

(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2010-520029

(P2010-520029A)

(43) 公表日 平成22年6月10日 (2010.6.10)

(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 2/82 (2006.01)		A 6 1 M 29/02		4 C 1 6 7
A 6 1 L 17/00 (2006.01)		A 6 1 L 17/00		
A 6 1 L 27/00 (2006.01)		A 6 1 L 27/00	E	
A 6 1 L 29/00 (2006.01)		A 6 1 L 29/00	C	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2009-552793 (P2009-552793)	(71) 出願人	502129357
(86) (22) 出願日	平成20年2月19日 (2008.2.19)		メドトロニック ヴァスキュラー インコ ーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年11月6日 (2009.11.6)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95 403 サンタ ローザ アノーカル プ レイス 3576
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/054256	(74) 代理人	100082005
(87) 国際公開番号	W02008/112391		弁理士 熊倉 禎男
(87) 国際公開日	平成20年9月18日 (2008.9.18)	(74) 代理人	100084009
(31) 優先権主張番号	11/683,885		弁理士 小川 信夫
(32) 優先日	平成19年3月8日 (2007.3.8)	(74) 代理人	100084663
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 一酸化窒素を供与する医療デバイスおよびその作製方法

(57) 【要約】

ポリマー骨格上に配置された少なくとも1つの環状アミンを有するポリマー骨格を含む、一酸化窒素 (NO) を供与するポリマーを備える、植え込み型医療デバイスを開示する。一酸化窒素供与ポリマーを提供するための方法をさらに開示する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一酸化窒素を供与することができるポリマーを含む植え込み型医療デバイスであって、前記ポリマーが、その骨格上に少なくとも 1 つの環状アミンを有する前記ポリマー骨格を含む、植え込み型医療デバイス。

【請求項 2】

前記ポリマー骨格が、アクリル類、ポリエーテル類、ポリエステル類、ポリアミン類、ポリウレタン類、これらのコポリマー、および / またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項 3】

前記ポリマー骨格が、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリヒドロキシプロピルメタクリレート、ポリビニルアミン類、ポリビニルカルボン酸類、ポリビニルアルコール、メチルメタクリレート、メタクリル酸、メチルブチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルメタクリレート、エチルアクリレート、2 - (エトキシエチルメタクリレート)、メチルアクリレート、エチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、およびブチルアクリレートからなる群から選択される、少なくとも 1 つのモノマーから構成される、請求項 2 に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項 4】

前記環状アミンが、ピペリジンまたはピペラジン誘導体である、請求項 1 に記載の植え込み型医療デバイス。

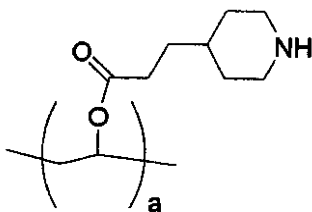
【請求項 5】

前記ピペリジンまたはピペラジン誘導体が、ピペコリン酸、4 - ピペリジンメタノール、ピペラジン - 2 - カルボン酸、および 4 - ピペリジン酪酸からなる群から選択される、請求項 4 に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項 6】

前記ポリマーが、化学式 3 :

【化 1】



化学式 3

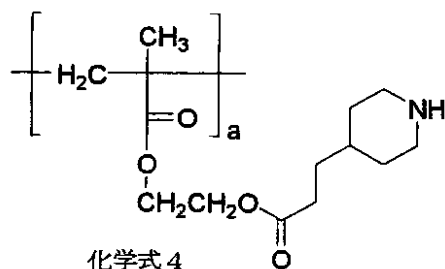
(式中、a は、1 ~ 20, 000 の整数である)

の一般構造を含む、請求項 1 に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項 7】

前記ポリマーが、化学式 4 :

【化 2】



化学式 4

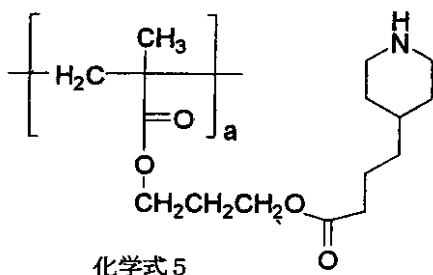
(式中、a は、1 ~ 20, 000 の整数である)

の一般構造を含む、請求項 1 に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項 8】

前記ポリマーが、化学式 5 :

【化 3】



10

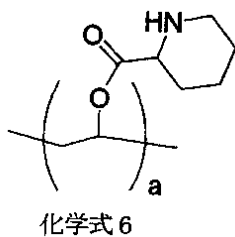
(式中、a は、1 ~ 20, 000 の整数である)

の一般構造を含む、請求項 1 に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項 9】

前記ポリマーが、化学式 6 :

【化 4】



20

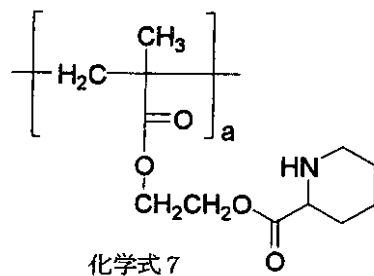
(式中、a は、1 ~ 20, 000 の整数である)

の一般構造を含む、請求項 1 に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項 10】

前記ポリマーが、化学式 7 :

【化 5】



30

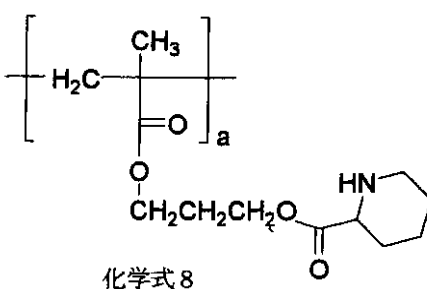
(式中、a は、1 ~ 20, 000 の整数である)

の一般構造を含む、請求項 1 に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項 11】

前記ポリマーが、化学式 8 :

【化 6】



40

(式中、a は、1 ~ 20, 000 の整数である)

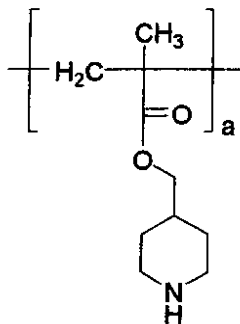
の一般構造を含む、請求項 1 に記載の植え込み型医療デバイス。

50

【請求項 12】

前記ポリマーが、化学式 10：

【化 7】



化学式 9

10

(式中、a は、1 ~ 20, 000 の整数である)

の一般構造を含む、請求項 1 に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項 13】

前記医療デバイスが、血管ステント、ステントグラフと、尿道ステント、胆管ステント、カテーテル、ガイドワイヤ、ペースメーカーリード線、骨ねじ、縫合糸、および人工心臓弁からなる群から選択される、請求項 1 に記載の植え込み型医療デバイス。

20

【請求項 14】

前記植え込み型医療デバイスが、血管ステントである、請求項 13 に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項 15】

前記ポリマーが、医療デバイス基材上の被覆として形成される、請求項 1 に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項 16】

前記基材が、ステンレス鋼、ニチノール、アルミニウム、クロム、チタン、金、コバルト、セラミック、およびポリマーからなる群から選択される材料から形成される、請求項 15 に記載の植え込み型医療デバイス。

30

【請求項 17】

前記医療デバイスが、前記ポリマーから形成される、請求項 1 に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項 18】

一酸化窒素供与ポリマーを提供する方法であって、

- (a) ポリマー骨格を提供する工程と、
 - (b) 前記ポリマー骨格を環状アミンと反応させる工程と、
 - (c) 前記環状アミンを圧力下で一酸化窒素と反応させ、そのジアゼニウムジオレートを形成する工程と、
- を含む、前記方法。

40

【請求項 19】

前記ポリマー骨格が、アクリル類、ポリエーテル類、ポリエステル類、ポリアミン類、ポリウレタン類、これらのコポリマー、および / またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記ポリマー骨格が、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリヒドロキシプロピルメタクリレート、ポリビニルアミン類、ポリビニルカルボン酸類、ポリビニルアルコール、メチルメタクリレート、メタクリル酸、メチルブチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルメタクリレート、エチルアクリレート、2 - (エトキシエチルメタクリレート)、メチルアクリレート、エチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、および

50

ブチルアクリレートからなる群から選択される、少なくとも1つのモノマーから構成される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記環状アミンが、ピペリジンまたはピペラジン誘導体である、請求項18に記載の方法。

