(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5192116号
(P5192116)

(45)発行日　平成25年5月8日(2013.5.8)　(24)登録日　平成25年2月8日(2013.2.8)

(51)Int.Cl.　F I
A61L 31/00 (2006.01)　A61L 31/00 Z
A61F 2/82 (2013.01)　A61M 29/02

請求項の数 11　(全 32 頁)

(21)出願番号　特願2002-555854(P2002-555854)
(86)(22)出願日　平成14年1月11日(2002.1.11)
(65)公表番号　特表2004-529674(P2004-529674A)
(43)公表日　平成16年9月30日(2004.9.30)
(86)国際出願番号　PCT/GB2002/000104
(87)国際公開番号　WO2002/055122
(87)国際公開日　平成14年7月18日(2002.7.18)
審査請求日　平成16年8月30日(2004.8.30)
審判番号　不服2008-32592(P2008-32592/J1)
審判請求日　平成20年12月25日(2008.12.25)
(31)優先権主張番号　0100760.8
(32)優先日　平成13年1月11日(2001.1.11)
(33)優先権主張国　英国(GB)

(73)特許権者　503248927
バイオコンパテイブルズ・ユーケイ・リミテツド
イギリス国、サリー・ジー・ユー・９・８・キユー・エル、フアーナム、ウエイドン・レイン、フアーナム・ビジネス・パーク、チヤツプマン・ハウス
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100140523
弁理士　渡邊　千尋
(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教

最終頁に続く

(54)【発明の名称】薬物含有両親媒性ポリマーコーティングを有するステント

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ポリマーを含むコーティングと、１つのステント当たり少なくとも２０μｇの再狭窄抑制剤と、を有する金属本体を含む血管内ステントであって、前記再狭窄抑制剤は低水溶性薬物であり、且つエストラジオール、６α－メチルプレドニゾロンおよびデキサメタゾンから選択され、前記コーティング中の前記ポリマーは、１～５０％の２－メタクリロイルオキシエチル－２’－トリメチル－アンモニウムエチルホスフェート内部塩、ヒドロキシプロピルメタクリレート、２～１０％のトリメトキシシリルプロピルメタクリレートおよび５０～９５％のｎ－ブチルメタクリレート又はドデシルメタクリレートのモル比のモノマー混合物から形成される架橋した両親媒性ポリマーである血管内ステント。

【請求項２】

前記ステントの少なくとも外壁の上で、前記薬物が吸収された前記両親媒性ポリマーの層を前記コーティングが含む、請求項１に記載のステント。

【請求項３】

ピレンを含有する水で膨潤させた場合に、前記コーティング中のポリマーに観察される疎水性ドメインのＩ３：Ｉ１の比が少なくとも１である、請求項１又は２に記載のステント。

