

(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2009-505727

(P2009-505727A)

(43) 公表日 平成21年2月12日(2009.2.12)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61L 31/00 (2006.01)	A 61 L 31/00	Z 4 C 08 1
A61L 27/00 (2006.01)	A 61 L 27/00	D 4 C 09 7
A61F 2/82 (2006.01)	A 61 L 27/00	E 4 C 16 7
C08G 63/08 (2006.01)	A 61 L 27/00	F 4 J 00 2
C08L 67/04 (2006.01)	A 61 M 29/02	4 J 02 9

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く

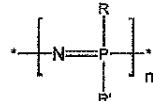
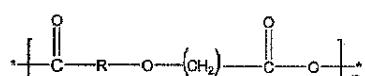
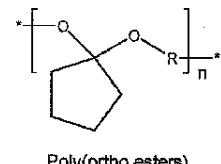
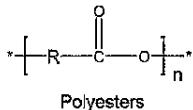
(21) 出願番号	特願2008-527964 (P2008-527964)	(71) 出願人	502129357 メドトロニック ヴァスキュラー インコ ーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95 403 サンタ ローザ アノーカル プ レイス 3576
(86) (22) 出願日	平成18年8月9日 (2006.8.9)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(85) 翻訳文提出日	平成20年4月23日 (2008.4.23)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 國際出願番号	PCT/US2006/031290	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 國際公開番号	W02007/024501	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 國際公開日	平成19年3月1日 (2007.3.1)		
(31) 優先権主張番号	60/711,900		
(32) 優先日	平成17年8月25日 (2005.8.25)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療機器及びそのコーティングとして有益な一酸化窒素放出生分解性ポリマー

(57) 【要約】

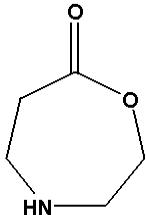
移植可能な医療機器及びコーティングとして適している一酸化窒素(NO)放出ポリマーを提供する。具体的には、[1,4]オキサゼパン-7-オン及びその誘導体由来NO放出生分解性ポリマーを含む移植可能な医療機器及び又はコーティングである。本発明の医療機器及びコーティングはin situにおける付加的生理活性物質の放出制御薬物送達にも使用することが出来、及び再狭窄、動脈瘤、不安定プラーカーのような症状の治療又は予防に有益である。



【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも1種のモノマー単位が式Iで表される化合物から誘導された、一酸化窒素(N₂O)を放出し、生体適合性で、生分解性であるポリマーを含む医療機器。



式I

10

【請求項2】

前記医療機器が血管ステント、ステントグラフト、尿道ステント、胆汁管ステント、カテーテル、縫合糸、眼科用装置、心臓弁、シャント、ペースメーカー、骨接合用ネジ及びアンカーリ、保護板、および人工関節からなる群から選択される請求項1記載の医療機器。

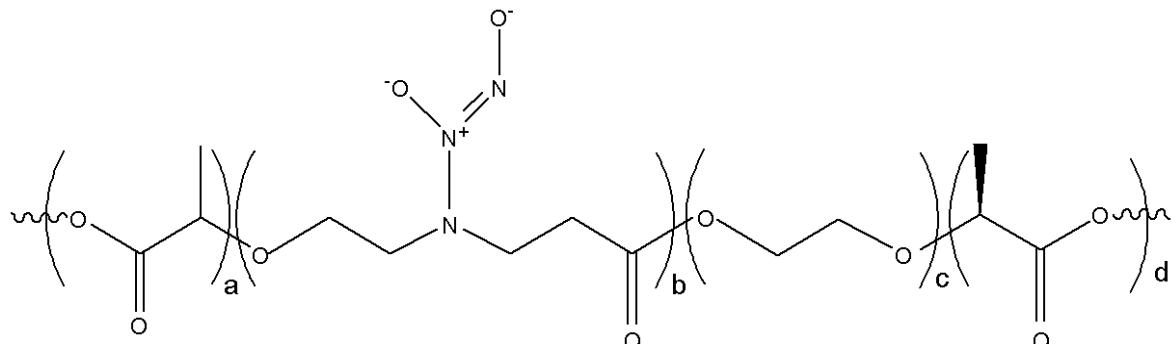
【請求項3】

前記生体適合性で、生分解性であるポリマーがさらにゾタロリムス、エストロゲン、シャペロン阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤、レプトマイシンB、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ配位子(PPAR γ)、ハイポセマイシン、ビスホスホネート、上皮増殖因子阻害剤、抗体、プロテアソーム阻害剤、抗生物質、抗炎症剤、アンチセンスヌクレオチド及び形質転換核酸を含む群から選択される少なくとも1種の付加的な生理活性物質を含む請求項1記載の医療機器。

20

【請求項4】

前記生分解性ポリマーが式VIIIの化合物を含む請求項1記載の医療機器。



式VIII

30

(式中a:b:c:dの比はa=4.0-4.5、b=1.0-1.2、c=0.1-0.5及びd=4.0-4.5である。)

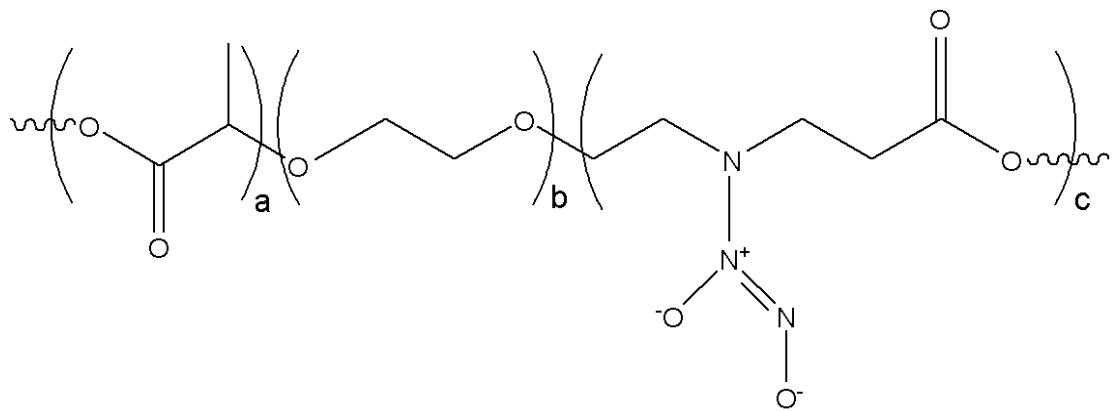
【請求項5】

前記a:b:c:dの比が4.4:1.1.8:0.2:4.4である請求項4記載の医療機器。

40

【請求項6】

前記生分解性ポリマーが式IXの化合物を含む請求項1記載の医療機器。



式IX

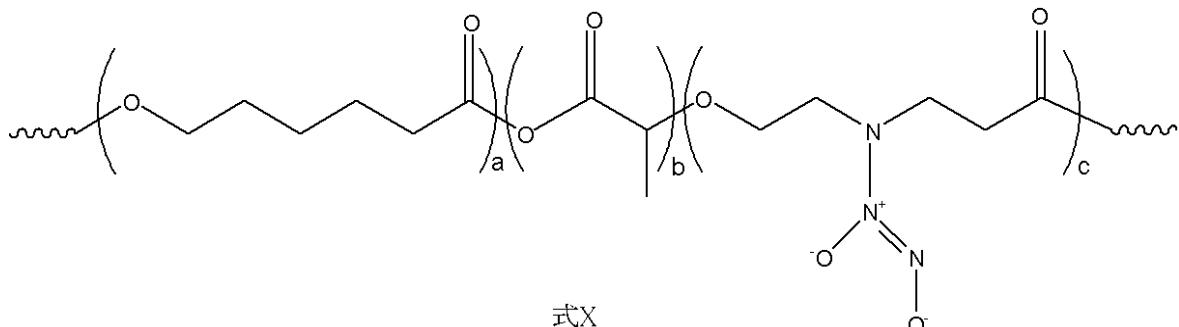
(式中a:b:cの比はa=9.0-9.9、b=0.1-1及びc=0.5-2.0である。)

【請求項7】

前記a:b:cの比が9.9:0.13:0.87である請求項6記載の医療機器。

【請求項8】

前記生分解性ポリマーが式Xの化合物を含む請求項1記載の医療機器。



式X

(式中a:b:cの比はa=1-5、b=9.0-9.9及びc=0.1-1.0である。)

【請求項9】

前記a:b:cの比が3:9.6:1である請求項8記載の医療機器。

【請求項10】

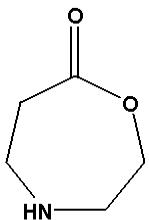
前記医療機器が血管ステント、ステントグラフト、尿道ステント、胆汁管ステント、カテーテル、縫合糸、眼科用装置、心臓弁、シャント、ペースメーカー、骨接合用ネジ及びアンカー、保護板、および人工関節からなる群から選択される請求項4から9のいずれか1項記載の医療機器。

【請求項11】

前記NO放出生分解性ポリマーがさらにゾタロリムス、エストロゲン、シャペロン阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤、レプトマイシンB、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ配位子(PPAR γ)、ハイポセマイシン、ビスホスホネート、上皮増殖因子阻害剤、抗体、プロテアーソーム阻害剤、抗生物質、抗炎症剤、アンチセンスヌクレオチド及び形質転換核酸からなる群から選択される生理活性物質を含む請求項4から9のいずれか1項記載の医療機器。

【請求項12】

少なくとも1つのモノマー単位が式Iの化合物から誘導される、NOを放出し、生体適合性で、生分解性であるポリマーを含み、前記生分解性ポリマーがさらに生理活性物質を含む血管ステント。



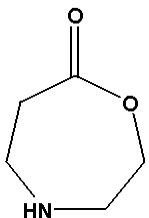
式I

【請求項 1 3】

前記生理活性物質がゾタロリムスである請求項 1 2 記載の血管ステント。 10

【請求項 1 4】

少なくとも 1 つのモノマー単位が式 I の化合物から誘導される、生体適合性で、生分解性であるポリマーを含み、前記生分解性ポリマーがさらにゾタロリムスを含む NO 放出コーティングを有する移植可能な医用機器。



20

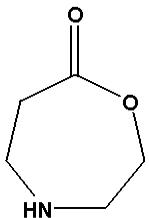
式I

【請求項 1 5】

前記医療機器がステンレス鋼、ニチノール、アルミニウム、クロム、チタン、金、コバルト、コバルト合金、チタン合金、セラミック及び合成ポリマーからなる群から選択される生体適合性材料から製造された血管ステントである請求項 1 4 記載の移植可能な医療機器。

【請求項 1 6】

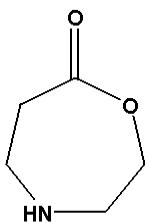
少なくとも 1 つのモノマー単位が式 I の化合物から誘導される、NO を放出し、生体適合性で、生分解性であるポリマーを含み、前記生分解性ポリマーがさらにゾタロリムスを含む、生分解性で移植可能な医療機器。 30



式I

【請求項 1 7】

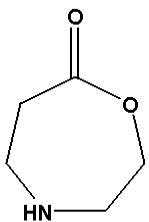
少なくとも 1 つのモノマーユニットが式 I の化合物から誘導される、生体適合性で、生分解性であるポリマーを含み、前記生分解性ポリマーがさらにゾタロリムスを含む、NO 放出コーティングを有する血管ステント。 40



式I

【請求項 1 8】

少なくとも 1 つのモノマーユニットが式 I の化合物から誘導される、生分解性ポリマーを含み、前記生分解性ポリマーがさらにゾタロリムスを含む、NO 放出コーティングを有する生分解性血管ステント。



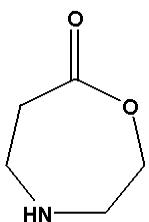
式I

10

20

【請求項 1 9】

式 I の化合物を含むポリマー化合物の製造に使用するに適したモノマー。

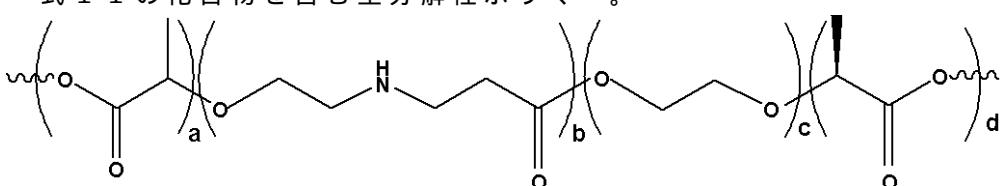


式I

30

【請求項 2 0】

式 I I の化合物を含む生分解性ポリマー。



式II

(式中 a:b:c:d は繰り返し単位であり、a=0-20,000、b=1-20,000、c=1-20,000 及び d=0-20,000 である。)

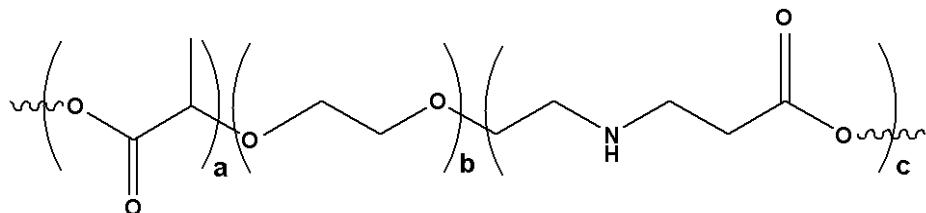
40

【請求項 2 1】

繰り返しユニークトがそれぞれ a:b:c:d=44:11.8:0.2:44 の比率で存在する請求項 2 0 記載の生分解性ポリマー。

【請求項 2 2】

式 I I I の化合物を含む生分解性ポリマー。



式III

(式中 a:b:cは繰り返し単位であり、a=0-20,000、b=1-2000及びc=1-20,000である。)