【請求項22】

前記ピペリジンまたはピペラジン誘導体が、ピペコリン酸、4-ピペリジンメタノール、ピペラジン-2-カルボン酸、および4-ピペリジン酪酸からなる群から選択される、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

請求項18の方法に従って調製されるポリマーを含む、植え込み型医療デバイス。

【請求項24】

前記植え込み型医療デバイスが血管ステントである、請求項23に記載の植え込み型医療デバイス。

【請求項25】

ポリマー被覆を含む植え込み型医療デバイスであって、前記ポリマーが、請求項18の方法に従って調製される、植え込み型医療デバイス。

【請求項26】

前記植え込み型医療デバイスが血管ステントである、請求項25に記載の植え込み型医療デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医療デバイスを製造およびコーティングするための一酸化窒素(NO)を供与するポリマーに関する。

【背景技術】

【0002】

一酸化窒素(NO)は、細胞生理において、多様かつ複雑な役割を果たす、単純な2原子分子である。ほんの25年前には、NOは、主として、空気と混合した化石燃料の燃焼中に形成される、煙霧構成成分と見なされていた。しかしながら、Ferid Muradらの先駆的な研究の結果、今では、NOは、強力なシグナル伝達化合物であり、内皮細胞、神経系細胞、およびマクロファージを含む、ほぼすべての組織に見られる細胞毒性薬/細胞増殖抑制剤であることが既知である。哺乳類細胞は、L-アルギニンをN-ヒドロキシ-L-アルギニンに酸化し、次いでそれをL-シトルリンおよび非電荷NOフリーラジカルに変換する、2段階酵素プロセスを用いて、NOを合成する。3つの異なる一酸化窒素シンターゼ酵素は、NOの産生を調整する。神経一酸化窒素シンターゼ(NOS1、またはnNOS)は、神経組織内に形成され、神経伝達における重要な役割を果たす。内皮一酸化窒素シンターゼ(NOS3またはeNOS)は、内皮細胞によって分泌され、血管拡張を引き起こす。誘導一酸化窒素シンターゼ(NOS2またはiNOS)は、主に、マクロファージ、肝細胞、および軟骨細胞内に見られ、免疫細胞毒性に関係する。

【0003】

神経NOSおよびeNOSは、少量のNOの迅速な短時間放出を調整する、構成酵素である。このようなわずかな量で、NOは、グアニル酸シクラーゼを活性化し、環状グアニシン酸(cGMP)濃度を高め、結果として細胞内のCa²⁺レベルを上昇させる。上昇した細胞内のCa²⁺濃度は、NOの血管拡張作用の要因となる、平滑筋弛緩をもたらす。誘導NOSは、多量のNOの持続放出に関与し、エンドトキシンおよびサイトカインを含む、細胞外因子によって活性化される。これらのより高いNOレベルは、細胞性免疫において重要な役割を果たす。

【0004】

医学研究は、血管手術および心臓インターベンションの分野を含む、NOの治療への応

10

20

30

40

50

用を急速に見いだしている。経皮経管冠動脈形成術（P T C A）（バルーン血管形成としても知られている）、アテローム切除術、および／またはステント留置術等の動脈閉塞を除去するために使用される手順は、バルーン拡張またはステント展開部位での血管壁損傷をもたらし得る。この損傷により、再狭窄として既知の複雑な多要素プロセスが生じる可能性があり、それによって以前に開かれた血管ルーメンが狭まり、再び閉塞した状態になる。再狭窄は、損傷部位に移動する血小板（プレートレット）が、損傷した内皮にマイトジェンを放出する際に起こる。血小板は、損傷部位に凝集および付着し始め、血栓形成または凝血塊形成を開始する。その結果、血小板および線維素が血管壁上に集まるにつれて、以前に開かれたルーメンが狭まり始める。より頻繁に見られる再狭窄の機構では、治療過程中に、血管壁に付着する活性化された血小板によって分泌されるマイトジェンが血管平滑筋細胞の過剰増殖を促し、損傷した血管ルーメンを妨げる、または閉塞する。結果として生じる新生内膜過形成が、ステント再狭窄の主な原因である。

10

【 0 0 0 5 】

近年、NOが、血小板の凝集および付着を大幅に減少することが示され、これを、NOの直接的細胞毒性／細胞増殖抑制特性と組み合わせることにより、血管平滑筋細胞増殖を大幅に減少し、再狭窄の予防を助長し得る。血小板の凝集は、最初の血管傷害の後、数分以内に生じ、いったん再狭窄を引き起こす事象の連鎖が起こると、結果として回復困難な損傷が生じる可能性がある。さらに、血栓形成および再狭窄の危険性は、血管ルーメンの内側を覆う内皮が修復されるまで持続する。したがって、NO、またはいずれかの抗狭窄剤が即座に損傷部位に到達することが不可欠である。

20

【 0 0 0 6 】

損傷部位に治療レベルのNOを提供するための一手段は、全身のNOレベルを予防的に上昇させることである。これは、内因性NO産生を促進することによって、または外因性NO源を使用することによって、達成することができる。内因性NO放出を調整する方法は、主として、超過量のL-アルギニンのようなNO前駆体を使用する合成経路の活性化、または遺伝子治療を使用する一酸化窒素シンターゼ（NOS）の発現の増加に焦点を当ててきた。米国特許（USPN）第5,945,452号、同第5,891,459号、および同第5,428,070号は、経口投与されるL-アルギニンおよび／またはL-リジンを使用する、持続性NO上昇を記載する。しかしながら、これらの方法は、再狭窄の予防に効果的であることが証明されていない。遺伝子治療技術を使用して内因的に発現したNOを調整することは、極めて実験的なままであり、安全かつ有効であることが依然として証明されていない。米国特許第5,268,465号、同第5,468,630号、および同第5,658,565号は、種々の遺伝子治療アプローチを記載する。

30

【 0 0 0 7 】

純NOガス等の外因性NO源は、毒性が強く、短寿命であり、生理液に比較的不溶性である。その結果、全身の外因性NO送達は、一般に、ニトログリセリントラブル、点滴用懸濁液、スプレー、および経皮貼布等の有機硝酸塩プロドラッグを使用して達成される。人体は、ニトログリセリンをNOに素早く変換する。しかしながら、プロドラッグを活性化するのに必要な酵素レベルおよび共同因子は、急速に消耗され、薬物耐性をもたらす。さらに、NOの全身投与は、低血圧およびフリーラジカル細胞傷害を含む、壊滅的副作用を有する可能性がある。したがって、全身の抗再狭窄治療薬の血中レベルを維持するために有機硝酸塩プロドラッグを使用することは、現在のところ不可能である。

40

【 0 0 0 8 】

したがって、全身予防法に関連する不利点を改善するために、局所的な、または部位特異的なNO送達に相当の注目が集中されてきた。NO放出化合物でコーティングされた医療デバイス、または標的細胞にNOS遺伝子を送達するベクターを含む、植え込み型医療デバイスおよび／または局所遺伝子治療技術が評価されてきた。全身と同様に、局所的NO送達のための遺伝子治療技術は、安全かつ有効であることが証明されていない。部位特異的なNOS遺伝子送達が現実となる前に克服しなければならない大きな技術的障害および安全性に対する懸念が依然として存在する。

50

【 0 0 0 9 】

しかしながら、局所的外因性NO使用の分野において、著しい進展があった。再狭窄を予防するのに有効であるためには、NO等の抑制治療薬は、ある持続時間、ある治療レベルで投与されなければならない。その結果、再狭窄を治療するために使用されるいかなるNO放出医療デバイスも、移植に適していなければならない。理想的な候補デバイスは、血管ステントである。したがって、治療的有効量のNOを的確な位置に安全に提供するステントは、再狭窄治療および予防における重大な進歩を意味するであろう。

【 0 0 1 0 】

何人かの治験者によって体内での使用に適した一酸化窒素放出化合物が開発されてきた。早くも1960年には、一酸化窒素ガスをアミン類、例えば、ジエチルアミンと反応させて、次の一般化学式 $R - N(R') - N(O)NO$ を有するNO放出アニオンを形成することができることが立証された。これらの化合物の塩類は、自発的に分解し、溶液中でNOを放出することができる。(R. S. Drago et al., J. Am. Chem. Soc., 1960, 82: 96-98)

