に生体吸収性である、及び内側の層に比べて類似の又はより速い速度で分解する限り、他の層のいずれかにおけるポリマーと同じ又は異なってもよい。

20

【0115】

仕上げコート層もトップコート層も使用されない場合、ステントコーティングは2つの層-プライマー及び貯留層のみを有し得るであろう。このような場合、貯留層は、ステントコーティングの最も外側の層であり、本明細書に記載された及び生分解性若しくは生体安定性である特性を場合により有する本発明のポリマー混合物又はブロックコポリマーでできている、又は非晶質ポリマーと混合されるはずである。プライマー層は、本明細書に記載された非晶質ポリマー及び場合により1つ若しくは複数の生分解性ポリマー(複数可)、生体安定性ポリマー(複数可)、又はこれらの組合せで製作される。

30

【0116】

コーティングの任意の層は、プライマー層を除いて、本明細書に記載された及び生分解性若しくは生体安定性である特性を場合により有する、本発明のポリマー混合物又はブロックコポリマーを含有することができる。生体吸収性ポリマー及び生体適合性ポリマーの非限定的な例には、ポリ(N-ビニルピロリドン); ポリジオキサノン; ポリオルトエステル; ポリ無水物; ポリ(グリコール酸); ポリ(グリコール酸-co-トリメチレンカーボネート); 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); 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); 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、フィブリノゲン、セルロース、セロハン、デンプン、コラーゲン、ヒアルロン酸、及びこれらの誘導体(例えば、酢酸セルロース、酪酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースエーテル、及びカルボキシメチルセルロース)、ポリウレタン(polyurethane)、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリウレタン(polyurethanes)、ポリ(L-乳酸-co-カプロラクトン)(PLLA-CL)、ポリ(D-乳酸-co-カプロラクトン)(PDLA-CL)、ポリ(DL-乳酸-co-カプロラクトン)(PDLA-CL)、ポリ(D-乳酸-グリコール酸)(PDLA-GA)、ポリ(L-乳酸-グリコール酸)(PLLA-GA)、ポリ(DL-乳酸-グリコール酸)(PDLA-GA)、ポリ(L-乳酸-co-カプロラクトン)(PLLA-CL)、ポリ(D-乳酸-co-カプロラクトン)(PDLA-CL)、ポリ(DL-乳酸-co-カプロラクトン)(PDLA-CL)、

40

50

ポリ(グリコリド - co - カプロラクトン)(PGA - CL)、又はこれらの任意のコポリマーが含まれる。

【0117】

ステントコーティングの任意の層は、層が生体吸収性ポリマーと混合されない、又は非分解性層の下に任意の層が生体吸収性ポリマーを含む限り、任意の量の非分解性ポリマー又は1つを超えるこのようなポリマーのブレンドを含有することもできる。非分解性ポリマーの非限定的な例には、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(ブチルメタクリレート)、ポリ(2-エチルヘキシルメタクリレート)、ポリ(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)、ポリエチレングリコール(PEG)アクリレート、PEGメタクリレート、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)及びポリ(n-ビニルピロリドン)、ポリ(メタクリル酸)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)、ポリ(3-トリメチルシリルプロピルメタクリレート)、並びにこれらのコポリマーが含まれる。

[埋め込み型装置の製作方法]

【0118】

本発明の他の実施形態は、本明細書に記載された1つ又は複数の他の実施形態と場合により組み合わせ、埋め込み型装置の製作方法に引用される。1つの実施形態では、方法は、生分解性若しくは生体安定性ポリマー又はコポリマーを含有する材料で埋め込み型装置を形成するステップを含む。

【0119】

本方法の下、埋め込み型装置の一部又は装置全体自体が、生分解性若しくは生体安定性ポリマー又はコポリマーを含有する材料で形成され得る。本方法は、埋め込み型装置上に一連の厚さを有するコーティングを付着させることができる。特定の実施形態では、本方法は、埋め込み型装置の少なくとも一部の上に 約30ミクロン、又は 約20ミクロン、又は 約10ミクロン、又は 約5ミクロンの厚さを有するコーティングを付着させる。