【請求項４】

前記再狭窄抑制剤のｌｏｇＰ（式中、Ｐはオクタノールと水の間の分配係数である）が１．２から４．５の範囲である、請求項１～３のいずれか一項に記載のステント。

【請求項５】
前記再狭窄抑制剤が、１つのステント当たりで、２０μｇから１０００μｇの範囲の量で存在する、請求項１～４のいずれか一項に記載のステント。
【請求項６】
ａ）金属製ステント本体の外壁および内壁を架橋性両親媒性ポリマーでコーティングする工程であって、前記両親媒性ポリマーが、１～５０％の２－メタクリロイルオキシエチル－２’－トリメチル－アンモニウムエチルホスフェート内部塩、ヒドロキシプロピルメタクリレート、２～１０％のトリメトキシシリルプロピルメタクリレートおよび１５～９５％のｎ－ブチルメタクリレート又はドデシルメタクリレートのモル比のモノマー混合物から形成される工程と、
ｂ）前記架橋性ポリマーを架橋が生じる条件下におくことによって、ピレンを含有する水で膨潤させた場合に、ピレン蛍光を観察すると強度比Ｉ３：Ｉ１が少なくとも０．８となる疎水性ドメインを有するポリマーでコーティングされたステントを作製する工程と、
ｃ）薬物としてのエストラジオール、６α－メチルプレドニゾロンおよびデキサメタゾンから選択される低水溶性再狭窄抑制剤と、前記薬物を少なくとも部分的に溶解させ、前記コーティングの架橋したポリマーを膨潤させることができる有機溶媒とを含む液体薬物組成物を、前記外壁上の前記ポリマーコーティングを膨潤させるのに十分な時間のあいだ、前記ポリマーでコーティングされたステントの少なくともコーティングされた外壁に接触させて、１つのステント当たりで少なくとも２０μｇの量の前記薬物が存在する、湿潤状態の薬物でコーティングされたステントを作製する工程と、
ｄ）前記湿潤状態のステントから有機溶媒を蒸発させて、乾燥状態の薬物でコーティングされたステントを作製する工程と、
を含む、薬物でコーティングされた血管内ステントの製造方法。
【請求項７】
工程ｃ）において、前記薬物が、前記ポリマーの内部に吸収され、さらに前記ポリマーコーティングの表面にも吸着され、それによって、工程ｄ）における前記溶媒の蒸発によって、前記乾燥状態の薬物でコーティングされたステントの表面に付着した薬物の結晶が形成される、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
工程ｃ）において、前記ポリマーでコーティングされたステントを前記液体組成物に、場合によっては繰り返して、浸漬することで前記接触が実施される、請求項６または７に記載の方法。
【請求項９】
工程ｃ）において、前記接触が、前記ステント上に前記液体組成物を流し込む、噴霧する、または滴下することを含み、その直後に前記湿潤状態のステントから溶媒を蒸発させる、請求項６から８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
工程ｂ）とｃ）の間で、前記ステントがステント送達セクションの送達カテーテル上に取り付けられ、それによって前記ステント送達セクションが前記液体薬物組成物とも接触する、請求項６から９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記送達カテーテルがバルーンカテーテルであり、前記バルーンがポリアミド製であり、前記液体薬物組成物中の前記有機溶媒がジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、$C_{1\sim4}$アルコール、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項１０に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ポリマーがコーティングされたステントからの薬物の送達に関する。特に、本発明は、心血管疾患の治療におけるステント植え込み後の再狭窄を防止するための送達

に関する。

【背景技術】

【０００２】

先進国における主要な死因の１つは心血管疾患である。この中で冠動脈性疾患が最も重要である。通常、このような疾患を有する患者は１つ以上の冠動脈の狭窄を有する。治療方法の１つは冠動脈ステント植え込みであり、この方法は、急性冠動脈閉塞部位にステントを植え込むことを含む。この種の手術は、管開存性の修復および心筋虚血の減少に有効であることが分かっている。しかし、現在使用されている金属製ステントは血流にさらされると、血栓形成、平滑筋細胞の増殖、およびステントの急性血栓性閉塞の原因となりうる。

【０００３】

ステント用の非血栓形成性および抗血栓形成性コーティングの開発が行われている。ある種のバルーン膨張性ステントは、ペンダント両性イオン性基、特にホスホリルコリン（ＰＣ）基を有するポリマーによるコーティングが行われており、これに関しては概略的にＷＯ－Ａ－９３／０１２２１に記載されている。バルーン膨張性ステントへの使用に好適なこれらのポリマーの特に成功した実施形態はＷＯ－Ａ－９８／３０６１５号に記載されている。ステント上にコーティングされるポリマーは、ペンダント架橋性基を有し、これらの基は後に好適な条件（一般には熱および／または湿気）に曝露することによって架橋が起こる。特に、トリアルコキシシリルアルキル基は、同種のペンダント基および／またはヒドロキシアルキル基と反応して、分子間架橋を形成する。これらのコーティングは血栓形成性を低下させる。

【０００４】

フィッシェル（Ｆｉｓｃｈｅｌｌ），Ｔ．Ａ．は、Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ（１９９６）９４：１４９４－１４９５において、種々のポリマーをコーティングしたステントについて実施する試験について記載している。より薄く均一なポリウレタンコーティング（厚さ２３μｍ）は、７５μｍから１２５μｍの範囲内の厚さの比較的不均一でより厚い層よりも優れた性能を示すことが観察された。より厚い層については、ファン・デル・ギーセン（Ｖａｎ　ｄｅｒ　Ｇｉｅｓｓｅｎ），ＷＪらがＣｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ：１９９６：９４：１６９０－１６９７において、さらに詳細に記載している。

【０００５】

局所送達に望ましい医薬有効物質の貯蔵所としてステント上のコーティングの使用が提案されている。

【０００６】

米国特許第５，３８０，２９９号では、血栓溶解化合物のコーティングと場合によっては抗血栓化合物の外部層とを有するステントが提供されている。セルロースエステルや硝酸セルロースなどの「プライマー」をあらかじめステントにコーティングしてもよい。

【０００７】

トポル（Ｔｏｐｏｌ）およびセルイス（Ｓｅｒｒｕｙｓ）はＣｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ（１９９８）９８：１８０２～１８２０において、その他の薬物含有ステントおよびステントコーティングについて記載している。