【 0 0 1 1 】

体温で十分な安定性を有する、治療薬として有用な一酸化窒素放出化合物は、最終的に、米国特許第4,954,526号、同第5,039,705号、同第5,155,137号、同第5,212,204号、同第5,250,550号、同第5,366,997号、同第5,405,919号、同第5,525,357号、および同第5,650,447、ならびにJ. A. Hrabie et al., J. Org. Chem. 1993, 58:1472-1476に記載されるように、Keeferらによって開発され、これらの文献の全体は、参照することによって本明細書に組み込まれる。

【 0 0 1 2 】

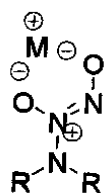
しかしながら、NOの体内半減期には限界があり、NOの目的領域への送達における困難の原因となっている。したがって、NOの持続放出をもたらすことができるNO放出化合物が必要である。この目的のために、例えば、NOを供与するアスピリン誘導体、(Cancer Research, 2001, 61:3285-3289)、亜硝酸アミル、および硝酸イソソルビドを含む、いくつかの例示的なNO放出化合物が開発されてきた。加えて、NO付加化合物(例えば、米国特許公開第2006/0008529号および同第2004/0037836号を参照)を有し、制御された方法でNOを放出する、生体適合性ポリマー類が報告された。

【 0 0 1 3 】

第 2 級アミン類は、2 つの NO 分子と結合し、水性環境でそれらを放出することができる。2 つの NO 分子と結合することができる例示的な第 2 級アミンの一般構造は、以後、ジアゼニウムジオレートと記載する、化学式 1 (式中、M は、対イオンであり、適切な電荷を有する金属またはプロトンであってもよく、式中、R は、有機および無機化学基の一般表記である) で表される。第 2 級アミンを、高圧力下で NO ガスを取り込みながら、塩基性条件に暴露することにより、ジアゼニウムジオレートの形成をもたらす。

【 0 0 1 4 】

【化 1】



化学式 1

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 5 】

本発明は、医療デバイスの製造およびコーティングに適した、一酸化窒素（NO）を供与するポリマーを提供する。より具体的には、本発明は、ジアゼニウムジオレート化し、制御された方法でNOを放出または供与することができる、側鎖に環状アミン類を含むポリマーを提供する。本発明のポリマー側鎖は、カップリング反応によって合成される。

【0016】

本発明の一実施形態では、一酸化窒素を供与することができるポリマーを備える植え込み型医療デバイスであって、ポリマーは、ポリマー骨格の上に配置された少なくとも1つの環状アミンを有するポリマー骨格を含む、植え込み型医療デバイスが提供される。

【0017】

別の実施形態では、ポリマー骨格は、アクリル類、ポリエーテル類、ポリエステル類、ポリアミン類、ポリウレタン類、これらのコポリマー、および/またはこれらの組み合わせからなる群から選択される。別の実施形態では、ポリマー骨格は、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリヒドロキシプロピルメタクリレート、ポリビニルアミン類、ポリビニルカルボン酸類、ポリビニルアルコール、メチルメタクリレート、メタクリル酸、メチルブチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルメタクリレート、エチルアクリレート、2-（エトキシエチルメタクリレート）、メチルアクリレート、エチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、およびブチルアクリレートからなる群から選択される、少なくとも1つのモノマーから構成される。

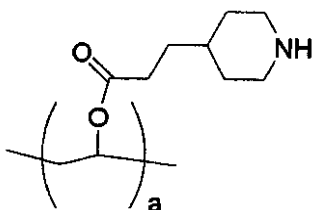
【0018】

別の本発明の実施形態では、環状アミンは、ピペリジンまたはピペラジン誘導体である。さらに別の実施形態では、ピペリジンまたはピペラジン誘導体は、ピペコリン酸、4-ピペリジンメタノール、ピペラジン-2-カルボン酸、および4-ピペリジン酪酸からなる群から選択される。

別の本発明の実施形態では、ポリマーは、化学式3：

【0019】

【化2】



化学式3

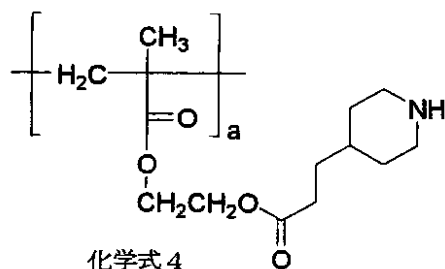
【0020】

の一般構造を含み、式中、aは、1～20，000の整数である。

別の本発明の実施形態では、ポリマーは、化学式4：

【0021】

【化3】



化学式4

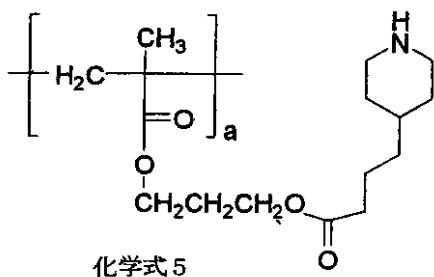
【0022】

の一般構造を含み、式中、aは、1～20，000の整数である。

別の本発明の実施形態では、ポリマーは、化学式5：

【0023】

【化 4】



【 0 0 2 4 】

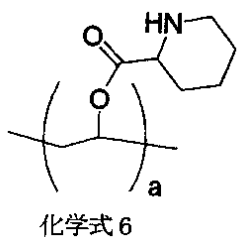
10

の一般構造を含み、式中、a は、1 ~ 20 , 0 0 0 の整数である。

別の本発明の実施形態では、ポリマーは、化学式 6 :

【 0 0 2 5 】

【化 5】



20

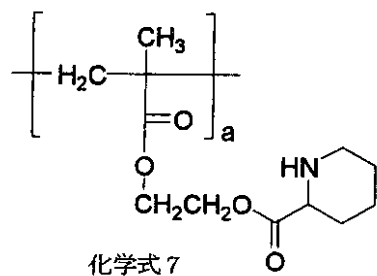
【 0 0 2 6 】

の一般構造を含み、式中、a は、1 ~ 20 , 0 0 0 の整数である。

別の本発明の実施形態では、ポリマーは、化学式 7 :

【 0 0 2 7 】

【化 6】



30

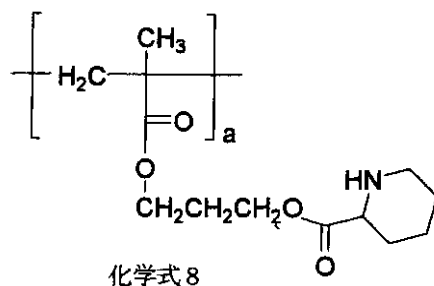
【 0 0 2 8 】

の一般構造を含み、式中、a は、1 ~ 20 , 0 0 0 の整数である。

別の本発明の実施形態では、ポリマーは、化学式 8 :

【 0 0 2 9 】

【化 7】



40

【 0 0 3 0 】

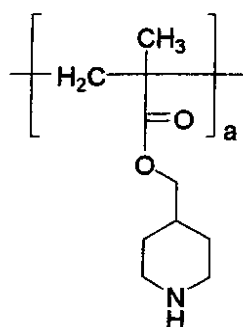
の一般構造を含み、式中、a は、1 ~ 20 , 0 0 0 の整数である。

別の本発明の実施形態では、ポリマーは、化学式 10 :

50

【 0 0 3 1 】

【 化 8 】



化学式9

10

【 0 0 3 2 】

の一般構造を含み、式中、 a は、 $1 \sim 20$ ， 000 の整数である。

別の本発明の実施形態では、医療デバイスは、血管ステント、ステントグラフト、尿道ステント、胆管ステント、カテーテル、ガイドワイヤ、ペースメーカーリード線、骨ねじ、縫合糸、および人工心臓弁からなる群から選択される。さらに別の実施形態では、植え込み型医療デバイスは、血管ステントである。別の実施形態では、ポリマーは、医療デバイス基材上にコーティングとして形成される。別の実施形態では、基材は、ステンレス鋼、ニチノール、アルミニウム、クロム、チタン、金、コバルト、セラミック、およびポリマーからなる群から選択される材料から形成される。別の実施形態では、医療デバイスは、該ポリマーから形成される。