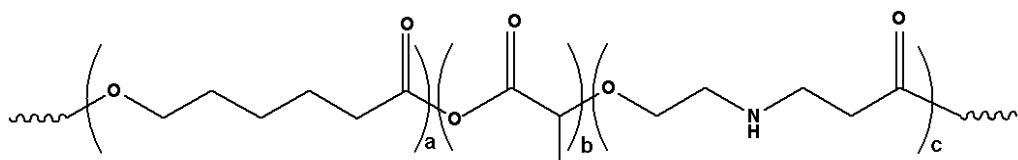
10

【請求項23】

繰り返し単位がa:b:cがそれぞれ99:0.13:0.87の比率で存在する請求項22記載の生分解性ポリマー。

【請求項24】

式IVの化合物を含む生分解性ポリマー。



式IV

20

(式中a:b:cは各ポリマーの繰り返し単位であり、a=0-20,000、b=1-20,000及びc=1-20,000である。)

【請求項25】

前記繰り返し単位がそれぞれa:b:c=3:96:1の比で存在する請求項24記載の生分解性ポリマー。

【請求項26】

式Iのモノマー及び-カプロラクトン、ジオキサン、炭酸トリメチル、アミノ酸、ペプチド、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの他のポリマー繰り返し単位を含むポリマー。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の技術分野)

本発明はコーティングを有する医療機器に関し、前記コーティングが修飾[1,4]オキサゼパン-7-オンを基礎とする生分解性、生体適合性ポリマーを含む。さらに具体的には、本発明はコーティングを有する医療機器に関し、前記コーティングが一酸化窒素を放出し、生体適合性で、有機溶媒可溶性であるポリマーを含む。

【0002】

(発明の背景技術)

一酸化窒素(NO)は細胞の生理機能において多様で複雑な役割を担う、単一の2原子分子である。25年ほど前までは、NOは本来化石燃料を空気と混合して燃焼する間に形成されるスモッグの成分と認識されていた。しかしながら、Ferid Muradらの先駆的な仕事によりNOは強力なシグナル化合物であり、血管内皮細胞、神経細胞、及びマクロファージを含む、ほぼ全組織に見られる細胞毒性/細胞分裂停止剤であることが見出された。哺乳類の細胞はL-アルギニンを酸化してN- -ヒドロキシ-L-アルギニンを得、続いて産生物をL-シトルリン及び無電荷のNOフリーラジカルに変換するという2段階の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合成酵素がNOの産生を制御する。神経型一酸化窒素合成酵素(NOS1又はnNOS)は神経組織中に形成し、神経伝達に重要な役割を果たす。内皮型一酸化窒素合成酵素(NOS3又はeNOS)は内皮細胞により分泌され、血管拡張を誘導す

40

50

る。誘導型一酸化窒素合成酵素(NOS 2 又はiNOS)は主にマクロファージ、肝実質細胞、軟骨細胞に見出され、免疫性の細胞傷害性と関連する。

【0003】

nNOS及びeNOSは構成型酵素であり、少量のNOを急速に、短期間で放出する。これらの微少量のNOはグアニルシクラーゼを活性化し、環状グアノシン一リン酸(cGMP)の濃度を上昇させ、次々と細胞内のCa²⁺濃度を上昇させる。細胞内Ca²⁺の濃度の上昇の結果、平滑筋の弛緩がおこり、それがNOの血管拡張効果の理由となる。誘導型NOSは持続的な大量のNO放出の要因であり、及び細胞外因子により活性化されエンドトキシン類及びサイトカイン類を誘導する。これらのより高いNO濃度は細胞性免疫において重要な役割を果たす。

【0004】

医学研究により、血管外科及びインターベンションナル・カーディオロジー (interventional cardiology) 等の分野においてNOの治療への応用方法が急速に見出されている。経皮的冠動脈形成術(PTCA) (バルーン血管形成術としても知られている) 及び粥腫切除及び/又はステント配置のような遮断された動脈を開通する為の処置の結果、バルーンの拡張又はステントの配置部位において血管壁が傷害を受ける。この障害に反応して、再狭窄として知られる複雑な多因子性の工程により、以前は広がっていた血管内腔が狭まり、再閉塞する。再狭窄は血小板が障害部位へ遊走し、分裂促進分子を障害を受けた内皮中に放出することにより始まる。血小板は凝集を始め、障害部位に接着し、血栓形成又は血餅の形成を惹起する。その結果、以前は開いていた内皮が血小板及びフィブリンが血管壁に集まることにより狭くなる。より頻繁に起こる再狭窄のメカニズムにおいて、血管壁に接着する活性化された血小板より分泌された分裂促進因子が、治癒過程において血管平滑筋細胞の過剰増殖を誘導し、障害を受けた血管内皮を拘束し又は閉塞させる。その結果として起こる新生内膜肥厚がステント再狭窄の主な原因である。

【0005】

最近、NOが血小板の凝集及び接着を有意に減少させることが示され、このこととNOの直接的な細胞毒性/細胞分裂停止特性とが協同して、有意に血管平滑筋細胞の増殖を減少させ、再狭窄を防ぐ助けとなりうる。血小板の凝集は最初の血管障害後数分以内に始まり、一度再狭窄へのカスケードが始まると、回復不能な障害が起こりうる。さらに、血栓形成及び再狭窄の危険性は、血管内腔の内皮ライニング(lining)が治癒するまで続く。従って、NO又は任意の抗再狭窄剤が、障害部位に速やかに到達することが重要である。

【0006】

治療域濃度のNOを障害部位に供給するひとつのアプローチは全身のNO濃度を予防的に増加させることである。これは内因性NO生産を刺激し、又は外因性のNO源を用いることにより実現できる。内因性NOの放出の制御方法は主に、L-アルギニンのような過剰量のNO前駆体を用いて又は遺伝子治療により一酸化窒素合成酵素(NOS)の発現を増加させることで合成経路を活性化することに焦点が置かれて来た。米国特許番号(USPN)第5,945,452、5,891,459及び5,428,070にはL-アルギニン及び/又はL-リジンの経口投与により持続的なNO濃度の上昇が認められることが記載されている。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とは証明されていない。遺伝子治療技術により内因性NOの発現制御はまだ実験段階であり、安全及び有用性は証明されていない。米国特許第5,268,465、5,468,630及び5,658,565には多様な遺伝子治療によるアプローチが記載されている。

【0007】

NOガスのような外因性NO源は毒性が高く、体液中において短命で体液に比較的溶けにくい。従って、全身性の外因性NO供給は一般的にニトログリセリンの錠剤、静脈内投与用懸濁液、スプレー剤及び経皮吸収型パッチ剤のような剤形の有機硝酸塩プロドラッグを用いて行う。人の体内でニトログリセリンは速やかにNOに変換されるが、プロドラッグを活性化するのに必要な酵素濃度及び補助因子はすぐに枯渇し、結果として薬剤耐性が起きる。さらに全身性NO投与は高血圧及びフリーラジカルによる細胞障害など、重篤な副作用をもたらす。従って、有機硝酸塩プロドラッグを用いて全身性の抗再狭窄効果を有する治療域

10

20

30

40

50

の血中濃度を維持するのは現段階では不可能である。

【0008】

従って、全身性の予防的投与に伴う不利益を改善するための、局所的又は部位特異的なNO送達が少なからず注目されてきた。移植可能な医療機器及び/又はNO放出化合物でコーティングした医療機器又はNOS遺伝子を標的細胞に運ぶ為のベクターを含む局所的な遺伝子治療技術が評価されてきた。全身性の技術と同様、局所NO送達の為の遺伝子治療技術の安全性と有効性は証明されていない。部位特異的NOS遺伝子送達が現実のものとなる以前に乗り越えなければならない重要な技術的障壁及び安全性の懸念が今なお存在する。

【0009】

しかしながら、局所的な外因性NO適用の分野において目覚しい進歩が遂げられた。再狭窄の予防に効果を示すためには、NOのような阻害治療薬を治療域の濃度で持続的に投与しなければならない。その結果、再狭窄の治療に使用するいかなるNO-放出医療機器も、移植に適していなければならない。理想的な候補となる装置は血管ステントである。従って、治療有効量のNOを正確な位置に安全に供給するステントは再狭窄治療及び予防において非常に優位であろう。

【0010】

in vivoの適用に適している一酸化窒素-放出化合物は多くの研究者によって開発されてきた。1960年代の初期、一酸化窒素ガスがアミンと反応し、以下の一般式1で表されるNO-放出アニオンを形成することが示された。一般式1: $R\text{---R}'\text{N}^-\text{---N(O)NO}$ (式中R及びR'はエチルである)。これらの化合物の塩は自発的に分解し、NOを溶液中に放出することができる。(R. S. Drago et al., J. Am. Chem. Soc. 1960, 82: 96-98)

【0011】

Keeferらはついに、米国特許番号第4,954,526、5,039,705、5,155,137、5,212,204、5,250,550、5,366,997、5,405,919、5,525,357及び5,650,447及びJ. A. Hrabie et al., J. Org. Chem. 1993, 58: 1472-1476(文献中のすべての記載を本明細書の参考文献として組み込む)に記載されているような、体温で十分な安定性を有するため治療薬として有用である一酸化窒素放出化合物を開発した。

【0012】

簡単に言えば、Hrabieらは一般式2: $R\text{N}^-[N(O)NO]-(\text{CH}_2)_x\text{NH}_2^+\text{R}'$ で表されるNO⁻放出分子内塩類(双性イオン)について記載している。

【0013】

従って、記載された[N(O)NO]⁻-(以降NONOと略す)を含む化合物は、予測可能で、容易に定量でき、及び制御可能な一次反応を介してNOを放出する(図2参照)。これは米国特許番号第5,380,758、5,574,068及び5,583,101に記載されているS-二トロソチオール系化合物のような他のNO放出化合物と著しく異なる。安定なNO放出化合物は、アミン含有ポリマーに結合している。米国特許第5,405,919("いわゆる'919特許")にはポリスチレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン及びポリビニリデンのようなポリオレフィン及びポリエチレンイミン、ポリエステル類、ポリエーテル類、ポリウレタン類のようなNO放出基と結合する生物学的に許容可能なポリマーが記載されている。これらのポリマーで構成された血管ステントなどの医療機器はNOの部位特異的な送達のための潜在的手段を表す。

【0014】

発明者らは驚くべきことにNOを放出し、それにより血小板の凝集及び付着を阻害する[1,4]オキサゼパン-7-オン誘導体を基礎とする生体適合性で、生分解性であるポリマーを含むコーティングを有する医療機器を見出した。

【0015】

(発明の概要)

本発明は医療機器及び医療機器のコーティングとしての使用に適した生分解性ポリマーを提供する。本発明に従って製造したポリマーは生分解性で、生体適合性であり、及び以

10

20

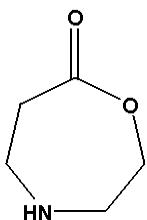
20

30

40

50

下の式Iに示される一般式を有する[1,4]オキサゼパン-7-オンから誘導される。

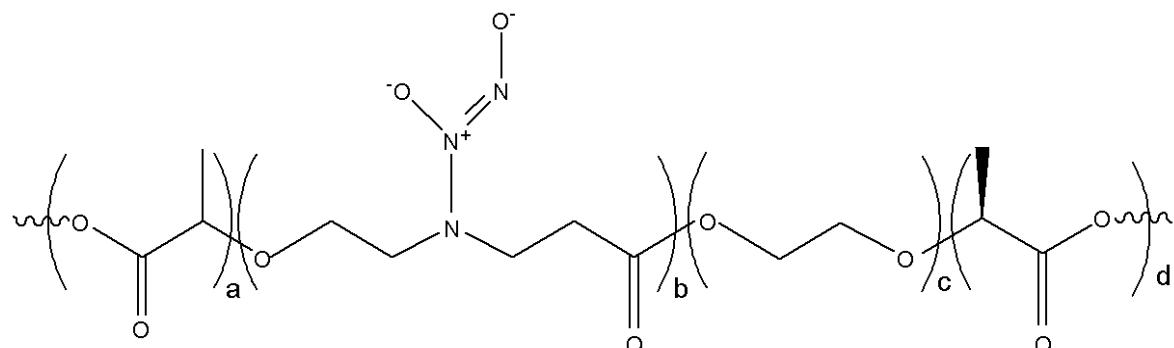


式I

開環重合反応(ROP)に続いて、環上の窒素が、重合反応後のジアゼニウムジオレート化に適した求核中心となる第二級アミンを有するポリマーバックボーンを提供する。したがって本発明のポリマーは非常に多目的な一酸化窒素を放出し及び生分解性であるポリマーである。

【0016】

本発明の一態様において、医療機器又はそのコーティング又はその両方が一酸化窒素放出ポリマーを含み、当該ポリマーにおいて[1,4]オキサゼパン-7-オンをポリ(エチレングリコール)(PEG)のような、しかしそれに限定されないポリオール存在下D,L-ラクチド及びL-ラクチドと反応させ、その後2-エチルヘキサノン酸スズ(II)のような、しかしそれに限定されない適切な触媒を用いて開環重合(ROP)を行い、続いてジアゼニウムジオレート化を行い式VIIIの一般構造を持つポリマーを形成する。