【０００８】

マクネアー（ＭｃＮａｉｒ）らは、放出制御された生理活性物質に関する国際シンポジウムの議事録（Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ　ｏｎ　Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｒｅｌｅａｓｅ　Ｂｉｏａｃｔｉｖｅ　Ｍａｔｅｒｉａｌｓ）（１９９５）３３８～３３９において、ペンダントホスホリルコリン基を有するヒドロゲルポリマーからの３種類のモデル薬物、カフェイン、ジクロキサシリン、およびビタミンＢ１２の放出に関するインビトロ検査について記載している。（親水性）ホスホリルコリンモノマーの２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（ＨＥＭＡ－ＰＣ）と疎水性コモノマーの親水性／疎水性比を変化させ、ポリマーを架橋させると、膨潤時の含水率が４５重量％から７０重量％の範囲内のポリマーを調製する

ことができる。架橋は、反応性モノマーである３－クロロ－２－ヒドロキシプロピルメタクリレートを混入することで実施される。これらの試験は、３７℃において薬物水溶液中で膜を膨潤させることによって実施される。モデル薬物の放出速度は、分子の大きさ、溶質、ならびにポリマーの分配および膨潤の程度の影響を受ける。ジクロキサシリンは、分子の大きさから推測されるよりも長い放出半減期を有することが分かっており、放出プロファイルはフィック拡散にはならなかった。

【０００９】

マクネアー（ＭｃＮａｉｒ）らは、Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｅｖｉｃｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｄｅｃｅｍｂｅｒ １９９６，１６～２２において、３つの一連の実験について記載している。第１の実験では、明記されていない手段でコーティング後に架橋されるＨＥＭＡ－ＰＣとメタクリル酸ラウリルで構成されるポリマーを、薬物とともにステント上にコーティングする。デキサメタゾンのステントから水性周囲環境への見かけの放出速度を測定した。モデルコーティングとしてのキャスト膜からの薬物放出を調べると、親水性溶質の場合には拡散速度がフィックの拡散法則に従うことが分かった。第３の試験では、薬物を含有せず架橋させていないポリマーコーティングをステント上にコーティングすると、生体外動静脈シャント実験でステント上へのコーティングを使用した場合には、血小板の付着が有意に減少した。この場合のステントコーティング方法に関する詳細は記載されていなかった。

【００１０】

ストラトフォード（Ｓｔｒａｔｆｏｒｄ）らは、「新規ホスホリルコリン系ヒドロゲルポリマー：医療用具のコーティングの開発（Ｎｏｖｅｌ ｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌｃｈｏｌｉｎｅ ｂａｓｅｄ ｈｙｄｒｏｇｅｌ ｐｏｌｙｍｅｒ：Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔｓ ｉｎ ｍｅｄｉｃａｌ ｄｅｖｉｃｅ ｃｏａｔｉｎｇｓ」において、２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、高級アルキルメタクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレート、および反応性ペンダント基を有するメタクリル酸エステルコモノマーから合成されるポリマーについて記載している。これらのＰＣポリマーは、薬物およびモデル薬物の送達の実現性を調べるために研究が行われた。カフェイン、ジクロキサシリン、ビタミンＢ１２、ローダミン、およびジピリダモールに関する結果が示されている。ここでの薬物がコーティングされる用具は、ガイドワイヤーであり、植え込まれる用具ではない。

【００１１】

ＥＰ－Ａ－０６２３３５４号では、３．５ｍｍの血管形成用バルーン上で膨張するウィクター（Ｗｉｋｔｏｒ）型タンタルワイヤ製ステントのコーティングに、薬物およびポリマーを溶媒に溶解した溶液が使用された。ステント１つ当たりのコーティング重量は０．６ｍｇから１．５ｍｇの範囲内であった。コーティングは、ステントを溶液に浸漬するか、あるいはエアブラシでステントに噴霧するかによって行った。いずれの場合も、コーティングは複数のコーティング段階を伴った。薬物は、血管壁に送達するための薬物であった。ステントからの送達に有用であると思われる薬物は、グルココルチコイド、抗血小板薬、抗凝固薬、有糸分裂阻害薬、抗酸化薬、代謝拮抗薬、および抗炎症薬であった。実施したすべての実施例では、生体吸収性ポリマーから送達されるデキサメタゾンを使用している。