20

【 0 0 3 3 】

本発明の一実施形態では、一酸化窒素放出ポリマーを提供する方法は、(a)ポリマー骨格を提供する工程と、(b)ポリマー骨格を環状アミンと反応させる工程と、(c)環状アミンを圧力下で一酸化窒素と反応させ、そのジアゼニウムジオレートを形成する工程と、を含む。

【 0 0 3 4 】

別の実施形態では、ポリマー骨格は、アクリル類、ポリエーテル類、ポリエステル類、ポリアミン類、ポリウレタン類、これらのコポリマー、および/またはこれらの組み合わせからなる群から選択される。さらに別の実施形態では、ポリマー骨格は、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリヒドロキシシルプロピルメタクリレート、ポリビニルアミン類、ポリビニルカルボン酸類、ポリビニルアルコール、メチルメタクリレート、メタクリル酸、メチルブチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルメタクリレート、エチルアクリレート、2-(エトキシエチルメタクリレート)、メチルアクリレート、エチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、およびブチルアクリレートからなる群から選択される、少なくとも1つのモノマーから構成される。

30

【 0 0 3 5 】

別の本発明の実施形態では、環状アミンは、ピペリジンまたはピペラジン誘導体である。別の実施形態では、ピペリジンまたはピペラジン誘導体は、ピペコリン酸、4-ピペリジンメタノール、ピペラジン-2-カルボン酸、および4-ピペリジン酪酸からなる群から選択される。

40

【 0 0 3 6 】

本発明の一実施形態では、(a)ポリマー骨格を提供する工程と、(b)ポリマー骨格を環状アミンと反応させる工程と、(c)環状アミンを圧力下で一酸化窒素と反応させ、そのジアゼニウムジオレートを形成する工程と、の方法に従って調製されるポリマーを備える、植え込み型医療デバイスが提供される。別の実施形態では、植え込み型医療デバイスは、血管ステントである。

【 0 0 3 7 】

50

本発明の一実施形態では、ポリマー被覆を備える植え込み型医療デバイスであって、ポリマーは、(a)ポリマー骨格を提供する工程と、(b)ポリマー骨格を環状アミンと反応させる工程と、(c)環状アミンを圧力下で一酸化窒素と反応させ、そのジアゼニウムジオレートを形成する工程と、の方法に従って調製される、植え込み型医療デバイスが提供される。別の実施形態では、植え込み型医療デバイスは、血管ステントである。

【発明を実施するための形態】

【0038】

用語の定義

骨格：本明細書で使用される「骨格」は、本発明のポリマーまたはコポリマーの主鎖を指す。本明細書で使用される「ポリエステル骨格」は、エステル結合を含む生体分解性ポリマーの主鎖を指す。

10

【0039】

コポリマー：本明細書で使用される「コポリマー」とは、モノマー等の2つ以上の異種単位の、同時に鎖を追加する重合によって生成される高分子として定義される。コポリマーは、バイポリマー(2つの異種単位)、ターポリマー(3つの異種単位)等を含むものとする。

【0040】

生体適合性：本明細書で使用される「生体適合性」とは、動物に傷害または死をもたらす原因となるか、または、動物の組織と密接に接触して置かれる際に、動物に有害反応を引き起こすことがない、任意の材料を意味するものとする。有害反応としては、炎症、感染、繊維性組織の形成、細胞死、または血栓症が挙げられる。

20

【0041】

制御放出：本明細書で使用される「制御放出」とは、所定の速度での医療デバイス表面からの生物活性化合物の放出を指す。制御放出は、特に意図しない限り、生物活性化合物が、医療デバイス表面から予測不可能にばらばらにはがれ落ちることがなく、生物環境と接触(本明細書で一次速度とも称する)してデバイスから「バースト」して離れることがないことを意味する。しかしながら、本明細書で使用される「制御放出」という用語は、展開(deployment)に関連する「バースト現象」を除外しない。一部の発明の実施形態では、薬物の初期バーストが望ましい場合があり、その後、より穏やかな放出が続く。放出速度は、均等な量の薬物が所定の時間に放出される(初期バースト相の有無に関わらず)定常状態(一般に、「持続放出」または「ゼロ次速度」と称される)であってもよく、または、勾配放出であってもよい。勾配放出は、デバイス表面から放出される薬物の濃度が、時間とともに変化することを意味する。

30

【0042】

ガラス転移温度(T_g)：本明細書で使用される「ガラス転移温度」即ちT_gとは、弾性があり柔軟な状態から、剛性がありかつ脆性がある状態にポリマーが構造的に転移する温度を指す。

【0043】

M_n：本明細書で使用されるM_nとは数平均分子量を指す。数学的に、これは、次の式：

40

$$M_n = \sum_i N_i M_i / \sum_i N_i$$

で表され、式中、N_iは、重量がM_iであるモル数である。

M_w：本明細書で使用されるM_wとは、所与のポリマーが有し得る平均重量である重量平均分子量を指す。数学的に、これは、次の式：

$$M_w = \sum_i N_i M_i^2 / \sum_i N_i M_i$$

で表され、式中、N_iは、重量がM_iである分子の数である。

【0044】

(発明の詳細な説明)

本発明は、医療デバイスを製造およびコーティングするのに適した、一酸化窒素(N₂O)を供与するポリマーを提供する。より具体的には、本発明は、ジアゼニウムジオレート

50

化し、生理環境においてNOを制御可能に放出または供与することができる、少なくとも1つの環状アミンを含む、ポリマーを提供する。さらに、環状アミン側鎖を含むポリマーを合成するための方法を開示する。

【0045】

本発明の一実施形態では、(a)ポリマー骨格を合成する工程と、(b)環状アミンをポリマーの骨格に結合する工程と、(c)環状アミンを圧力下でNOと反応させ、そのジアゼニウムジオレートを形成する工程と、を含む、反応性環状アミン類を有するポリマーを提供する方法を開示する。本発明のポリマーの骨格は、対応する求核試薬または求電子試薬を用いて環状アミンに結合する、求核または求電子要素を含む。縮合反応もまた環状アミンをポリマー骨格に結合させるのに使用する。

10

【0046】

反応性環状アミン類を有するポリマーを生成する方法の別の実施形態では、ポリマーは、アクリル類、ポリエーテル類、ポリエステル類、ポリアミン類、ポリウレタン類、これらのコポリマー、および/またはこれらの組み合わせを含むことができるが、これらに限定されない。別の実施形態では、ポリマーは、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリヒドロキシプロピルメタクリレート、ポリビニルアミン類、ポリビニルカルボン酸類、ポリビニルアルコール、メチルメタクリレート、メタクリル酸、メチルブチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルメタクリレート、エチルアクリレート、2-(エトキシエチルメタクリレート)、メチルアクリレート、エチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、およびブチルアクリレートを含むが、これらに限定されない、少なくとも1つのモノマーを含む。

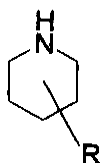
20

【0047】

別の実施形態では、環状アミン類は、炭素数2~12の範囲の環サイズを含むが、これらに限定されない。一実施形態では、環状アミンは、ピペリジン、またはその誘導体である。ピペリジン部分は、化学式2の一般構造を有し、官能基Rをさらに含む。化学式2に表されるように、ピペリジン部分をポリマー骨格に結合させるために、異なる環位置の種々の独立した官能基(化学式2においてRとして表される)を使用する。

【0048】

【化9】



化学式2

30

【0049】

化学式2では、Rは、求電子試薬および随意に求核試薬に対して反応性である基を有する、C1からC10の炭化水素を含む。一実施形態では、ピペリジン誘導体としては、ピペコリン酸、4-ピペリジンメタノール、ピペラジン-2-カルボン酸、および4-ピペリジン酪酸があげられるが、これらに限定されない。

40

【0050】

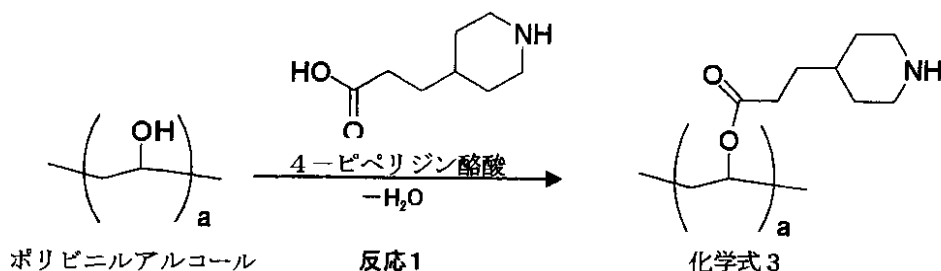
本発明の一実施形態では、ポリマーは、ピペリジン誘導体等の環状アミン類を含む側鎖を有する。側鎖はこれに限定されない。本発明の方法の実施形態では、ピペリジン誘導体は、ポリマーの骨格を有する独立した官能基の縮合反応によって導入される。