式VIII

(式中a、b、c及びdはそれぞれ繰り返し単位であり、a:b:c:dの比はa=4.0-4.5、b=1.0-1.2、c=0.1-0.5及びd=4.0-4.5である。)

【0017】

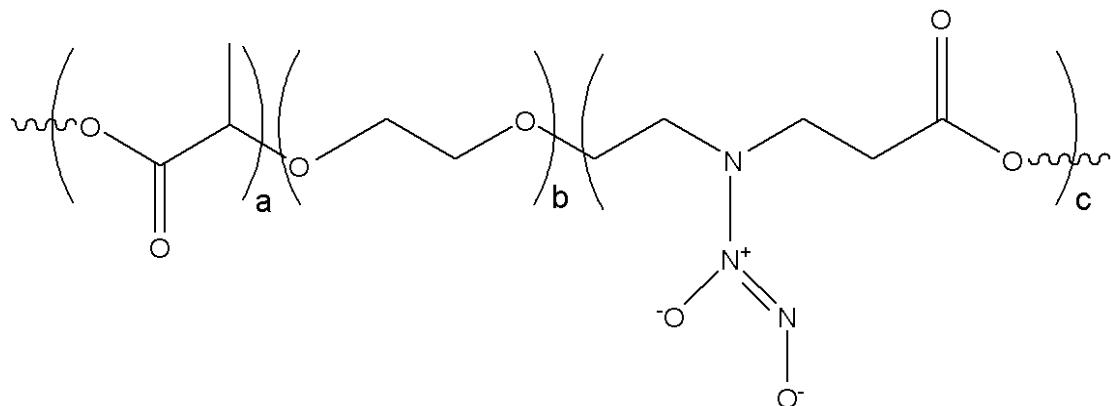
本発明の他の態様において医療機器又はそのコーティング又はその両方が一酸化窒素放出ポリマーを含み、当該ポリマーにおいて[1,4]オキサゼパン-7-オンをポリ(エチレングリコール)(PEG)のような、しかしそれに限定されないポリオール存在下D,L-ラクチドと反応させ、その後2-エチルヘキサノン酸スズ(II)のような、しかしそれに限定されない適切な触媒を用いて開環重合(ROP)を行い、続いてジアゼニウムジオレート化を行い式IXの一般構造を持つポリマーを形成する。

10

20

30

40



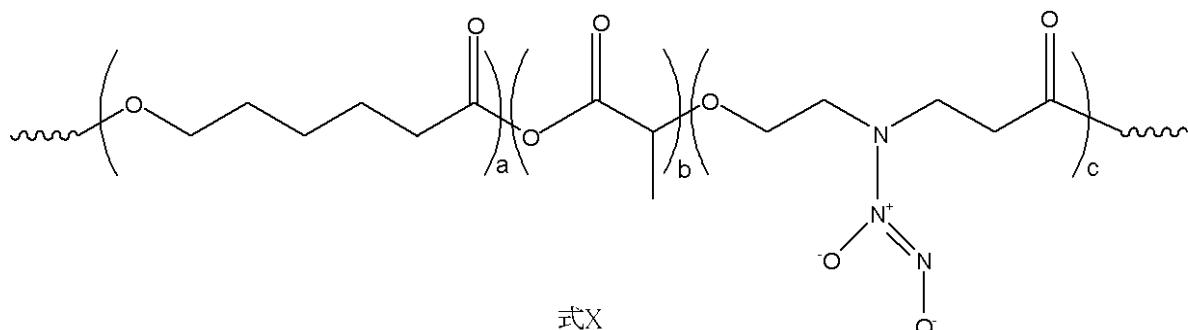
10

式IX

(式中a、b及びcはそれぞれ繰り返し単位であり、a:b:cの比はa=9.0-9.9、b=0.1-1及びc=0.5-2.0である。)

本発明のさらに他の態様において医療機器又はそのコーティング又はその両方が一酸化窒素放出ポリマーを含み、当該ポリマーにおいて[1,4]オキサゼパン-7-オンをオクタニジオールのような、しかしそれに限定されないポリオール存在下D,L-ラクチド及び-カブロラクトンと反応させ、その後2-エチルヘキサノン酸スズ(II)のような、しかしそれに限定されない適切な触媒を用いて開環重合(ROP)を行い、続いてジアゼニウムジオレート化を行い式Xの一般構造を持つポリマーを形成する。

20



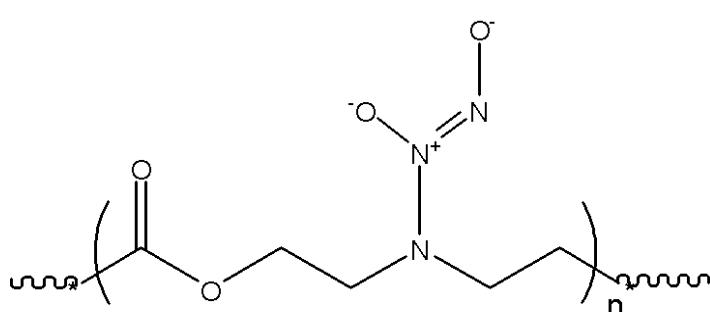
式X

(式中a、b及びcはそれぞれ繰り返し単位であり、a:b:cの比はa=1-5、b=9.0-9.9及びc=0.1-1.0である。)

30

本発明の他の態様において医療機器又はそのコーティング又はその両方が一酸化窒素放出ポリマーを含み、当該ポリマーにおいて[1,4]オキサゼパン-7-オンを2-エチルヘキサノン酸スズ(II)のような、しかしそれに限定されない適切な触媒を用いてROPを行い、続いてジアゼニウムジオレート化を行い式VIIのモノマー繰り返し単位を有するポリマーを形成する。

40



式VII

(式中「n」は1から10⁴の任意の整数である。)

さらに発明者は本発明に従って生分解性ポリマーを製造するために[1,4]オキサゼパン-7-オンを上記開示したラクチド、-カブロラクトン、ジオキサン、トリメチルカル

50

ポン酸、炭酸トリメチル、アミノ酸、ペプチド及びその他のような（しかしそれらに限定されない）他の化合物と共に重合することを想定している。

【0018】

本発明は1以上の本発明のNO放出ポリマーから製造した移植可能な医療機器及び医療機器のコーティングも含む。さらに、本発明に従って製造したNO放出医療機器及びコーティングには、一以上の付加的な生理活性物質がNO放出ポリマーから予定された様式で溶出する実施態様を含む。付加的な生理活性物質の典型的な実施態様には、再狭窄を治療し、予防し、阻害する為に抗増殖生理活性物質が *in situ*で放出される、薬物溶出血管ステント及びそのコーティングが含まれるが、それらに限定されるものではない。適切な生理活性物質にはゾタロリムスのようなFKBP12結合化合物、エストロゲン、シャペロン阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤、レプトマイシンB、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ配位子(PPAR γ)、ハイポセマイシン(hypothenemycin)、ビスホスホネート、上皮増殖因子阻害剤、抗体、プロテアソーム阻害剤、抗生物質、抗炎症剤、アンチセンスヌクレオチド及び形質転換核酸が含まれるがこれらに限定されるものではない。

10

【0019】

（用語の定義）

発明について記載する前に、以下に本明細書で使用される特定の用語の理解を提供するのは有益であるだろう。

20

【0020】

生理活性物質：本明細書において、「生理活性物質」とは、抗増殖性化合物、細胞分裂停止化合物、毒性化合物、抗炎症化合物、麻醉薬、抗生物質、プロテアーゼ阻害剤、スタチン類、核酸類、ポリペプチド、及び組換え微生物、リポソーム、を含む運搬ベクター、等（以下の薬物参照）を含む。生理活性物質という用語は1より多い生理活性物質も含む。

【0021】

生体適合性：本明細書において、「生体適合性」は動物の組織に密接に接觸するように配置したときに、動物において傷害又は死を起こさない又は動物において拒絶反応を起こさない任意の材料を意味する。副作用には、炎症、感染症、纖維組織の形成、細胞死、血栓症が含まれる。

30

【0022】

調節性放出：本明細書において、「調節性放出」は医療機器の表面から予定される速さで生理活性化合物が放出されることをいう。調節性放出は医療機器の表面から生理活性物質が予定しない様式で散発的に放出されることなく、特に意図せずに、生体環境下において機器から、「バースト(burst)」して来ないことを意味する（ここでは1次反応速度式にも言及する。図2参照）。しかしながら、本明細書で使用される「調節性放出」という語は配置に伴う「バースト現象」を排除するものではない。本発明のいくつかの実施態様において、薬剤が最初にバーストし、その後よりゆるやかに放出することは望ましい。放出速度は定常状態（一般的に「徐放性」または0次反応（図3参照）という）にあり、薬剤は（最初のバーストが有っても無くても）予定された時間を超えて放出されても良く、又はグラジエント放出（gradient release）であっても良い。グラジエント放出は装置の表面から放出される薬物濃度が時間により変化することを意味する。

40

【0023】

遅延性放出：本明細書において「遅延性放出」とは、ある期間後、又は事象又は一連の事象の後の生理活性物質（類）の放出をいう。

【0024】

薬物（類）：本明細書において、「薬物」は動物において治療効果を有するいずれかの生理活性物質を含む。典型的で、非制限的な例には抗増殖性化合物が含まれ、前記抗増殖性化合物には、ゾタロリムスのようなFKBP12結合化合物を含むマクロライド抗生物、エストロゲン、シャペロン阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤、ペ

50

ルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ配位子 (PPAR γ)、ハイポセマイシン、ビスホスホネート、上皮増殖因子阻害剤、抗体、プロテアソーム阻害剤、抗生物質、抗炎症剤、アンチセンスヌクレオチド及び形質転換核酸を含むが、これらに限定されない。

【0025】

(発明の詳細な説明)

本発明の一つの実施態様はポリマー及びコポリマーが[1,4]オキサゼパン-7-オン及びその誘導体を基材とする、ポリマー類を有する医療機器及び医療機器コーティングに関する。さらに具体的には、本発明はNO放出、生体適合性、生分解性ポリマー及びコポリマーを有する医療機器および医療機器のコーティングに関する。本発明の他の態様は医療機器及び医療機器コーティングの製造方法に関し、前記医療機器及び/又はコーティングは、[1,4]オキサゼパン-7-オン誘導体を基材とした一酸化炭素(NO)放出、生体適合性、生分解性ポリマーを含む。

10

【0026】

最も頻繁に遭遇する生体適合性ポリマーはポリエステル類、ポリオルトエステル類、ポリ無水物類及びポリホスファゼン類(図1参照)である。本発明はジアゼニウムジオレート化が可能であり、それゆえにNO放出コーティング及び医療機器として有益な第二級アミンをポリマーバックボーンに有する付加的生分解性、生分解性ポリマーを提供する。

【0027】

現在まで、ポリ(ラクチド)、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(グリコリド)およびそれらのコポリマーのような従来の生分解性ポリマーが薬物送達装置及び縫合材料に及び/またはにおいて使用されることを含む(しかしそれらに限定されない)医療機器及び医療機器のコーティングの製造および使用に用いられてきた。しかしながら、これらのポリマーは一般的に本来は疎水性であり、遊離第二アミンを有するポリマーバックボーンを有していない。これらの医療機器及びコーティングに第二アミンを組み込むことによって機器及びコーティングをジアゼニウムジオレート化することができ、NOを放出することができる。

20

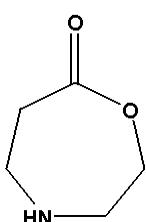
【0028】

本発明のNO放出ポリマー及びコポリマーがコーティングとして使用される場合は、好ましくは少なくとも約30重量%、より好ましくは少なくとも約50重量%、最も好ましくは少なくとも80重量%の[1,4]オキサゼパン-7-オンの誘導体(式I参照)を基材とするNOを放出し、生体適合性で、生分解性であるポリマーを含むということが理解されている。もちろん、本発明の生分解性ポリマーは個々に又は任意の従来のポリマーと組み合わせて医療機器及び/または医療機器コーティングに組み込まれてもよい。

30

【0029】

本発明は医療機器及び医療機器のコーティングとしての使用に適している生分解ポリマーを提供する。本発明に従って製造したポリマーは生分解性で生体適合性であり、及び以下の式Iとして示される一般式を有する[1,4]オキサゼパン-7-オンから誘導する。



40

式I

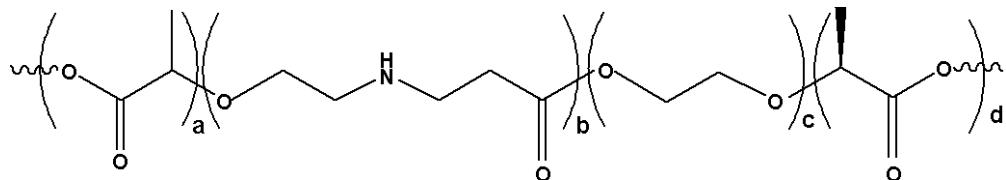
開環重合(ROP)に続いて、環上の窒素は重合後のジアゼニウムジオレート化に適した求核中心である第二級アミンを有するポリマーバックボーンを提供する。従って本発明のポリマーは非常に多用途な一酸化窒素(NO)放出性及び生分解性である。

【0030】

本発明の一つの実施態様において[1,4]オキサゼパン-7-オンをポリ(エチレングリコール)(PEG)のようなポリオール(これらに限定されない)の存在下D,L-ラクチド及びL-ラ

50

クチドと反応させ、つづいて2-エチルヘキサノン酸スズ(II)のような(これらに限定されない)適切な触媒を用いて開環重合反応(ROP)を行い、式IIの一般式を有するポリマーを形成することができる。