【0120】

特定の実施形態では、本方法は、ステント、グラフト、ステント-グラフト、カテーテル、リード及び電極、クリップ、シャント、閉鎖装置、バルブ、及び粒子から選択される埋め込み型装置を製作するのに使用される。特定の実施形態では、本方法はステントを製作するのに使用される。

【0121】

幾つかの実施形態では、ポリマーから形成される埋め込み型装置を形成するため、本明細書に記載された少なくとも1つの生物活性剤を場合により含むポリマー又はコポリマーは、チューブ又はチューブなどの構築物を形成するのに丸められ若しくは接着され得るシートなどのポリマー構築物を形成することができる。埋め込み型装置は、次いで構築物から製作することができる。例えば、ステントは、チューブにパターンをレーザー加工してチューブから製作することができる。別の実施形態では、ポリマー構築物は、射出成形装置を用いて本発明のポリマー材料から形成することができる。

【0122】

埋め込み型装置を製作するのに使用することができる、上記に記載された本発明のポリマー混合物又はブロックコポリマーであっても又はなくてもよい、ポリマーの非限定的な例には、ポリ(N-アセチルグルコサミン)(キチン)、キトサン、ポリ(ヒドロキシバレレート)、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)、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリ(L-乳酸-co-カプロラクトン)(PLLA-CL)、ポリ(D-乳酸-co-カプロラクトン)(PDLA-CL)、ポリ(DL-乳酸-co-カプロラクトン)(PDLLA-CL)、ポリ(D-乳酸-グリコール酸)(PDLA-GA)、ポリ(L-乳酸-グリコール酸)(PLLA-GA)、ポリ(DL-乳酸-グリコール酸)(PDLLA-GA)

)、ポリ(L-乳酸-co-カプロラクトン)(PLLA-CL)、ポリ(D-乳酸-co-カプロラクトン)(PDLLA-CL)、ポリ(DL-乳酸-co-カプロラクトン)(PDLLA-CL)、ポリ(グリコリド-co-カプロラクトン)(PGA-CL)、ポリ(チオエステル)、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリエチレンアミド、ポリエチレンアクリレート、ポリ(グリコール酸-co-トリメチレンカーボネート)、コポリ(エーテル-エステル)(例えば、PEO/PLA)、ポリホスファゼン、生体分子(例えば、フィブリン、フィブリノゲン、セルロース、デンプン、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、アクリルポリマー及びポリアクリレート以外のコポリマー、ハロゲン化ビニルポリマー及びコポリマー(例えば、ポリ塩化ビニル)、ポリビニルエーテル(例えば、ポリビニルメチルエーテル)、ポリハロゲン化ビニリデン(例えば、ポリ塩化ビニリデン)、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族化合物(例えば、ポリスチレン)、ポリビニルエステル(例えば、酢酸ビニル)、アクリロニトリル-スチレンコポリマー、ABS樹脂、ポリアミド(例えば、ナイロン66及びポリカプロラクタム)、ポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリイミド、ポリエーテル、ポリウレタン、レーヨン、レーヨン-トリアセテート、セルロース及びこの誘導体(例えば、酢酸セルロース、酪酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロハン、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースエーテル、及びカルボキシメチルセルロース)、並びにこれらのコポリマーが含まれる。

10

【0123】

20

埋め込み型装置を製作するのに適している可能性のあるポリマーの追加の代表例には、エチレンビニルアルコールコポリマー(一般名EVOH又は商品名EVALにより一般に知られる)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(フッ化ビニリデン-co-ヘキサフルオロプロピレン)(例えば、SOLEF 21508、ニュージャージー州、ソロフェアのSolway Solexis PVDF社から入手可能)、ポリフッ化ビニリデン(別名KYNARとして知られる、ペンシルバニア州、フィラデルフィアのATOFINA Chemicals社から入手可能)、ポリ(テトラフルオロエチレン-co-ヘキサフルオロプロピレン-co-フッ化ビニリデン)、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、及びポリエチレングリコールが含まれる。

[障害の治療又は予防方法]