【0051】

一実施形態では、ポリマーは、ピペリジン4-ピペリジン酪酸と反応し(反応1)、化学式3の一般構造を有するポリマーを生成するポリビニルアルコールである。化学式3のポリマーは、ジアゾニウムジオレート化に適している。

【0052】

【化 1 0】



【0053】

10

化学式3の一実施形態では、aは、1～20,000の範囲の整数である。追加の実施形態では、aは、10～19,000、100～18,000、200～17,000、300～16,000、400～15,000、500～14,000、600～13,000、700～12,000、800～11,000、900～12,000、1,000～11,000、1,100～10,000、1,200～9,000、1,300～8,000、1,400～7,000、1,500～6,000、1,600～5,000、1,700～4,000、1,800～3,000、1,900～2,000、または1,900～1,950の範囲である。

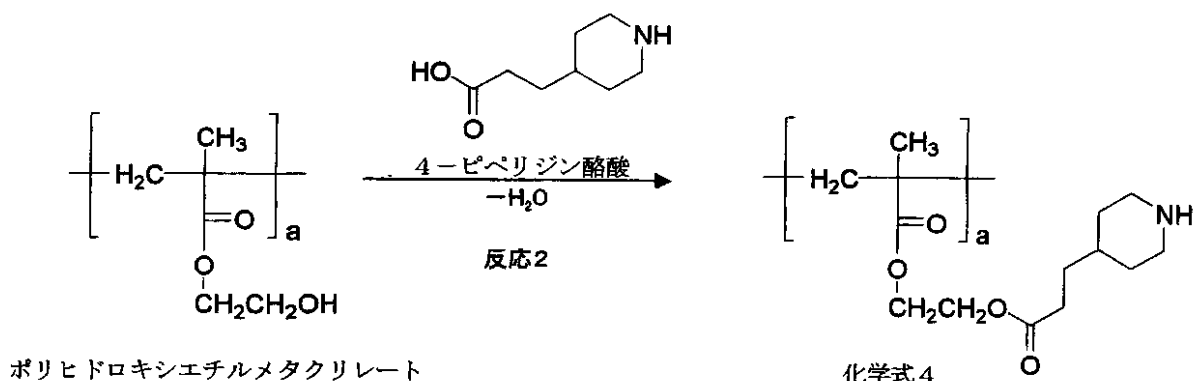
【0054】

20

別の実施形態では、ポリマーは、ピペリジン4-ピペリジン酪酸と反応し(反応2)、化学式4の一般構造を有するポリマーを生成する、ポリヒドロキシエチルメタクリレートである。化学式4のポリマーは、ジアゾニウムジオレート化に適している。

【0055】

【化 1 1】



30

【0056】

化学式4の一実施形態では、aは、1～20,000の範囲の整数である。追加の実施形態では、aは、10～19,000、100～18,000、200～17,000、300～16,000、400～15,000、500～14,000、600～13,000、700～12,000、800～11,000、900～12,000、1,000～11,000、1,100～10,000、1,200～9,000、1,300～8,000、1,400～7,000、1,500～6,000、1,600～5,000、1,700～4,000、1,800～3,000、1,900～2,000、または1,900～1,950の範囲である。

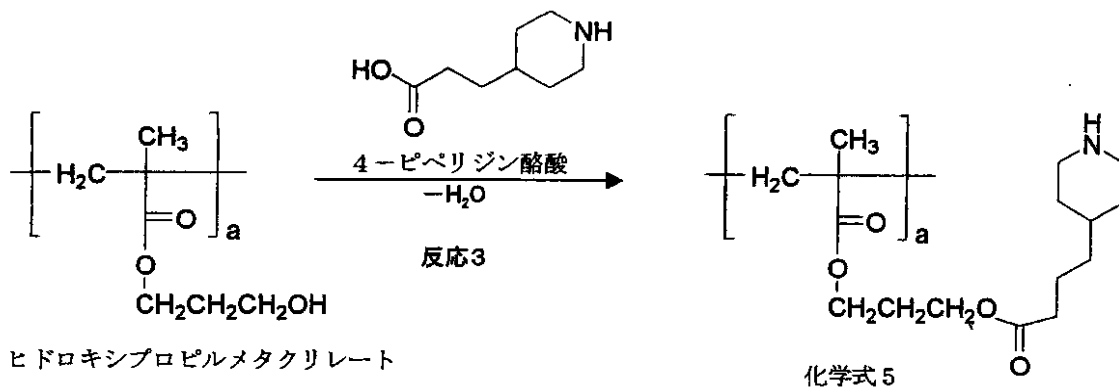
40

【0057】

さらに別の実施形態では、ポリマーは、ピペリジン4-ピペリジン酪酸と反応し(反応3)、化学式5の一般構造を有するポリマーを生成する、ポリヒドロキシプロピルメタクリレートである。化学式5のポリマーは、ジアゾニウムジオレート化に適している。

【0058】

【化 1 2】



10

【0059】

化学式 5 の一実施形態では、 a は、1 ~ 20, 000 の範囲の整数である。追加の実施形態では、 a は、10 ~ 19, 000、100 ~ 18, 000、200 ~ 17, 000、300 ~ 16, 000、400 ~ 15, 000、500 ~ 14, 000、600 ~ 13, 000、700 ~ 12, 000、800 ~ 11, 000、900 ~ 12, 000、1, 000 ~ 11, 000、1, 100 ~ 10, 000、1, 200 ~ 9, 000、1, 300 ~ 8, 000、1, 400 ~ 7, 000、1, 500 ~ 6, 000、1, 600 ~ 5, 000、1, 700 ~ 4, 000、1, 800 ~ 3, 000、1, 900 ~ 2, 000、または 1, 900 ~ 1, 950 の範囲である。

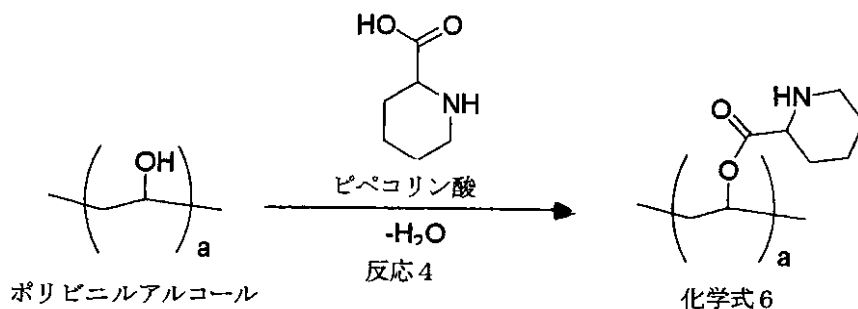
20

【0060】

別の実施形態では、ポリマーは、ピペリジンピペコリン酸と反応し（反応 4）、化学式 6 の一般構造を有するポリマーを生成する、ポリビニルアルコールである。化学式 6 のポリマーは、ジアゾニウムジオレート化に適している。

【0061】

【化 1 3】



30

【0062】

化学式 6 の一実施形態では、 a は、1 ~ 20, 000 の範囲の整数である。追加の実施形態では、 a は、10 ~ 19, 000、100 ~ 18, 000、200 ~ 17, 000、300 ~ 16, 000、400 ~ 15, 000、500 ~ 14, 000、600 ~ 13, 000、700 ~ 12, 000、800 ~ 11, 000、900 ~ 12, 000、1, 000 ~ 11, 000、1, 100 ~ 10, 000、1, 200 ~ 9, 000、1, 300 ~ 8, 000、1, 400 ~ 7, 000、1, 500 ~ 6, 000、1, 600 ~ 5, 000、1, 700 ~ 4, 000、1, 800 ~ 3, 000、1, 900 ~ 2, 000、または 1, 900 ~ 1, 950 の範囲である。