式II

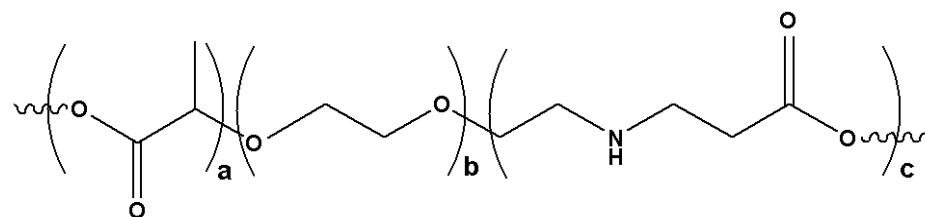
10

(式中a:b:c:dは繰り返し単位であり、前記a=0-20,000、b=1-20,000、c=1-2000及びd=0-20,000である。一実施態様において繰り返し単位a、b、c及びdはポリマー中にa:b:c:dがa=40-45、b=10-12、c=0.1-0.5及びd=40-45の比で存在する。)

【0031】

本発明の他の実施態様において[1,4]オキサゼパン-7-オンをポリ(エチレングリコール)(PEG)のようなポリオール(これらに限定されない)の存在下D,L-ラクチドと反応させ、つづいて2-エチルヘキサノン酸スズ(II)のような(これらに限定されない)適切な触媒を用いてROPを行い、式IIIの一般式を有するポリマーを形成することができる。

20



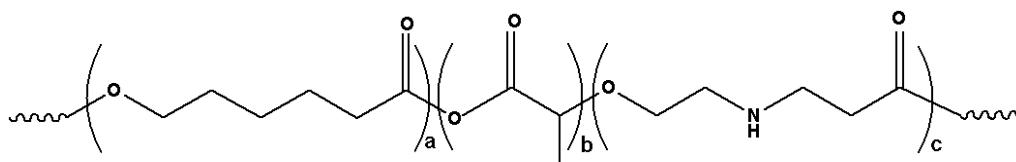
式III

30

(式中a:b:cは繰り返し単位であり、前記a=0-20,000、b=1-2000及びc=1-20,000である。一実施態様において繰り返し単位a、b及びcはポリマー中にa:b:cがa=90-99、b=0.1-1及びc=0.5-2.0の比で存在する。)

本発明のさらなる他の態様において[1,4]オキサゼパン-7-オンをオクタンジオールのようなポリオール(これらに限定されない)の存在下D,L-ラクチド及び-カプロラクトンと反応させ、つづいて2-エチルヘキサノン酸スズ(II)のような(これらに限定されない)適切な触媒を用いてROPを行い、式IVの一般式を有するポリマーを形成することができる。

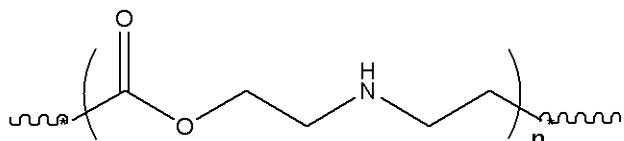
40



式IV

(式中a:b:cは各ポリマーの繰り返し単位であり、前記a=0-20,000、b=1-20,000及びc=1-20,000である。一実施態様において繰り返し単位a、b及びcはポリマー中にa:b:cがa=1-5、b=90-99及びc=0.1-1.0の比で存在する。)

他の実施態様において[1,4]オキサゼパン-7-オンに2-エチルヘキサノン酸スズ(II)のような(これらに限定されない)適切な触媒を用いてROPを行い、式Vのモノマー繰り返し単位を有するポリマーを生成することができる。

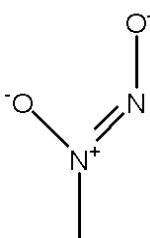


式V

(式中「n」は1~10⁷の任意の整数である。)

さらに、本発明に従って[1,4]オキサゼパン-7-オンは上記開示したラクチド、グリコリド、-カプロラクトン、ジオキサン、炭酸トリメチル、アミノ酸、ペプチドその他のような(これらに限定されない)他の化合物と共に重合し両親媒性、生分解性ポリマーを製造できることも本発明の発明者によって想定されている。

本発明に従って製造される式II-Vのポリマーは、ポリマーバックボーン中の第二級アミンが式VIの構造を有する一酸化窒素放出官能基と共に提供されるように加圧下一酸化窒素ガスを用いて処理される。



式VI

10

20

30

40

50

【0032】

本発明は1以上の本発明のNO放出ポリマーから製造した移植可能な医療機器及び医療機器のコーティングも含む。さらに、本発明に従って製造したNO放出医療機器及びコーティングには、一以上の付加的な生理活性物質がNO放出ポリマーから予定された様式で溶出する実施態様を含む。付加的な生理活性物質の典型的な実施態様には、再狭窄を治療し、予防し、阻害する為に抗増殖生理活性物質がin situで放出される、薬物溶出血管ステント及びそのコーティングが含まれるが、それらに限定されるものではない。適切な生理活性物質にはゾタロリムスのようなFKBP12結合化合物、エストロゲン、シャペロン阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤、レブトマイシンB、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ配位子(PPAR γ)、ハイポセマイシン、ビスホスホネート、上皮増殖因子阻害剤、抗体、プロテアソーム阻害剤、抗生物質、抗炎症剤、アンチセンス又クレオチド及び形質転換核酸が含まれるがこれらに限定されるものではない。

【0033】

従って本発明は医療機器の生体適合性を高め、及び/又は治療部位へのin situ薬物送達を供給する少なくとも2つの方法を提供する。本発明の一つの実施態様において、本発明に従って製造した生体適合性で、生分解性であり、NOを放出するポリマー及びコポリマーは、移植可能な医療機器のコーティングを提供する為に使用され、前記コーティングは付加的な生理活性物質を含んでもよいし、又は含まなくてもよい。本発明の他の実施態様において、本発明に従って製造した生体適合性で、生分解性であり、NOを放出するポリマー及びコポリマーを使用して医療機器全体を製造する。

【0034】

本発明に従って製造した生分解性の医療機器には、血管ステント、ステントグラフト、尿道ステント、胆汁管ステント、カテーテル、縫合糸、眼科用装置(ocular devices)、心臓弁、シャント(shunts)、ペースメーカー、骨接合用ネジ及びアンカー(bone screws and anchors)、保護板、および人工関節であって機能的、美容的なものの両方からなるような機器を含むがこれらに限定されるものではない。移植可能な医療機器は本発明の生体適合性ポリマーで構成され、又は本発明のポリマーでコーティングされてもよい。さらに、本発明の一つの実施態様においては、移植可能な医療機器の全体を本発明の生体適

合性、生分解性ポリマーで製造しても良く、及び本発明に従って製造した少なくとも1種のポリマーで付加的にコーティングしても良い。

【0035】

本発明のコーティングで構成される又は組み込まれる医療機器を用いて無数の症状を治療及び予防することができるが、本発明者は血管ステント及びステントグラフトを本発明を限定しない実施可能な例として選択した。従って、ステント類、ステントコーティング類及びコーティングされた又はコーティングされていないステント類を使用する方法を以下詳細に記載する。

【0036】

血管ステントは医療機器コーティング分野の科学者にとりわけ独特な難題をもたらした。血管ステント(以降、「ステント」という)は屈曲性で、拡張可能で、生体適合性及び生理学的に安定でなければならない。ステントは一以上の冠状動脈が閉塞することにより起こる冠状動脈疾患に関する症状を軽減するために使用される。冠状動脈が閉塞した結果、心筋への血流が消滅し、虚血誘導性狭心症を引き起こし、重症の場合は、心筋の梗塞及び死が起こる。ステントは一般的にカテーテルの遠位末端の、膨らませることができるバルーンに結合したステントを有するカテーテルを使用して配置される。カテーテルを動脈内に挿入し、配置部位に誘導する。多くの場合、カテーテルを足の大腸動脈又は頸動脈に挿入し、ステントは冠状動脈の脈管構造内深く、閉塞部位に配置される。

10

【0037】

コーティングされた薬剤溶出血管ステントの別の適用例として、脆弱性plaqueの安定化がある。脆弱性plaqueはアテローム性粥状物(gruel)からなる液体状の核で覆われた薄い纖維状のキャップからなる。成熟アテローム性plaqueの正確な構成は相当変化し、アテローム性plaqueの構成に影響を与える因子についてはあまり良く理解されていない。しかしながら、多くのアテローム硬化性plaqueに伴う纖維性のキャップは平滑筋細胞の結合組織マトリックス、I又はIII型コラーゲン及び上皮細胞の単層から形成される。アテローム性粥状物は、内皮下層の細胞外スペースに捕捉された血液由来のリポプロテイン及び循環血液から除去した低密度リポプロテイン(LDL)で満たされた組織マクロファージが分解したものから成る(G. Pasterkamp and E. Falk. 2000. Atherosclerotic Plaque Rupture: An Overview. J. Clin. Basic Cardiol. 3:81-86)。纖維状キャップ物質の、アテローム性粥状物に対する比率により、plaqueの安定性及び型が決定される。アテローム性plaqueが不安定さから、破裂しやすい場合、「脆弱性」plaqueと呼ぶ。アテローム性粥が血流に放出され、広範囲の血栓形成反応が起こり、冠動脈疾患による突然死を引き起こす。最近、脆弱性plaqueはplaqueにステントを配置することにより安定化することができると想定されている。さらに、メタロプロテイナーゼ阻害剤が中に分散しているマトリックスから成る、又は(及び)ポリマーでコーティングした薬物放出コーティングを備えた血管ステントはplaqueをより安定化することができ、最終的に完治に導くことができる。

20

30

【0038】

動脈瘤の治療はコーティングされた薬剤溶出ステントの他の適用例である。動脈瘤は通常、アテローム性動脈硬化が原因となる血管の膨張又は拡張である。動脈瘤は腹部大動脈において最も頻繁に発生する。毎年少なくとも15,000人のアメリカ人が腹部大動脈瘤の破裂により死亡する。背中と腹部の痛みは共に腹部動脈瘤の症候であり、動脈瘤の破裂直前まで現れないことがしばしばあり、この症状は通常致命的である。ステント移植は、近年一般的な侵襲的外科手術の代替法として登場した。血管グラフトは動脈瘤の部位の動脈内に配置され、血液と弱った動脈壁の間の障壁として働き、従って動脈への圧力を減少させるステント(ステントグラフト)を含む。動脈瘤へのステント移植という低侵襲的方法は従来の動脈瘤治療に見られた罹病率を減少させる。さらに多数の合併症を有する為に従来の動脈瘤治療に高いリスクがある患者はステント移植の候補となる。ステント移植はまた外傷が原因となって動脈に障害を引き起こす、急性鈍的胸部大動脈損傷に関する症状の新しい治療法として登場した。

40

50

【0039】

治療部位の位置が定まつたら、ステント又はグラフトを配置する。一般に、ステントは、バルーン・カテーテルを用いて配置する。バルーンは、動脈内管に対してゆっくり圧をかけながらステントを拡張させ、血管閉塞をクリアし、動脈瘤を安定化させる。その後カテーテルを取り除き、ステントはその場所に永久に残す。大多数の患者は適切な回復期間の後平常の生活に戻り、ステント術を施した閉塞に伴う冠動脈の再狭窄を起こさない。しかしながら、病気の過程それ自体により又はステントの配置により動脈壁の内膜が傷害を受ける場合もある。この傷害は複雑な生体反応を開始させ、その結果血管平滑筋細胞過剰増殖及び閉塞又はステント部位の再狭窄を起こす。

【0040】

近年、再狭窄の予防に多大な努力が向けられてきた。近接照射療法、エキシマーレーザー及び薬品作用学的技術を含むいくつかの技術が開発された。最小限の侵襲及び最も確実な治療様式は薬品作用学的アプローチである。好ましい薬品作用学的アプローチには細胞分裂停止又は細胞毒性剤を直接ステント配置領域に送達する、部位特異的送達が含まれる。いくつかの理由により、全身投与より部位特異的送達のほうが好ましい。第一に、多くの細胞分裂停止及び細胞毒性剤は非常に毒性が高く、再狭窄を防止するのに必要な濃度で全身投与することができない。さらに薬物の全身投与は治療部位と離れた部位における意図しない副作用を有しうる。そのうえ、多くの薬物は十分に可溶性ではなく、又はあまりにも早く血流から消失してしまい、効果的に再狭窄を防止できない。従って、抗再狭窄化合物は直接治療領域に投与することが好ましい。

10

20

【0041】

ウィーピング・バルーン・カテーテル (weeping balloon catheters) 及びインジェクションカテーテルのような抗再狭窄化合物を配置する為のいくつかの技術及び対応する装置が開発されてきた。ウィーピング・バルーン・カテーテルはカテーテルの遠位末端に近い膨らませることができる部分にある微細孔を通じて抗再狭窄化合物を加圧下ゆっくり投与する為に使用される。膨らませることができる部分はステント又は分離部分を配置するために使用していたのと同じで有りうる。インジェクションカテーテルは加圧液体ジェットを噴出することにより又は1又はそれ以上の針様の付属肢を用いて直接動脈壁に穴を開け、抗再狭窄化合物を投与する。近年、動脈の外膜に薬物を注射するために、ニードルカテーテルが開発された。しかしながら、再狭窄を防ぐ為のウィーピングカテーテル及びインジェクションカテーテルを用いた抗再狭窄組成物の投与はまだ実験的であり、多くは失敗している。抗再狭窄組成物の直接投与はいくつか不利益を有する。抗再狭窄組成物が動脈内管にウィーピングカテーテルを用いて直接投与される場合、血流が急速に抗再狭窄組成物を下流及び治療部位から離れた場所に洗い流してしまう。内管壁又外膜に投与された抗再狭窄組成物は速やかに周囲の組織に拡散する。従って、抗再狭窄組成物は再狭窄を予防するのに十分な濃度で治療領域に存在しない。カテーテルを用いた局所薬物送達に伴うこれら及び他の不利益の結果、研究者たちは抗再狭窄化合物の送達の改良方法を求め続けている。