30

【0124】

本発明による埋め込み型装置は、さまざまな状態又は障害を治療、予防又は診断するのに使用することができる。このような状態又は障害の例には、アテローム性動脈硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管解離、血管穿孔、血管動脈瘤、不安定プラーク、慢性完全閉塞、卵円孔開存、跛行、静脈及び人工グラフトの吻合部増殖、動静脈吻合、胆管閉塞、尿管閉塞及び腫瘍閉塞が含まれるが、これらに限定されない。埋め込み型装置の一部又は装置全体自体は、本明細書に記載されたような材料で形成することができる。例えば、材料は、装置の少なくとも一部の上に付着されたコーティングであってもよい。

【0125】

特定の実施形態では、本明細書に記載された1つ又は複数の他の実施形態と場合により組み合わせて、本発明の方法は、アテローム性動脈硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管解離、血管穿孔、血管動脈瘤、不安定プラーク、慢性完全閉塞、卵円孔開存、跛行、静脈及び人工グラフトの吻合部増殖、動静脈吻合、胆管閉塞、尿管閉塞及び腫瘍閉塞から選択される状態又は障害を治療、予防又は診断する。特定の実施形態では、状態又は障害は、アテローム性動脈硬化症、血栓症、再狭窄又は不安定プラークである。

40

【0126】

本方法の1つの実施形態では、本明細書に記載された1つ又は複数の他の実施形態と場合により組み合わせて、埋め込み型装置は、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(4

50

- アミノ - T E M P O)、タクロリムス、デキサメタゾン、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、40 - O - (2 - ヒドロキシ) エチル - ラパマイシン (エベロリムス)、40 - O - (2 - エトキシ) エチル - ラパマイシン (バイオリムス)、40 - O - (3 - ヒドロキシ) プロピル - ラパマイシン、40 - O - [2 - (2 - ヒドロキシ) エトキシ] エチル - ラパマイシン、40 - O - テトラゾール - ラパマイシン、40 - エピ - (N 1 - テトラゾリル) - ラパマイシン (ゾタロリムス)、テムシロリムス、デフォロリムス、ピメクロリムス、メシル酸イマチニブ、ミドスタウリン、クロベタゾール、前駆細胞捕捉抗体、治癒促進薬剤、フェノフィブラート、これらのプロドラッグ、これらのコドラッグ、及びこれらの組合せから選択される少なくとも1つの生物学的活性剤を含有する材料で形成される、又は該生物学的活性剤を含有するコーティングを含む。

10

【 0 1 2 7 】

特定の実施形態では、本明細書に記載された1つ又は複数の他の実施形態と場合により組み合わせて、本方法で使用される埋め込み型装置は、ステント、グラフト、ステント - グラフト、カテーテル、リード及び電極、クリップ、シャント、閉鎖装置、バルブ、及び粒子から選択される。特定の実施形態では、埋め込み型装置はステントである。

【 0 1 2 8 】

特定の本発明の実施形態が示され及び記載されてきたが、本発明のより広範な態様において本発明から逸脱することなく変更及び修正を行うことができることは当業者に明らかであろう。したがって、特許請求の範囲は、本発明の真の趣旨及び範囲内に入るような全ての変更及び修正を特許請求の範囲内に包含するものとする。

20

フロントページの続き

(74)代理人 100139000

弁理士 城戸 博兒

(74)代理人 100152191

弁理士 池田 正人

(72)発明者 トロルサス, ミカエル

アメリカ合衆国, カリフォルニア州, サン ノゼ, ホスタ レーン 5989

(72)発明者 ゴウ, マイケル

アメリカ合衆国, カリフォルニア州, サン ノゼ, ヴィラ センター ウェイ 704

(72)発明者 リム, フロレンシア

アメリカ合衆国, カリフォルニア州, ユニオン シティ, チェリー ブラッサム ウェイ
2710

審査官 小森 潔

(56)参考文献 国際公開第2009/058786(WO, A1)

国際公開第2009/055426(WO, A1)

国際公開第2009/058666(WO, A1)

特開平03-205059(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 31/00-31/18

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)