40

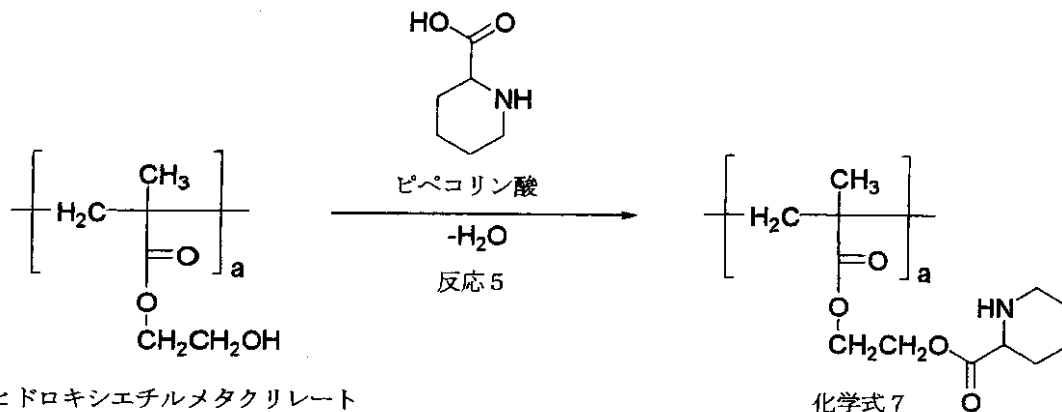
【0063】

別の実施形態では、ポリマーは、ピペリジンピペコリン酸と反応し（反応 5）、化学式 7 の一般構造を有するポリマーを生成する、ポリヒドロキシエチルメタクリレートである。化学式 7 のポリマーは、ジアゾニウムジオレート化に適している。

【0064】

50

【化 1 4】



10

【0065】

化学式 7 の一実施形態では、 a は、1 ~ 20, 000 の範囲の整数である。追加の実施形態では、 a は、10 ~ 19, 000、100 ~ 18, 000、200 ~ 17, 000、300 ~ 16, 000、400 ~ 15, 000、500 ~ 14, 000、600 ~ 13, 000、700 ~ 12, 000、800 ~ 11, 000、900 ~ 12, 000、1, 000 ~ 11, 000、1, 100 ~ 10, 000、1, 200 ~ 9, 000、1, 300 ~ 8, 000、1, 400 ~ 7, 000、1, 500 ~ 6, 000、1, 600 ~ 5, 000、1, 700 ~ 4, 000、1, 800 ~ 3, 000、1, 900 ~ 2, 000、または 1, 900 ~ 1, 950 の範囲である。

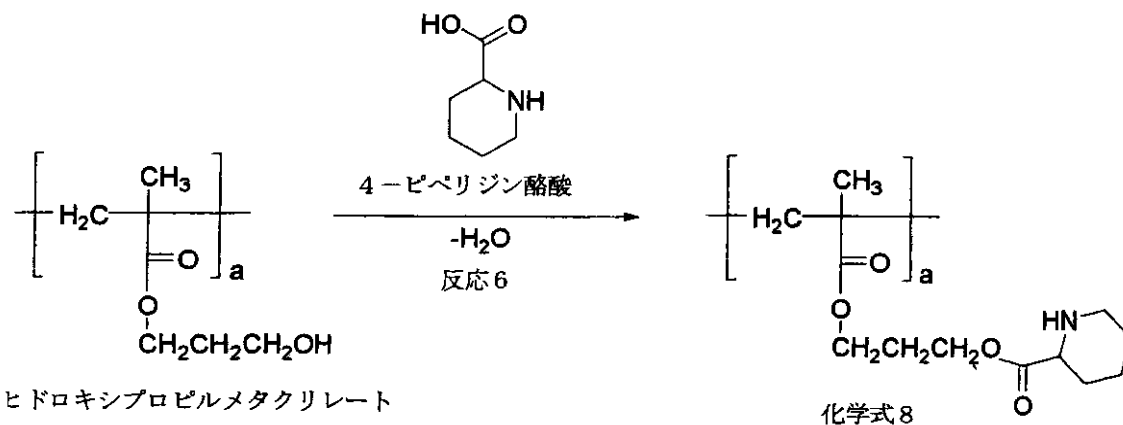
20

【0066】

別の実施形態では、ポリマーは、ピペリジンピペコリン酸と反応し（反応 6）、化学式 8 の一般構造を有するポリマーを生成する、ポリヒドロキシプロピルメタクリレートである。化学式 8 のポリマーは、ジアゾニウムジオレート化に適している。

【0067】

【化 1 5】



30

40

【0068】

化学式 8 の一実施形態では、 a は、1 ~ 20, 000 の範囲の整数である。追加の実施形態では、 a は、10 ~ 19, 000、100 ~ 18, 000、200 ~ 17, 000、300 ~ 16, 000、400 ~ 15, 000、500 ~ 14, 000、600 ~ 13, 000、700 ~ 12, 000、800 ~ 11, 000、900 ~ 12, 000、1, 000 ~ 11, 000、1, 100 ~ 10, 000、1, 200 ~ 9, 000、1, 300 ~ 8, 000、1, 400 ~ 7, 000、1, 500 ~ 6, 000、1, 600 ~ 5, 000、1, 700 ~ 4, 000、1, 800 ~ 3, 000、1, 900 ~ 2, 000、または 1, 900 ~ 1, 950 の範囲である。

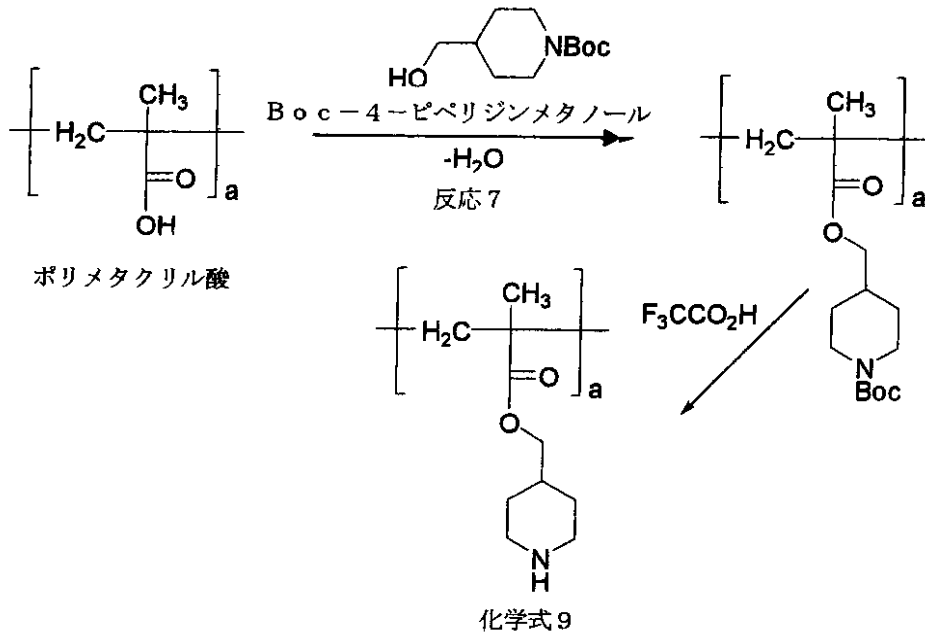
【0069】

50

別の実施形態では、ポリマーは、ピペリジンBoc-4-ピペリジンメタノールと反応し（反応7）、化学式9の一般構造を有するポリマーを生成する、ポリメタクリル酸である。次いで、化学式9のBoc（tert-ブチルカルバメート）基は除去され、化学式10の一般構造を有するポリマーを得る。化学式10のポリマーは、ジアゾニウムジオレート化に適している。

【0070】

【化16】



10

20

【0071】

化学式8の一実施形態では、aは、1～20, 000の範囲の整数である。追加の実施形態では、aは、10～19, 000、100～18, 000、200～17, 000、300～16, 000、400～15, 000、500～14, 000、600～13, 000、700～12, 000、800～11, 000、900～12, 000、1, 000～11, 000、1, 100～10, 000、1, 200～9, 000、1, 300～8, 000、1, 400～7, 000、1, 500～6, 000、1, 600～5, 000、1, 700～4, 000、1, 800～3, 000、1, 900～2, 000、または1, 900～1, 950の範囲である。