30

【0042】

今日までに開発されてきた、局在化抗再狭窄組成物送達の最も成功した方法は薬物溶出ステントである。多くの薬物溶出ステントの態様が開発され、試験されてきた。しかしながら、安全で高度に効果的な薬物送達を提供する為には目覚しい進歩が今なお必要である。ステントを基礎とした抗再狭窄組成物送達の主な難問の一つは薬物送達の速度の調節である。一般的に、薬物送達速度は2つの1次反応的 (primary kinetic) 特性を有する。投与の直後に血流又は組織に達した薬物は1次反応に従う。1次薬物放出動態により、血液又は局所組織の薬物濃度が即時に上昇し (ピーク濃度) 、続いて徐々に減少する (トラフ濃度trough levels)。ほとんどの場合において、治療濃度はほんの数時間しか維持しない。血液又は組織濃度が安定して残存している、持続的にゆっくり放出された薬物は0次反応に従う。薬物送達の方法及び組織/血液消失速度により、結果として長時間治療濃度が持続する。薬物放出特性は特定の適用に合わせて改変することができる。一般的に、

40

50

多くの調節性放出組成物はほぼ0次反応に従うように(図3参照)設計されている。しかしながら、薬物の初期バースト又は初期負荷投与量(loading dose)(1次反応速度、図2参照)が望まれ、その後より穏やかな持続性の薬物放出が続く(擬0次反応速度)という適用でも良い。in situにおける本発明に従って製造した医療機器からの一酸化窒素の放出は一般的に1次反応に従う。

【0043】

上で簡単に述べたように、本発明の生体適合性で、生分解性であり、両親媒性のポリマーは式Iの一般式を有するN-アセチル-カプロラクトンの誘導体及びコポリマーを基材とする。式Vのポリマーを製造するためにN-アセチル-カプロラクトンを単独で使用することができ、又は他の公知のモノマーと共に重合して本発明の混合生分解性ポリマーを生成してもよい。他の公知のモノマーにはポリ(ラクチド)、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(グリコリド)、ジオキサン、トリメチレン炭酸塩、グリコリド、アミノ酸、ペプチド及びその誘導体が含まれるが、これらに限定されない。以下の非制限な実施例は本発明の代表的な生分解性、生体適合性ポリマーの製造方法を提供する。

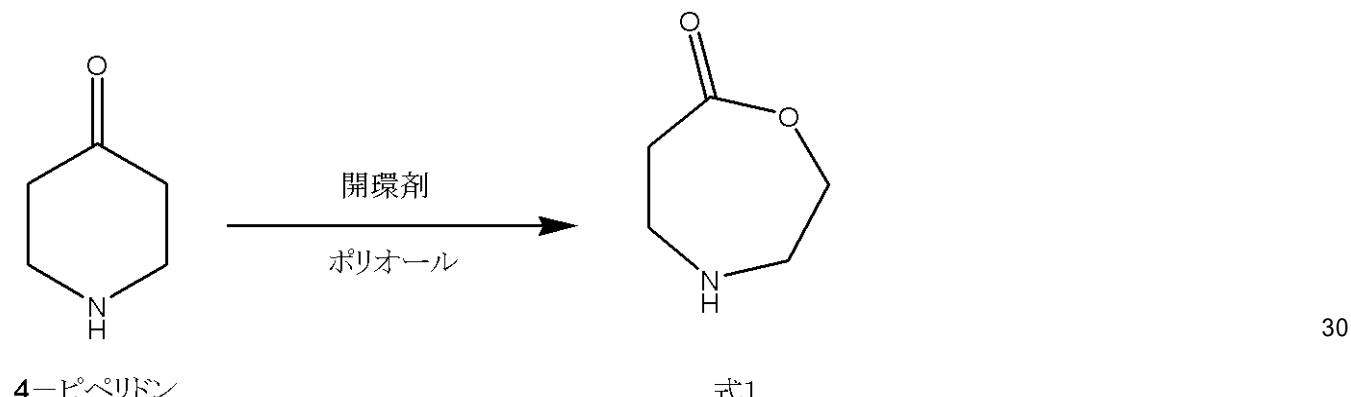
10

【0044】

(実施例)

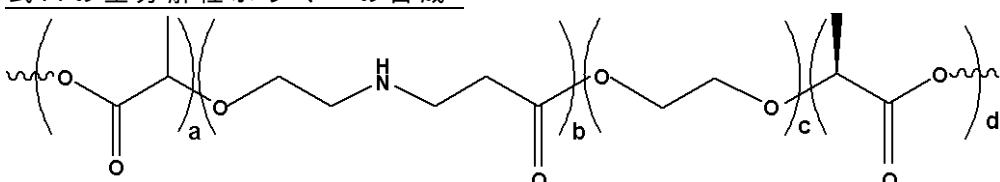
本発明の生体適合性のポリマーを製作する為のすべての試薬は市販されており、例えば、これに制限されるものではないが、シグマ-アルドリッヂケミカルズ(セントルイス、ミズーリ州、米国)から容易に入手可能である。共通の出発物質、[1,4]オキサゼパン-7-オンは市販されているか、又は4-ピペリドンから、以下に記述する方法を含む当該分野において既知の方法を使用して合成することができる。

20



実施例1

式IIの生分解性ポリマーの合成



40

【0045】

a:b:c:dの比はa=4.0-4.5、b=1.0-1.2、c=0.1-0.5及びd=4.0-4.5である。

【0046】

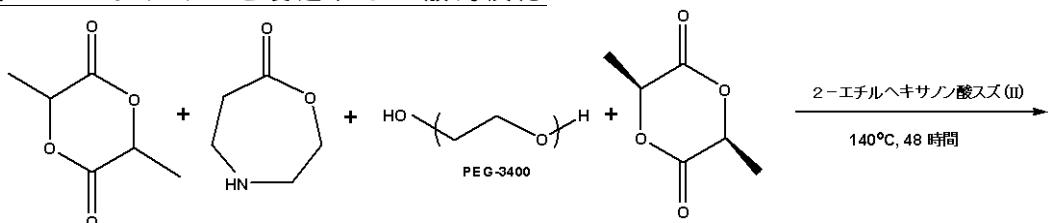
本発明の一つの実施態様において、式IIのポリマーは以下のように合成することができる。0.5gのPEG-3400、5gのD,L-ラクチド(3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン)、5gのL-ラクチド((3s)-シス-3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン)、約1gの[1,4]オキサゼパン-7-オン及び0.12gの2-エチルヘキサン酸スズ(II)を100mLの血清瓶にいれる。テフロン(登録商標)コート磁気攪拌子を瓶に加え、瓶をテフロン(登録商標)コートシリコンセプタムとクリンパーで密封する。反

50

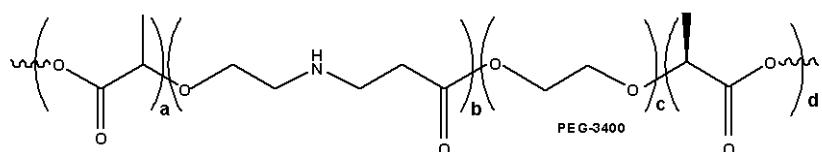
応瓶を窒素で20分間バージし140℃のシリコン油浴に攪拌子を中に入れて72時間設置した。反応体を20mLのクロロホルムに溶解し約200mLのメタノールに注ぎ沈殿させる。この工程を3回繰り返す。最終的に精製されたポリマーはクロロホルムに溶解しPTFEトレイに注ぐ。トレイは50℃の真空オーブンに一晩設置する。

【0047】

式IIのポリマーを製造する一般的反応



10

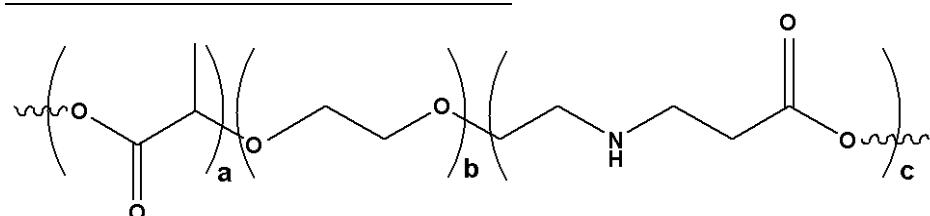


20

 $a:b:c:d = 44:11.8:0.2:44$

実施例2

式IIIの生分解性ポリマーの合成



30

式III

【0048】

a:b:cの比はa=9.0-9.9、b=0.1-1及びc=0.5-2.0である。

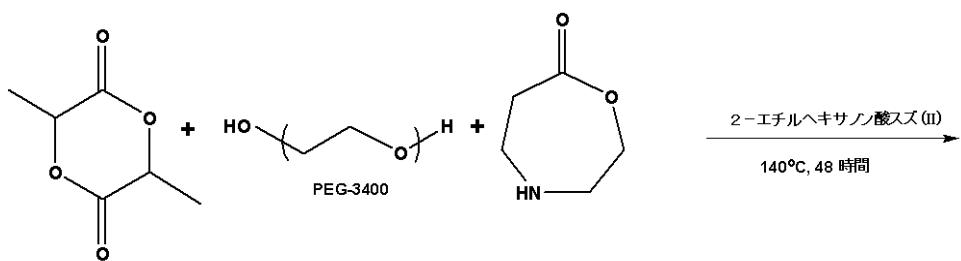
【0049】

本発明の一つの実施態様において、式IIIのポリマーは以下のように合成してもよい。0.5gのPEG-3400、9gのD,L-ラクチド(3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン)、約0.5gの[1,4]オキサゼパン-7-オン及び0.10gの2-エチルヘキサノン酸スズ(II)を100mLのガラス製血清瓶に入れる。テフロン(登録商標)コート磁気攪拌子を瓶に入れテフロン(登録商標)コートシリコンセプタムとクリンパーで瓶を密封する。反応瓶を窒素で20分間バージし140℃のシリコン油浴に攪拌子を中に入れて72時間設置した。反応体を20mLのクロロホルムに溶解し約200mLのメタノールに注ぎ沈殿させる。この工程を3回繰り返す。最終的に精製されたポリマーはクロロホルムに溶解しPTFEトレイに注ぐ。トレイは50℃の真空オーブンに一晩設置する。

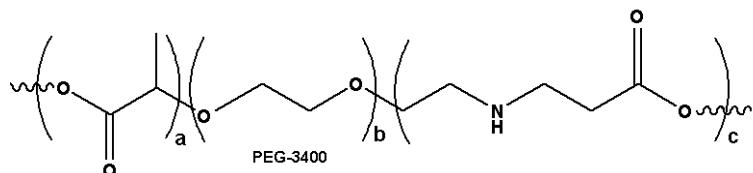
40

【0050】

式IIIのポリマーを製造する一般的反応

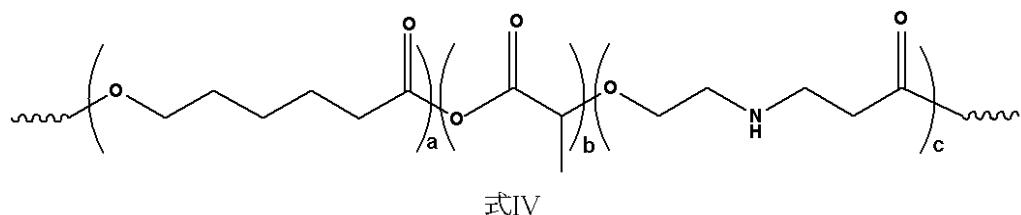


10

 $a : b : c = 99 : 0.13 : 0.87$

20

【0051】

実施例3式IVを有する生分解性ポリマーの合成

【0052】

a:b:cの比はa=1-5、b=90-99及びc=0.1-1.0である。

30

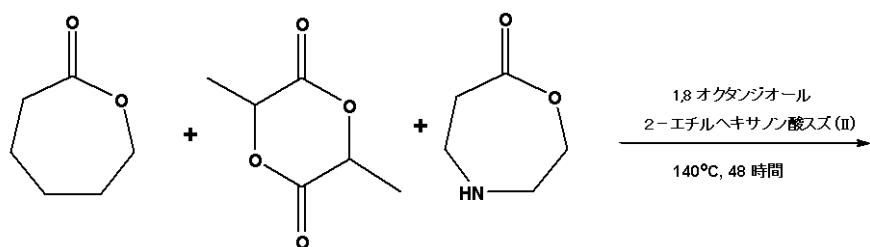
【0053】

本発明の一つの実施態様において、式IVのポリマーは以下のように合成してもよい。9 gのD,L-ラクチド(3,6-ジメチル-1,4ジオキサン-2,5-ジオン)、約0.5 gの[1,4]オキサゼパン-7-オン、0.5 gの-カブロラクトン及び0.10 gの2-エチルヘキサノン酸スズ(II)を100 mLのガラス製血清瓶に入れ。テフロン(登録商標)コート磁気攪拌子を瓶に入れテフロン(登録商標)コートシリコンセプタムとクリンパーで瓶を密封する。反応瓶を窒素で20分間バージし140°Cのシリコン油浴に攪拌子を中に入れて72時間設置した。反応体を20 mLのクロロホルムに溶解し約200 mLのメタノールに注ぎ沈殿させる。この工程を3回繰り返す。最終的に精製されたポリマーはクロロホルムに溶解しPTFEトレイに注ぐ。トレイは50°Cの真空オーブンに一晩設置する。