【００１２】

米国特許第５，９００，２４６号では、ステントなどの基材にポリウレタンをコーティングしたものから薬物が送達される。ポリウレタンは、親油性または親水性の薬物に対する相溶性を制御するために改質することができる。好適な薬物は、抗血栓薬、ステロイドなどの抗炎症薬、抗酸化薬、増殖抑制化合物、および血管拡張薬である。特に好ましい薬物は親油性化合物である。ポリウレタンでコーティングしたステントを、溶媒中の薬物と接触させると、溶媒によってポリウレタンが膨潤し、それによって薬物がポリウレタン内部に吸収される。好適な溶媒の選択では、ポリウレタンの膨潤性、および溶媒への薬物の溶解性を考慮した。親油性薬物と疎水性ポリマーの相互作用のため、この方法で供給され

る親油性薬物は、より親水性の高い薬物よりも疎水性ポリマーからの放出が遅くなると思われた。

【００１３】

ＥＰ－Ａ－０９２３９５３号では、ステントなどの植え込み可能な用具（一般的にはステント）用のコーティングは、粒子状薬物とポリマーマトリックスとを含むアンダーコートと、アンダーコートを部分的に覆うように上に重ねられるトップコートとを含む。アンダーコートから薬物が放出できるようにするために、トップコートは原位置で不連続である必要がある。薬物の例としては、増殖抑制剤、ステロイド系および非ステロイド系抗炎症薬、過形成（特に再狭窄）を防止する薬物、平滑筋細胞阻害剤、成長因子阻害剤、および細胞接着促進剤が挙げられる。実施例では、ヘパリンとデキサメタゾンを使用している。アンダーコートのポリマーは、例えば、シリコーン、ポリウレタン、エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリオレフィンエラストマー、ポリアミドエラストマー、およびＥＰＤＭゴムなどの疎水性生体安定性エラストマー材料である。最上層は、フルオロシリコーン、ポリエチレングリコール、多糖類、およびリン脂質などの非多孔質ポリマーで適宜形成される。これらの実施例では、アンダーコートはシリコーンポリマーを含み、薬物とポリマーの両方を分散させた懸濁液を吹き付けることでポリマー／薬物混合物のコーティングが行われ、後にポリマーの硬化が実施された。

【００１４】

本発明者らの先行する明細書ＷＯ－Ａ－０１０１９５７号（本明細書の優先権主張日には未公開）では、本発明者らは、ポリマーでコーティングしたステントに薬物を導入する方法を記載している。このポリマーコーティングは、エチレン系不飽和両性イオン性モノマーと疎水性コモノマーとを架橋させたコポリマーで構成されることが好ましい。薬物は、ステントが植え込まれる血管壁に送達されることを意図しており、ステントのより外側の面ほど薬物供給量が多くなるようにステント上のコーティングの厚さを適合させた。薬物は、増殖抑制剤、抗凝固剤、血管拡張剤、抗炎症薬、細胞毒、および抗血管形成化合物から選択した。

【００１５】

界面活性剤分野の当業者には公知であるが、水性環境に残留するものよりもミセルの疎水性内部を検出する疎水性プローブを使用することによって臨界ミセル濃度を測定することが可能である。ピレンは、このような分子の一種である。さらに、ピレン分子の蛍光スペクトルの種々の微細振動構造の蛍光強度は、存在する溶媒の極性に基づく強い環境的な影響を示している（カリャナサンダラム（Ｋａｌｙａｎａｓｕｎｄａｒａｍ），Ｋ．ら，ＪＡＣＣ，９９（７），２０３９，１９７７）。１対の特徴的結合の強度比（Ｉ３：Ｉ１）は環境と関連性がある。Ｉ３：Ｉ１の値が約０．６３の場合には水性環境であることを示しており、この値が約１の場合は疎水性環境であることを示している。

【００１６】

ＷＯ－Ａ－９５／０３０３６号では、腫瘍浸潤の防止のためにステントを抗血管形成薬でコーティングすることを提案している。多くの薬物は低水溶性である。抗血管形成薬は、生体侵食性または生分解性ポリマーなどのポリマー担体から送達される。