30

【0072】

本発明のポリマーの物理的特性は、ポリマーが、目的の用途で最適に機能することができるように微調整することができる。微調整することができる特性としては、Tg、分子量（MnおよびMwの両方）、多分散性指数（PDI、Mw/Mnの商）、弾性率、および両親媒性度があげられるがこれらに限定されない。本発明の一実施形態では、ポリマーのTgは、約-10～約85の範囲である。さらに別の本発明の実施形態では、ポリマーのPDIは、約1.35～約4の範囲である。別の本発明の実施形態では、ポリマーのTgは、約0～約40の範囲である。さらに別の本発明の実施形態では、ポリマーのPDIは、約1.5～約2.5の範囲である。

40

【0073】

本発明のNO供与ポリマーでコーティングするのに適した植え込み型医療デバイスには、血管ステント、ステントグラフト、尿道ステント、胆管ステント、カテーテル、ガイドワイヤ、ペースメーカーリード線、骨ねじ、縫合糸、および人工心臓弁を含むが、これらに限定されない。また、本発明のポリマーは、植え込み型医療デバイスを製造するのにも適している。本発明のNO供与ポリマーから製造することができる医療デバイスには、血管ステント、ステントグラフト、尿道ステント、胆管ステント、カテーテル、ガイドワイヤ、ペースメーカーリード線、骨ねじ、縫合糸、および人工心臓弁を含むが、これらに限

50

定されない。

【0074】

本発明のポリマー被覆は、血行環境内に配置される医療デバイスを目的とし、優れた付着特性を有する。すなわち、コーティングは、医療デバイス表面と安定して結合されなければならない。多くの様々な材料を使用して植え込み型医療デバイスの基材を製造することが可能であり、ステンレス鋼、ニチノール、アルミニウム、クロム、チタン、金、コバルト、セラミック、および様々な合成ポリマー、ならびにコラーゲン、線維素、および植物繊維等の天然材料があげられるが、これらに限定されない。本発明の教示に従って作製されたポリマー被覆とともに、これらの材料のすべて、およびその他の材料が使用されてもよい。さらに、本発明のポリマーは、医療デバイス全体を製造するために使用することができる。

10

【0075】

どのようにポリマーが表面に付着するかの説明を試みるか、またはその理解の一助となる、多くの理論が存在する。最も重要な力としては、静電結合および水素結合があげられる。しかしながら、湿潤性、吸収、および弾力性を含む他の因子も、ポリマーが異なる表面にどれだけしっかりと付着するかを決定する。したがって、より均一なコーティング表面を形成するために、多くの場合、ポリマー系コート、またはプライマーが使用される。

【0076】

本発明のNOを供与するポリマー被覆は、当業者に既知のいずれかの方法で、下塗りされた、またはむき出しの医療デバイス表面に塗布することができる。本発明に適合する塗布方法には、噴霧、浸漬、刷毛塗り、真空蒸着等を含むが、これらに限定されない。さらに、本発明のNOを供与するポリマー被覆は、キャップコートとともに使用され得る。本明細書で使用されるキャップコートは、別のコーティングの上に適用される最外コーティング層を指す。本発明のNOを供与するポリマー被覆は、プライマーコートの上に適用され得る。次いで、ポリマーキャップコートが本発明のNOを供与するポリマー被覆の上に適用される。キャップコートは、任意で、NO放出を制御するための拡散障壁としての役割を果たし得る。キャップコートは、ステントを保護するために、ステントの表面に適用される、単なる生体適合性ポリマーであり得、NO放出速度に影響を与えない。

20

【0077】

また、本発明のNOを供与するポリマーは、薬物の送達および制御放出にも有用である。本発明のポリマーから放出するのに適した薬物には、抗増殖性化合物、細胞増殖抑制化合物、毒性化合物、抗炎症性化合物、化学療法薬、鎮痛薬、抗生物質、プロテアーゼ阻害剤、スタチン、核酸類、ポリペプチド、増殖因子、および組み換え微生物、リボソーム等を含む送達ベクターを含むが、これらに限定されない。

30

【0078】

本発明の一実施形態では、制御可能に放出される薬物にはFKBP-12結合剤を含むマクロライド抗生物質を含むが、これに限定されない。この種の例示的な薬物には、シロリムス(ラパマイシン)(化学式2)、タクロリムス(FK506)、エベロリムス(サーティカンまたはRAD-001)、テムシロリムス(CCI-779または米国特許出願整理番号第10/930,487号に開示される、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピオン酸を有する非晶質ラパマイシン42-エステル)、およびゾリムス(zolimus)(ABT-578、米国特許第6,015,815号および同第6,329,386号を参照)(化学式1)を含む。米国特許第5,362,718号に開示されるような、追加の、および他のラパマイシンヒドロキシエステル類が、本発明のポリマーと組み合わせて使用されてもよい。それらが教示するものは、すべてFKBP-12結合化合物および誘導体に関連することから、前述の特許および特許出願のすべての全内容は、本明細書に含まれるものとする。

40

次の非制限的な実施例により、本発明の教示に従って例示的なポリマーを合成するための方法を提供する。

【実施例1】

50

【0079】

実施例1は、本発明の教示に係るポリマーを含む環状アミンを生成するための非制限的合成方法を例証する。

【0080】

n - プロピルアルコール、および2 - ブタノン (70 : 30、2 - ブタノン : n - プロピルアルコール、300 mL)、および2, 2 - アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル) (1.36 g、0.8重量%)の混合物中のポリヒドロキシプロピルメタクリレート (7.7 g、0.54ミリモル)を、機械的攪拌器を備える500 mLの三口丸底グラスに添加する。窒素の正味正圧を導入し、反応を5時間加熱 (60) する。次いで反応を冷却 (23) する。ポリマー溶液を低温メタノール (-60) に注ぎ、白色ポリマーを析出させる。すべての溶媒の上澄を静かに移し、ポリマーをクロロホルムに再溶解する。この手順を3回繰り返す。次いで、ポリマーを真空中に置き、真空中で溶媒を除去し、固体ポリマーを得る。

10

【実施例2】

【0081】

実施例2は、本発明のポリマーと化学式2の一般構造を有する環状アミンとの間の非制限的エステル化反応を例証する。

【0082】

ポリマーおよび化学式2の一般構造を有する環状アミンが入っている反応槽に、モレキュラーシーブ (ただし、これらに限定されない)、および硫酸 (ただし、これに限定されない)等の触媒等の脱水剤を添加する。反応を攪拌し、いったん完了したら、溶媒を真空中で除去する。ポリマーを、水および適当な有機溶媒で洗浄し、次いで乾燥させる。

20

【実施例3】

【0083】

実施例3は、ジアゼニウムジオレート類の形成、すなわち一酸化窒素 (NO) のポリマーへの組み込みの非制限的な実施例を例証する。

【0084】

2, 4, 7 - トリニトロ - 9 - フルオレノン (THF) 中に溶解したポリマー (典型的には10 mg / 50 mL)を、高圧力反応槽内に入れる。次いで槽を通して、不活性ガス (不活性ガスとしてはアルゴンおよび窒素があげらるが、これらに限定されない)でパージする。次いで過剰 (典型的には110% ~ 200%)の溶媒に溶解した塩基 (典型的には、メタノール中のナトリウムメトキシドまたはカリウムメトキシド)を添加する。反応を攪拌し、槽をNOガスでパージする。NOガスの圧力を上昇させ (典型的には、少なくとも15 psi)、次いで反応混合物を少なくとも24時間、さらに攪拌する。ポリマーの沈殿を助長するために、ジアゼニウムジオレート類の形成に必要な時間の最後に、乾燥疎水性溶媒 (典型的には、ヘキサン類またはメチルtert - ブチルエーテル)を添加する。次いでポリマーをろ過し、乾燥させる。

30

【実施例4】

【0085】

実施例4は、本発明の環状アミン含有ポリマーでコーティングされた血管ステント上へのジアゼニウムジオレート類の形成を例証する。

40

【0086】

実施例2および実施例3の少なくとも1つのポリマーでコーティングされた血管ステントを、13 mm x 100 mmのガラス試験管内に入れる。メタノールまたはアセトニトリル中3%のナトリウムメトキシドを試験管に10ミリリットル添加し、次いでそれを250 mLのステンレス鋼パール (Parr (登録商標)) 反応装置内に置く。窒素ガスを用いて10気圧での加圧 / 減圧のサイクルを繰り返す (x 10) ことにより装置を脱気する。次に、槽により、NOを用いた30気圧での加圧 / 減圧を2サイクル行う。最後に、30気圧のNOで槽を充満させ、室温で24時間放置する。24時間後、槽からNOをパージし、窒素ガスの10気圧での加圧 / 減圧サイクルを繰り返す (x 10)。槽から試験管