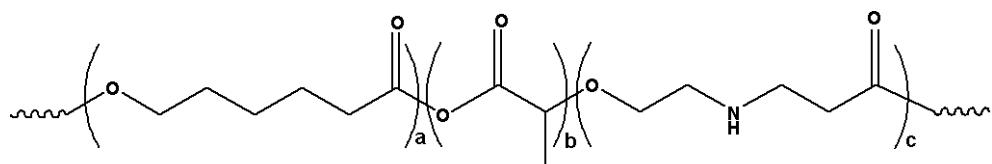
40

【0054】

式IVのポリマーを製造する一般的反応



10

 $a : b : c = 3 : 96 : 1$

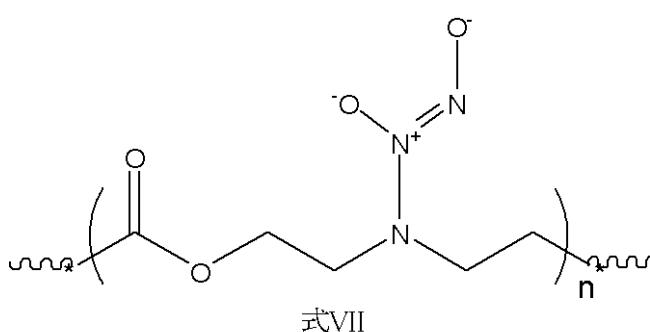
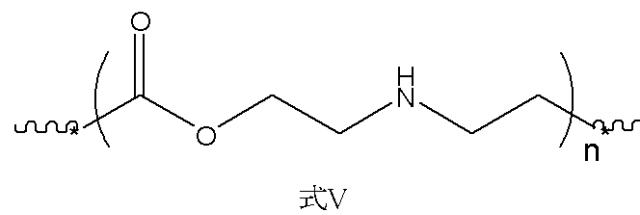
20

実施例 4実施例 1 から 3 に従って製造したポリマーのジアゼニウムジオレート化

30

【0055】

式Vのモノマー単位を少なくとも一つ有するポリマーはクロロホルム又はテトラヒドロフラン(THF)のような適切な有機溶媒に溶解した。本工程においては1種以上のゾタロリムス、エストロゲン、シャペロン阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、蛋白チロシンキナーゼ阻害剤、レプトマイシンB、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマリガンド(PPAR)、ハイポセマイシン、ビスホスホネート、上皮成長因子阻害剤、抗体、プロテアソーム阻害剤、抗生物質、抗炎症剤、アンチセンスヌクレオチド類及び形質転換核酸のような、生理活性物質がポリマー溶液中に含まれるが、これらに限定されるものではない。次に、可溶性のポリマー(付加的生理活性物質の有り又は無し)は、移植可能な医療機器の表面に当業者に知られた方法(例えば圧延、浸漬、スプレー、塗布、しかしこれらに限定されない)を用いて適用する。余分なポリマーは暖かい不活性気体(例えばアルゴン又は絶乾窒素、しかしこれらに限定されない)の気流下で取り除く。コーティングされた医療機器は次に、以下の反応に従ってジアゼニウムジオレート化し、第二級アミンを含むモノマー単位が式VIIのNO₂-放出N⁺化基(図7参照)を有する式IからVのポリマー又はコポリマーを得た。



NOガス
10気圧

10

20

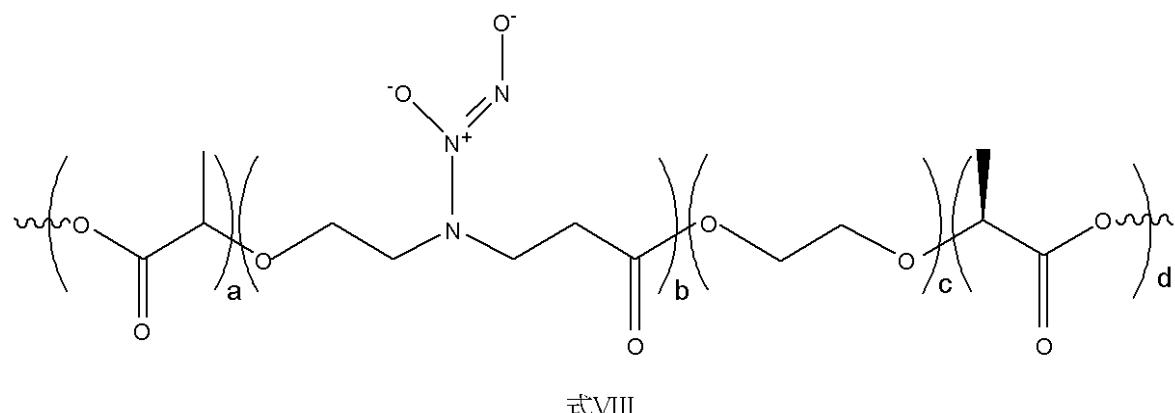
30

40

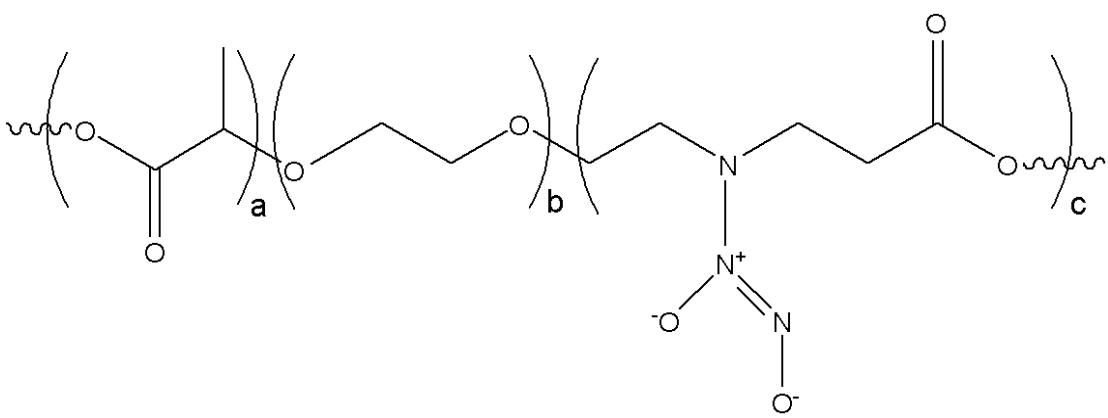
50

(式中「n」は1から 10^4 の整数である。)

[1,4]オキサゼパン-7-オンを使用したROP由来のモノマーのみが式VII中に図示してあることに注意されたい。したがって式IIからIVに図示されるポリマーが本発明に従ってジアゼニウムジオレート化される場合はNO放出ポリマーVIIIからXは以下のようないくつかの結果になる。



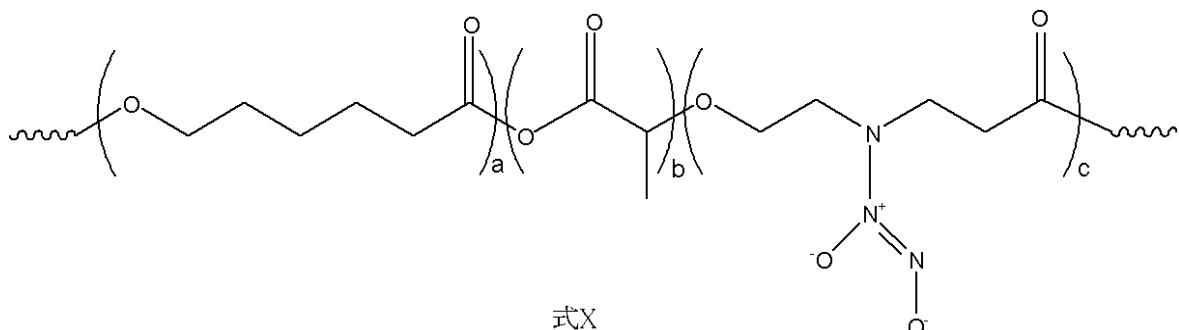
(式中a、b、c及びdはそれぞれ繰り返し単位であり、a:b:c:dの比はa=4.0-4.5、b=1.0-1.2、c=0.1-0.5及びd=4.0-4.5である。)



(式中a、b及びcはそれぞれ繰り返し単位であり、a:b:cの比はa=9.0-9.9、b=0.1-1.1

50

及び $c=0.5-2.0$ である。)



10

(式中a、b、及びcはそれぞれ繰り返し単位であり、a:b:cの比はa=1-5、b=90-99及びc=0.1-1.0である。)

【0056】

さらに、本発明に従って製造したポリマー又はコポリマーから血管ステントのような医療機器を製作し、その後上記のようにジアゼニウムジオレート化し、機器全体がNO放出するようにすることも可能である。本発明のポリマー及びコポリマーを用いて機器を製作する適切で非制限的な実施例を以下詳細に記載する。

【0057】

実施例1からIVの少なくとも一つのポリマーでコーティングまたは製作された血管ステントは13mm×100mmのガラス試験管に配置する。10ミリリットルの3%メチル化ナトリウムメタノール溶液又はアセトニトリルを試験管に加え、250mLのステンレス製のParr(登録商標)水素化容器内に置く。反応容器は10気圧の窒素ガスで加圧/減圧サイクルを繰り返す(10回)ことで脱気する。次に、反応容器に対し30気圧NOで加圧/減圧サイクルを2回おこなう。最後に、反応容器を30気圧でNOを満たし、24時間室温で放置する。24時間後、容器のNOをバージ(purge)し、10気圧、窒素ガスで加圧/減圧サイクルを繰り返す(10回)。試験管を反応容器から取り除き、3%メチル化ナトリウム溶液をデカントする。ステントをその後10mLのメタノールで1回及び10mLのジメチルエーテルで3回洗浄する。ステントを試験管から取り出し、窒素ガスの気流下で乾燥する。この工程の結果、ジアゼニウムジオレート化ポリマーコート血管ステントが得られる。

20

【0058】

NO放出機能を有する式IIのポリマーを得るために他の方法を使用しても良いことは明らかであり、例えば、米国特許番号第5,405,919(すべての内容を参考文献として本明細書に組み入れるものとする。)を他の例として参照されたい。

【0059】

本発明は、血行力学的環境下での使用に適した、最適化された薬物放出医療機器コーティング及びそれ自体が全体的に、又はほとんど全部が本発明のポリマーで構成される医療機器を対象とする。本発明のコーティング及び装置は、NOに加えて、少なくとも一つの、分散された生理活性物質又は薬物を有していても良い。

30

実施例5

実施例1-3のポリマーを使用した移植可能な医療機器のためのコーティングの製造方法
:薬物/ポリマー系(薬物30%)の共溶媒

40

【0060】

0.25gのゾタロリムス(以前はABT-578として知られていた)を細口ガラス瓶に計量した。25mLの塩化メチレンを同じ瓶に加えた。液が透明になるまで混合する。本発明に従って製造した0.25gの生分解性ポリマーを小さい計量パンに量り取り、同じ細口瓶に移す。25mLの塩化メチレンを瓶に入れた。前記と同様に液が透明になるまで混合した。マイクロピペットを使用して3mLのゾタロリムス/塩化メチレン溶液を細口ガラス瓶に加えた。マイクロピッパーを用いて7mLのポリマー/塩化メチレン溶液を同じ細口ガラス瓶に加えた。薬物/ポリマー溶液をMAXMIXIIミキサー上で混合した。薬物/ポリマー溶液を

50

0.45 μm PTFEフィルターでろ過し、他のあらかじめ洗浄した細口瓶に入れた。

【0061】

その後溶液をステントに噴霧した。コートしたステントを一晩IIB2フード内に置き、乾燥させたコート後のステントの重量を量った。

実施例6

実施例1-3のポリマーを使用した移植可能な医療機器のためのコーティングの製造方法
:薬物/ポリマー系(薬物25%)の共溶媒

【0062】

0.25gのゾタロリムスを細口ガラス瓶に計量した。25mLの塩化メチレンを同じ瓶に加えた。液が透明になるまで混合した。本発明に従って製造した0.25gの生分解性ポリマーを小さい計量パンに量り取り、同じ細口瓶に移す。25mLの塩化メチレンを瓶に入れた。前記と同様に液が透明になるまで混合した。マイクロピペットを使用して2.5mLのゾタロリムス/塩化メチレン溶液を細口ガラス瓶に加えた。マイクロピッパーを用いて7.5mLのポリマー/塩化メチレン溶液を同じ細口ガラス瓶に加えた。薬物/ポリマー溶液をMAXMIXIIミキサー上で混合した。薬物/ポリマー溶液を0.45 μm PTFEフィルターでろ過し、他のあらかじめ洗浄した細口瓶に入れた。

【0063】

その後溶液をステントに噴霧した。コートしたステントを一晩IIB2フード内に置き、乾燥させたコート後のステントの重量を量った。

【0064】

本発明は最適化された薬物放出医療機器コーティング及びそれ自体が全体的に、又はほとんど全部が本発明のポリマーで構成される医療機器を対象とする。本発明のコーティング及び装置は、NOに加えて、少なくとも一つの、分散された生理活性物質又は薬物を有していても良い。

【0065】

前述の構造的及び薬物放出特性を考慮することに加え、ステントコーティングとして使用されるポリマーはまた、生体適合性でなければならない。生体適合性は前述の「用語の定義」の項で手短に定義した多くの要素を内含する。ポリマーが生体適合性である必要性は、材料分野の科学者が利用可能なオプションの数をかなり制限する。さらに、これらのオプションはポリマーのコーティングが血行動態的な力に持続的にさらされる装置上で使用される場合にさらに制限される。例えば、ステントコーティングは非血栓形成性で、非炎症性で、長期間構造的に安定でなければならない。

【0066】

従って、本発明に従って製造されたステントコーティングポリマーが有すべき、4つの特異的な特性が存在する。本発明のポリマー構成は生体適合性で、予定された速度で分解し、弾力性/延性であり、及び予測可能な薬物放出特性を有すべきである。他の必要条件はエチレンオキサイド滅菌法を含む（これに限定されない）滅菌法に不活性であるというような適合性を有することである。本発明は、本発明に従って製造した新規なポリマー組成物を提供する。

放出速度は必ずしももっぱら薬物 ポリマー適合性の機能というわけではない。コーティング組成物、ポリマー膨張性及びコーティングの厚さもまた役割を担う。さらに、本発明は薬物溶出速度を制御するまた別の方法を提供する。本発明の生分解性ポリマーを特定の速度で分解するように調節することにより、薬物溶出を正確にコントロールし、およびポリマーの完全な分解により薬物溶出を終了することができる。

【0067】

本発明の医療機器が脈管構造において使用される場合、コーティングの寸法は一般的にマイクロメートル(μm)で測定される。本発明のコーティングは1 μm~1000 μmの厚さである。本発明の範囲内において少なくとも2つの明確なコーティング形態が存在する。本発明の一つに実施態様において、薬物含有コーティングは直接装置の表面に又はポリマープライマーの上に適用される。溶解速度や所望する特性に依存して、薬物は完全にポ

10

20

30

40

50

リマーマトリックス内に可溶であるか、又はくまなく均一に分散している。ポリマーマトリックス内に存在する薬物濃度の範囲は0.1重量%～80重量%である。どちらにしても、コーティング組成物が均一であることが最も望ましい。この特定の構成は一般的にドラッグポリマーマトリックスと呼ばれる。

【0068】

最後に、コーティングの厚さに戻ると、厚さは一般に総合的な薬物放出速度及び特性とする決定する上で重要ではない要素であるが、依然として、コーティングを調整するためには使用可能な追加的要素である。基本的に、他のすべての物理学的及び化学的要素が変わらないままであるなら、与えられた薬物が与えられたコーティングを通じて拡散する速度はコーティングの厚さに正比例する。つまり、コーティングの厚さを増加させると、放出速度は逆に増加する。

10

【0069】

我々はここで本発明の適合化した生分解性制御放出コーティングに貢献する他の要素について述べる。先に述べたように、血行力学的環境に配置する医療機器を意図したコーティングは優れた付着特性を有していかなければならない。つまり、コーティングは安定して医療機器表面に結合していかなくてはならない。移植可能な医療機器を作成するためにステンレス鋼、ニチノール、アルミニウム、クロム、チタン、金、コバルト、セラミック及び広い範囲の合成ポリマー及びコラーゲン、フィブリン及び植物纖維を含む天然材料、を含む（しかしこれらに限定されない）多くの異なる材料を使用することができる。これらすべての材料又は他の材料はこの発明に従ってNO放出/調節性放出・コーティングと共に使用することができる。さらに、生理活性物質がポリマー中に分散し、機器の分解時に放出されるように本発明のポリマーは医療機器全体を作成する為に使用することができる。本発明のこの特性は特に装置が、その後の取り外しが、必要である場合に、可能でないか又は複雑で、リスクの高い外科手術が必要な体の離れた領域に移植される際役に立つ。

20

【0070】

本発明の一つの実施態様は図4に図示される。図4において構造402を有する血管ステント400は、ステンレス鋼、ニチノール、アルミニウム、クロム、チタン、セラミック及び広い範囲の合成ポリマー及びコラーゲン、フィブリン及び植物纖維を含む（これらに限られない）天然材料を含む（これらに限られない）非制限の材料群から製作される。構造402は本発明に従って製造されたコーティング組成物が施されている。

30

【0071】

図5a-dはさまざまなコーティングを施したステント400の断面図である。図5aにおいてステント400はパリレンなどのよう（これに限定されない）任意の医療用プライマーを含む第1のポリマーコーティング502、第2の調節性放出コーティング504、及び3番目のバリア、又はキャップ、コートである506を有する。図5bにおいて、ステント400はパリレンのよう（これに限定されない）任意の医療用のプライマーを含む第1のポリマーコーティング502及び第二の調節性放出コーティング504を有する。図5cにおいて、ステント400は第1の調節性放出コーティング504及び第2のバリアー又はキャップ、コート506を有する。図5dにおいて、ステント400は調節性放出コーティング504のみを有する。図6はバルーンカーテル601の上に、本発明に従って作製したコーティング604を有する血管ステント400を図示する。

40

【0072】

どのようにポリマーが表面に付着するかについて、説明を試み、又は我々の理解に寄与する多くの理論が有る。最も重要な力には静電及び水素結合が含まれる。しかしながら、水和性、吸収及び弾性を含む他の要素もまた、どれほど良くポリマーが異なる表面に付着するかを決定する。従って、ポリマーベースコート又はプライマーは、より単一なコーティング表面を作成する為に度々使用される。

【0073】

本発明のNO放出/調節性放出コーティングは医療機器の表面に、下塗りし又は裸のままで、当業者に知られた方法で適用することができる。本発明に適合した適用方法には例え

50

ばスプレー、浸漬、ブラッシング（はけ塗り）、真空蒸着、その他の方法が含まれるが、これらに制限されない。さらに、本発明の調節性放出コーティングはキャップのコートにも使用しても良い。本明細書で使用されるキャップコートは他のコーティングの上に適用される最外側のコーティング層を意味する。薬物放出コポリマーコーティングはプライマーコートに使用される。ポリマーキャップコートは薬物放出するコポリマーコーティングの上に適用される。キャップコートは任意にさらに薬物放出を制御するため又は別々の薬物を提供する為の拡散障壁として役立つかもしれない。キャップコートは、単にステントを保護するために表面に付けられた生体適合ポリマーであり、溶出速度には影響がなくても良い。本発明の一つの側面は移植するまで装置及び生理活性物質を環境から保護する生分解性のキャップコートを提供することである。移植が完了した後、生分解性キャップは予定した速さで分解し（本発明に従ってポリマーバックボーンに官能基を付加及び修飾することにより可能にする。）医療機器表面及び生理活性物質を生体環境に露出する。

10

【0074】

上で議論したように、医療機器は本発明のポリマー化合物からさまざまな方法を使用して製作することができる。例証の目的であり、制限されるものではないが、生分解性血管ステントについて記載する。一つの実施態様において、ステントは第1及び第2末端を有し、第1及び第2末端の間に壁状表面を備える管状の部材である。壁は押し出し成形されたポリマー短纖維で組ひも様に編まれた実施例で構成される。第2の実施態様において、ステントは射出成形又は押し出し成形である。チューブの壁の開窓は、成形、レーザー切断、打ち抜き、機械加工による。

20

【0075】

組みひも状のステント実施態様ではモノフィラメントはペレットにして乾燥させたポリマー材料から製作される。その後乾燥ポリマーペレットを押し出して、粗モノフィラメントを成形し急冷する。押し出され、急冷された粗モノフィラメントはその後引っ張って平均半径が約0.01 mm～0.6 mm、好ましくは約0.05 mm～0.15 mmである最終製品であるモノフィラメントにする。約10～約50の最終製品であるモノフィラメントを組角度が90～170度になるように、ブレードマンドレル（braid mandrel）のサイズは適用に適したものでバスケット織り状になるように編む。編んだステントは次に、ブレードマンドレルからはずし、ステントの内径と等しいかそれより小さい外径を有するアニーリングマンドレルに配置し、ポリマーガラス転移温度とポリマー混合物の融点の間の温度で、5分から18時間の間、空気中、不活性雰囲気下又は真空の下で徐冷される。ステントは冷却し、切断する。

30

【0076】

本発明の押し出し管状ステントは最初にペレット化したポリマーを押し出し形成装置の注射外筒にいれ、圧をかけて型に射出し、冷却し、固まるまで放置する。ステントは型からはずす。本発明に従って製造したステントは、ステントチューブに開窓を有するように型に入れて作っても良いし、作らなくても良い。開窓ステントの好ましい実施態様は空のチューブを開窓無しで射出成形又は押し出し成形し、好ましくは射出成形する。冷却後、打ち抜き装置又はレーザー切断により管に開窓し、好ましくはレーザー切断する。得られた開窓又は窓は最終産物であるステントの圧縮と自己拡張の特性に悪影響を与えないどんな形も想定しても良い。

40

【0077】

ステントは、次に、ステントの内径と等しいかそれより小さい外径を有するアニーリングマンドレルに配置し、ポリマーガラス転移温度とポリマー混合物の融点の間の温度で、5分から18時間の間、空気中、不活性雰囲気下又は真空の下で徐冷される。ステントは冷却し、必要であれば切断する。

【0078】

本発明に従って製造されたステントは一般に、使用されているポリマーの分子量に比例して増加する機械的特性及び力を有している。必要とする機械的性質とin vivo分解速度

50

を有するステントの処理効果及び収量に適応して最適な分子量が選択される。

【0079】

ステントを作るのに使用されるポリマー又はポリマー混合物の2つの物理的特性、すなわち抗張力及び引張り係数がステントの総合的な機械的特性の定義における重要な役割を果たす。抗張力は破壊点における単位面積当たりの力と定義される。切断、または破碎する前に基体が耐えることができる通常、平方インチ (psi)あたりのポンドで表される力の量である。psiで表された引張り係数は、基体の堅さ、または引張りへの抵抗の表現であり、ステントの自己拡張特性に直接関連する1単位の緊張を達成するのに必要な力である。

【0080】

抗張力及び引張り係数は自己拡張ステントの動作特性を定義する物理学的特性であり、これらの特性には加圧耐性及び自己拡張又は半径方向拡張 (radial expansion) 力がある。加圧耐性は周囲の組織の周囲からの圧力に対するステントの抵抗する能力に関する。加圧耐性が低いステントは開通性を維持することができない。自己拡張力は一度挿入した狭窄した内管に開通性を回復するステントの許容性を決定する。自己拡張と加圧耐性の組み合わせは、競合する特性であり、ステントを設計する際に注意深く考慮しなければならない。

【0081】

他に示さない限り、明細書及び請求項内で使用される、成分の量、分子量、反応条件等々を表現するすべての数字はすべての場合、「約」という用語で修正して理解すべきである。従って、反対に指定しない限り、以下の明細書及び添付する請求項に記載する数値パラメーターは本発明により得ることが求められる所望する特性により変化する近似である。少なくとも、それぞれの数字のパラメーターは均等論の請求の範囲内への適用を制限しようとするとものではなく、各数値パラメーターは少なくとも報告された有効数字の数の観点から、通常の丸め技術を適用して解釈すべきである。発明の広い範囲について記載されている数字の範囲とパラメーターは近似であるが、特定の例に記載された数値はできるだけ正確に報告される。しかしながら、どんな数値も本来必ずそれらのそれぞれの試験測定値で見つけられた標準偏差から生じる特定の誤りを含む。

【0082】

発明を記載する為に本内容（とりわけ以下の請求項の内容）で使用される「a」及び「a_n」及び「the」及び同様の指示対象の用語は、明細書中で他に示す又は明らかに内容と矛盾しない限り単数及び複数を包含するものと解釈される。本明細書中の数値の範囲の列挙は、範囲内のそれぞれの値を簡略化した方法として提供することを意図する。明細書中で他に示さない限り、各値は独立して列挙されたように明細書に組み込まれる。本明細書に記載されたすべての方法は本明細書で他に示さない限り又は明らかに内容と矛盾しない限り適切な順番で行われる。本明細書における任意の及びすべての実施例又は例示的な文言（例えば「のような」）は単に発明をより明らかにすることを意図し、他に規定しない限り発明の範囲を限定するものではない。明細書中のどの文言も発明の実施に必須な規定されていない要素を示していないと解釈されるべきである。

【0083】

本明細書で開示した発明の代替要素又は実施態様のグループ化は制限と解釈すべきでない。それぞれの群の構成要素は、独立して又は群の他の構成要素又は本明細書に見られる他の要素と任意に組み合わせて言及され、請求され得る。利便性及び/又は特許性の理由で群の一以上の構成要素が群に含まれる又は群から削除されることが予測される。そのような任意の含有又は削除が起こった際には、本願明細書は添付される請求項において使用されるすべてのマーカッシュ群の記載を満たすように修正する群を含むと見なす。

【0084】

本明細書に記載された本発明の好ましい実施態様は、本発明を実施するうえで最良の形態として発明者に知られているものを含む。もちろん、これらの好ましい実施態様の変形は以上の記載を読んだ当業者にとって明らかになるだろう。発明者は当業者がそのような

10

20

30

40

50

適切な変形を行うことを期待し、及び発明者は発明が本明細書に明確に記載されているものと異なる実施をされることを意図している。従って、本発明は主題に準拠法で許容されるように付加されたクレームで列挙された内容のすべての変形と同等物を含んでいる。さらに、本明細書で特に示さない限り、又は明らかに内容に矛盾しない限り、そのすべての可能な変形における、上述の要素のいかなる組み合わせも発明に含まれる。