50

を取り出し、3%のナトリウムメトキシド溶液の上澄を静かに移す。次いで、10mLのメタノール(×1)および10mLのジエチルエーテル(×3)を用いて、ステントを洗浄する。次いでステントを試験管から取り出し、窒素ガス流下で乾燥させる。この手順により、ジアゼニウムジオレート化ポリマー被覆血管ステントを得る。

【実施例5】

【0087】

本発明は、医療デバイスの製造および医療デバイスコーティングに用いられる環状アミン含有ポリマーに関する。実施例5は、本発明の教示に係る環状アミン含有ポリマーで作製されるステントを製造するための非制限的な方法を開示する。

【0088】

例示的、非制限的目的で、血管ステントについて説明する。射出成形機の容器内で、本発明の教示に従って作製される環状アミン含有ポリマーを、融解するまで加熱し、圧力下でステント型に押し込む。成形されたポリマー(この段階で、ステントと似ており、ステントである)を冷却し、固化した後、ステントを型から取り出す。本発明の一実施形態では、ステントは、第1および第2の端、ならびに第1の端と第2の端との間に配置された壁面を有する、管形状部材である。壁は、編み上げのような実施形態に織り込まれた押出ポリマーモノフィラメントから構成される。第2の実施形態では、ステントは、射出成形品または押出成形品である。管の壁に、穿孔を成形、レーザー切削、ダイ切削、または機械加工する。編み上げステント実施形態では、モノフィラメントは、ペレット化され、次いで、乾燥されたポリマー材料から製造される。乾燥したポリマーペレットは、次いで押出され、急冷された粗いモノフィラメントを形成する。押出され、急冷された原料モノフィラメントは、次いで、平均直径が約0.01mm~0.6mm、好ましくは、約0.05mm~0.15mmの最終的なモノフィラメントにされる。約10~約50の最終的なモノフィラメントを、次いで、用途に適した寸法の編み上げマンドレル上に、編み上げ角を約90~170度で、編み込み手法で織り込む。編み込まれたステントを、次いで編み上げマンドレルから取り外し、編み上げマンドレルの直径以下の直径を有するアニーリングマンドレルの上に配置し、空气中、不活性雰囲気中、または真空中で、約5分間~約18時間、約ポリマーガラス転移温度とポリマーブレンド融解温度との間の温度でアニーリングする。次いでステントを冷却してから、切断する。

【0089】

別途示されていない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される原料の量、分子量等の特性、反応条件等を表すすべての数字は、すべての場合において、「約」という用語によって修飾されていると理解される。したがって、そうではないと示されていない限り、以下の明細書および添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、概数であり、本発明によって得ることが求められる所望の特性に応じて変動し得る。特許請求の範囲に対して均等論の適用を制限することは極めて少なく、意図するものでもないが、それぞれの数値パラメータは、少なくとも、報告される有効桁の数の観点から、通常の丸め技術を適用することによって、解釈されるべきである。本発明の広範囲に示される数値範囲およびパラメータは概数であるものの、具体的な実施例に記載される数値は、可能な限り正確に報告されている。しかしながら、いかなる数値も、それぞれの試験方法に見られる標準偏差から必然的に生じる、ある程度の誤差を本質的に含む。

【0090】

本発明の説明の文脈において(特に、次の特許請求の範囲の文脈において)使用される、「1つの(a)」、「1つの(an)」、「該(the)」という用語、および同様の指示対象は、本明細書に示されていない限り、または文脈によって明確に否定されていない限り、単数および複数の両方を対象とすると解釈される。本明細書での数値の範囲の列挙は、単に、範囲内の各々の別個の値を個々に参照する、簡便な方法としての役割を果たすことが意図される。本明細書に示されていない限り、各々の個々の値は、本明細書に個々に列挙されるかのように、明細書に組み込まれる。本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書に示されていない限り、または文脈によって明確に否定されていない限り、

いずれかの適した順序で実施することができる。いずれかおよびすべての実施例の使用、または本明細書で提供される例示的言語（例えば「等（such as）」）は、単に、本発明をより説明することだけが意図され、主張されていない限り、本発明の範囲に制限は課さない。明細書のいかなる言語も、本発明の実施に必要な不可欠ないずれかの主張されていない要素を指すと解釈されるべきではない。

【0091】

本明細書に開示される本発明の代替要素または実施形態の分類は、制限として解釈されない。それぞれの分類の構成要素は、個々に、あるいは本明細書に見られる分類の他の構成要素または他の構成要素との任意の組み合わせで参照あるいは主張されてもよい。利便性および/または特許性の理由から、群の1つ以上の構成要素が群に含まれている、または群から削除されていることが予想される。何らかのそのような包含または削除が生じる場合、本明細書は、修飾される通りに群を含み、したがって、添付の特許請求の範囲で使用される、すべてのマークッシュ群の書面による説明を充足するとみなされる。

10

【0092】

本発明を実施する本発明人にとって既知の最良の形態を含む、本発明の特定の実施形態が本明細書に記載される。前述の説明を読めば、当然ながら、これらの実施形態の変形が、当業者に明らかとなるであろう。本発明者は、精通する者が必要に応じてそのような変形を採用することを予期し、本発明者は、本発明が本明細書に具体的に記載されるものとは別の方法で実施されることを意図する。したがって、本発明は、適用法によって認められるように、ここに添付の特許請求の範囲で列举される主題のすべての修正物および同等物を含む。さらに、本明細書に示されていない限り、または文脈によって明確に否定されていない限り、上述の要素のすべての考えられる変形のいかなる組み合わせも、本発明によって包含される。

20

【0093】

さらに、本明細書を通して、特許および刊行物を多数参照してきた。上記の参照物および刊行物の各々は、それらの全体が本明細書に含まれるものとする。

【0094】

最後に、本明細書に開示される本発明の実施形態は、本発明の原理を例証することを理解されたい。採用され得る他の修正は、本発明の範囲内である。したがって、一例として、本明細書の教示に従って本発明の代替構成が利用されてもよいが、これらに限定されない。したがって、本発明は、正確に示され、説明したものに制限されない。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/054256

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61L27/14 A61L31/10	A61L27/34	A61L29/04 A61L29/08 A61L31/04
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) A61L		
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, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PARZUCHOWSKI P G ET AL: "Synthesis and Characterization of Polymethacrylate-Based Nitric Oxide Donors" J. AM. CHEM. SOC., vol. 124, 20 September 2002 (2002-09-20), pages 12182-12191, XP002526726 page 12182, paragraph 1 page 12183, paragraph 2 - paragraph 5	1-26
X	US 5 405 919 A (KEEFER LARRY K [US] ET AL) 11 April 1995 (1995-04-11) cited in the application column 3, line 45 - line 51 column 4, line 57 - line 63 column 6, line 41 - column 7, line 3 column 8, line 33 - line 44	1,2,13, 14,17, 23,24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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. "B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 September 2009		Date of mailing of the international search report 22/09/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Dudás, Eszter 15. 1. 2010

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

61000020006



2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/054256

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5405919	A	11-04-1995	US 5525357 A	11-06-1996
			US 5718892 A	17-02-1998
			US 5676963 A	14-10-1997
			US 5691423 A	25-11-1997

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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72)発明者 チェン バイウェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 4 0 9 サンタ ローザ ブリーデン ストリート 3
6 6

(72)発明者 チェン ミンフェイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 4 0 9 サンタ ローザ オウル ヒル アベニュー
5 7 6 3

(72)発明者 ウディピ キショア

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 4 0 3 サンタ ローザ アルカースト コート 3 5
7 5

F ターム(参考) 4C081 AB13 AB16 AB17 AC02 AC03 AC08 BA17 CA05 CA08 CC07
EA05 EA06
4C167 AA01 AA28 AA50 BB05 BB06 BB13 BB19 BB26 CC07 CC08
DD01 EE08 FF01 FF03 FF05 GG02 GG05 GG07 GG08 GG16
GG22 GG23 GG24 GG42 GG43 HH08 HH09 HH10 HH16