【0085】

さらに、この明細書中で特許と、印刷された刊行物を多く参照した。上記、引用した参考文献及び印刷された刊行物は全体として本明細書に個別に参考文献として組み込むこととする。

【0086】

最後に、本明細書中に開示された発明の実施例は本発明の原理の例証であると理解されるべきである。他の使用されるであろう改変も発明の範囲内にある。このように、一例として、しかしこれに限定されるものではなく、本発明の代替の構成は本発明に従って利用されてもよい。従って、本発明はまさに示され及び記載された通りのものに制限されない。

【図面の簡単な説明】

【0087】

【図1】最も一般的な生分解性ポリマーの化学式を示す。

【図2】ポリマーコーティングからの薬物放出に関する理想的な1次反応速度式をグラフに示す。

【図3】ポリマーコーティングからの薬物放出に関する理想的な0次反応速度式をグラフに示す。

【図4】本発明における抗再狭窄化合物を送達する血管ステントの図を示す。

【図5】本発明に従い製造した多様な薬物溶出コーティングを有する医療機器（ステント）の断面図を示す。

【図6】血管形成術及び再狭窄の危険性のある管腔へのステントの部位特異的送達の為に使用するバルーンカテーテルアッセンブリ（balloon catheter assembly）の図を示す。

【図7】本発明に従い製造したNO放出ポリマーを例として図に示す（式VIIからX）。

【図1】

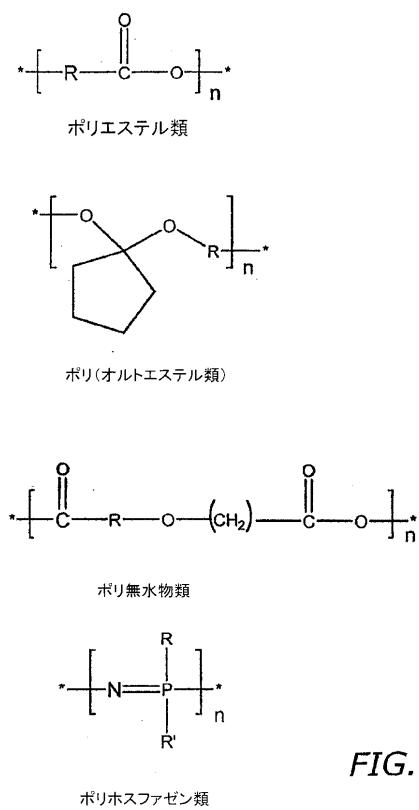


FIG. 1

【図2】

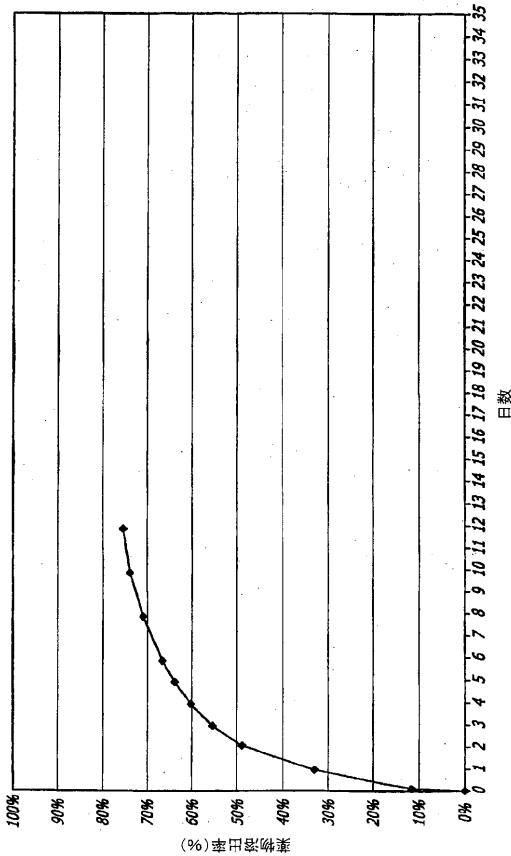


FIG. 2

【図3】

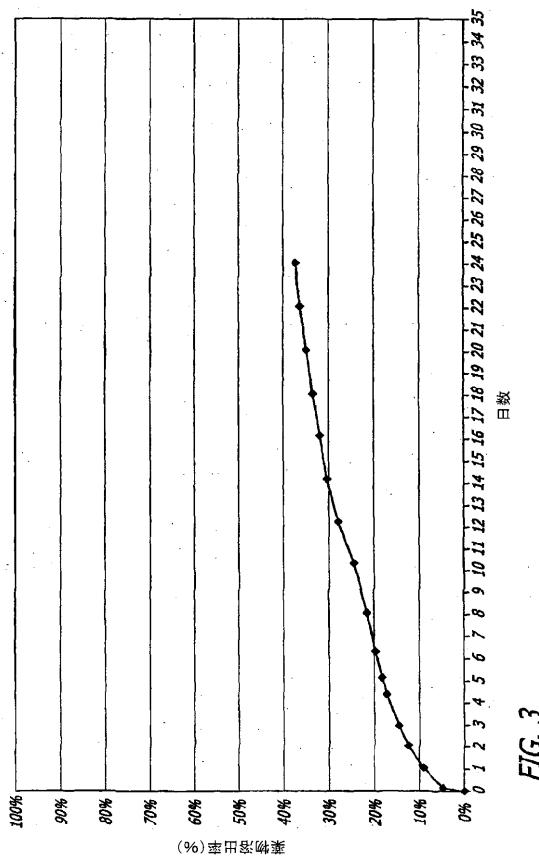


FIG. 3

【図4】

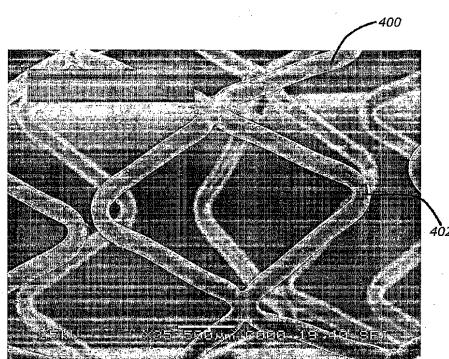


FIG. 4

【図5】

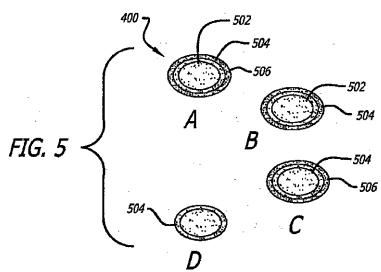


FIG. 5

【図6】

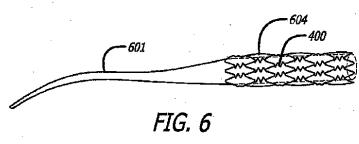
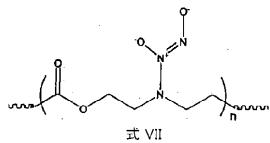


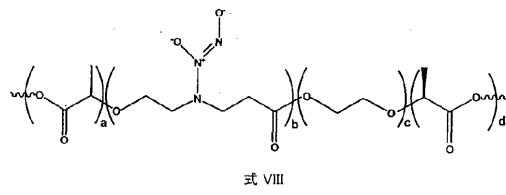
FIG. 6

【図7】

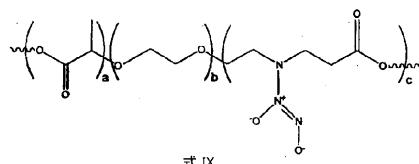
FIG 7



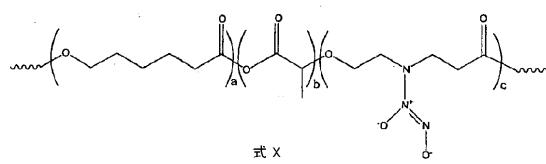
式VII



式VIII



式IX



式X

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT																						
				International application No PCT/US2006/031290																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/655 A61K31/785 C07D267/08 A61L31/16 A61L29/16 A61L27/54																						
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) A61K C07D 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, EMBASE																						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">WO 95/24908 A (US HEALTH [US]; COMEDICUS INC [US]) 21 September 1995 (1995-09-21) pages 15-16, lines 30-4 claims 1,2,18,29,38,62-65</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18, 20-26</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">EP 0 992 252 A2 (MEDTRONIC AVE INC [US]; MEDTRONIC VASCULAR INC [US]) 12 April 2000 (2000-04-12) paragraph [0038]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18, 20-26</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">WO 96/15797 A (US HEALTH [US]) 30 May 1996 (1996-05-30) page 19, lines 17-22</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18, 20-26</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">WO 01/10344 A (BARD INC C R [US]) 15 February 2001 (2001-02-15) the whole document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18, 20-26</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-/-</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table>					Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 95/24908 A (US HEALTH [US]; COMEDICUS INC [US]) 21 September 1995 (1995-09-21) pages 15-16, lines 30-4 claims 1,2,18,29,38,62-65	1-18, 20-26	A	EP 0 992 252 A2 (MEDTRONIC AVE INC [US]; MEDTRONIC VASCULAR INC [US]) 12 April 2000 (2000-04-12) paragraph [0038]	1-18, 20-26	A	WO 96/15797 A (US HEALTH [US]) 30 May 1996 (1996-05-30) page 19, lines 17-22	1-18, 20-26	A	WO 01/10344 A (BARD INC C R [US]) 15 February 2001 (2001-02-15) the whole document	1-18, 20-26		-/-	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																				
A	WO 95/24908 A (US HEALTH [US]; COMEDICUS INC [US]) 21 September 1995 (1995-09-21) pages 15-16, lines 30-4 claims 1,2,18,29,38,62-65	1-18, 20-26																				
A	EP 0 992 252 A2 (MEDTRONIC AVE INC [US]; MEDTRONIC VASCULAR INC [US]) 12 April 2000 (2000-04-12) paragraph [0038]	1-18, 20-26																				
A	WO 96/15797 A (US HEALTH [US]) 30 May 1996 (1996-05-30) page 19, lines 17-22	1-18, 20-26																				
A	WO 01/10344 A (BARD INC C R [US]) 15 February 2001 (2001-02-15) the whole document	1-18, 20-26																				
	-/-																					
<input checked="" 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 *&* document member of the same patent family																						
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report																				
2 February 2007		22/02/2007																				
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kaufmann, Doris																				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/031290

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 405 919 A (KEEFER LARRY K [US] ET AL) 11 April 1995 (1995-04-11) cited in the application column 12; example 2 claims 1-3 -----	1-18, 20-26
A	US 6 290 981 B1 (KEEFER LARRY K [US] ET AL) 18 September 2001 (2001-09-18) the whole document -----	1-18, 20-26
A	WOLFE S ET AL: "Cyclic hydroxamates, especially multiply substituted [1,2]oxazinan-3-ones" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY 2003 CANADA, vol. 81, no. 8, 2003, pages 937-960, XP002417822 ISSN: 0008-4042 the whole document -----	19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/031290

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9524908	A 21-09-1995	AT	218352 T	15-06-2002
		AU	698525 B2	29-10-1998
		AU	1988995 A	03-10-1995
		CA	2185457 A1	21-09-1995
		DE	69526934 D1	11-07-2002
		DE	69526934 T2	02-01-2003
		DK	752866 T3	16-09-2002
		EP	0752866 A1	15-01-1997
		ES	2177637 T3	16-12-2002
		JP	10502905 T	17-03-1998
EP 0992252	A2 12-04-2000	PT	752866 T	29-11-2002
		JP	3804038 B2	02-08-2006
		JP	2000144050 A	26-05-2000
		US	6299980 B1	09-10-2001
		US	6218016 B1	17-04-2001
WO 9615797	A 30-05-1996	AT	324911 T	15-06-2006
		AU	4286496 A	17-06-1996
		DE	69534974 T2	04-01-2007
		EP	0793500 A1	10-09-1997
		JP	3731899 B2	05-01-2006
		JP	10510249 T	06-10-1998
		JP	2001247465 A	11-09-2001
		JP	2005325144 A	24-11-2005
WO 0110344	A 15-02-2001	EP	1207811 A1	29-05-2002
		JP	2003506142 T	18-02-2003
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
US 6290981	B1 18-09-2001	NONE		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 8 L 5/00	(2006.01)	C 0 8 G 63/08
A 6 1 M 25/00	(2006.01)	C 0 8 L 67/04
A 6 1 F 2/24	(2006.01)	C 0 8 L 5/00
A 6 1 F 2/30	(2006.01)	A 6 1 M 25/00 3 0 4
		A 6 1 F 2/24
		A 6 1 F 2/30

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(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 95409 サンタ ローザ サウス ボーズ ドライヴ
228

(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 95403 サンタ ローザ アルカースト コート 35
75

(72)発明者 チェン ペイウェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95409 サンタ ローザ ブリーデン ストリート 3
66

F ターム(参考) 4C081 AB05 AB17 AB21 AB34 AC03 AC08 AC09 BA16 CE02 DA03
DA04 EA01
4C097 AA03 AA27 BB01 CC02 CC05 DD05 DD15 EE20 FF10 MM04
SB10
4C167 AA01 AA46 AA50 BB05 BB06 BB26 CC08 CC22 CC26 FF01
FF05 GG02 GG16 GG42 GG43 HH08 HH09
4J002 CF191 CF201 FD200 GB01
4J029 AA02 AB01 AC03 AD01 AD10 AE06 BF25 EG06 EH01 EH02
JE182 KE08 KH01