【００１７】

ＷＯ－Ａ－００／５６２８３号では、金属キレート活性を有するポリマーがマトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）阻害活性を有すると記載されている。これらのポリマーはステント上にコーティングすることができる。ＭＭＰは、アテローム斑および血管形成後再狭窄性斑の発生に寄与していると示唆している。ポリマーのＭＭＰ阻害活性が、再狭窄の抑制に有用であると考えられている。これらのポリマーはステント上にコーティングすることができ、低水溶性の場合もある別の医薬有効物質をポリマーの内部に分散させることができる。マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害活性（ＭＭＰＩ）を有するポリマーは、２価の金属とのキレート形成が可能であり、一般に不飽和カルボン酸のポリマーであるが、スルホン化陰イオン性ヒドロゲルを使用することもできる。スルホン化陰イオン性ヒドロゲルを生成するためのモノマーの一例は、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－メタクリロ

イルオキシエチル－Ｎ－（３－スルホプロピル）アンモニウムベタインである。ポリマーの他の例は、２官能性以上のエチレン系不飽和架橋剤で架橋させアクリル酸Ｃ$_{10\sim30}$－アルキルで改質したアクリル酸系ポリマーである。薬物活性ポリマーと別の治療薬との両方を含むコーティングをステント上に形成する方法に関する具体的な提案はされていない。

【００１８】

ＷＯ－Ａ－９９／０１１１８号では、細胞毒性を増強するために、抗酸化薬が抗新生物薬と併用される。抗新生物配合剤は、血管疾患の治療に有用である。この配合剤は、制御放出システムによって投与することができる。

【００１９】

２－メタクリロイルオキシエチル－２’－トリメチルアンモニウムメチルリン酸分子内塩、メタクリル酸ドデシル、および架橋性モノマーによる架橋性ポリマーは、ステント上にコーティングして硬化させることによって、アテローム硬化性症状の治療のためのステント送達後の再狭窄が軽減された。前述のＰＣＴ／ＧＢ００／０２０８７号では、本発明者らは、隣接する組織に薬物が送達されるように、ポリマーをコーティングしたステント上にある範囲の薬物を導入することが可能であることを示している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００２０】

本発明は、ポリマーコーティングを有し、取り付け後にステントから延長された時間のあいだ送達可能な低水溶性薬物を含むステントに関する。

【課題を解決するための手段】

【００２１】

新規血管内ステントは、ポリマーを含むコーティングと、１つのステント当たり少なくとも２０μｇの再狭窄抑制剤とを有する金属本体を含み、前記再狭窄抑制剤は低水溶性薬物であり、前記コーティング中の前記ポリマーは、ピレンを含有する水で膨潤させた場合に、ピレン蛍光を観察すると強度比Ｉ３：Ｉ１が少なくとも０．８となる疎水性ドメインを有する架橋した両親媒性ポリマーである。

【００２２】

ステントの外壁上には少なくとも約０．０５μｇ／ｍｍ^{2}の濃度で薬物が存在し、この面積は金属の表面積を基準にしている。

【００２３】

比Ｉ３：Ｉ１は好ましくは約１である。

【００２４】

薬物の水溶性は室温で１ｍｇ／ｍｇ未満であることが好ましく、ｌｏｇＰ（ここでＰはオクタノールと水の間の分配係数である）は少なくとも１．５であり、好ましくは少なくとも２以上である。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２５】

好ましくは、前記ステントの少なくとも外壁の上で、前記薬物が吸収された前記両親媒性ポリマーの層を前記コーティングが含む。さらに、内壁上のコーティング中のポリマーに薬物が吸収されてもよい。

【００２６】

ステント上に吸収された材料の形態で十分多量の薬物を供給することが可能である。しかし場合によっては、両親媒性ポリマーマトリックス中の薬物量をより多くすることが望ましい場合もある。例えば、ステント上のポリマー量の増加が望ましくない場合があり、そのため薬物充填量を増やすことが可能な場合がある。好ましいステントでは、ステントの外壁上のコーティングは、前記両親媒性ポリマーの内層と、前記内層に付着する結晶性薬物とを含む。結晶性薬物を提供することによって、ステントに有用な放出特性を付与することもできる。吸収された薬物のポリマーコーティングからの放出を補うために望まし

い放出特性を付与するために、例えば結晶性材料の粒径を制御することができる。

【００２７】

本発明の好ましい実施形態では、ステントの少なくとも外壁上のコーティングは、前記両親媒性ポリマーの内層と、非生分解性で生体適合性で半透性のポリマーを含むトップコートとを含む。ステントが水性環境にある場合に最上層から薬物が透過できるように、半透性ポリマーは選択される。このような環境では、半透性ポリマーは例えば膨潤することがあり、この形態で有効薬物が透過できる形態である。トップコートは、所望の制御放出特性を付与することができる。両親媒性ポリマーの内層に付着した結晶性薬物をコーティングが含む好ましい実施形態において、トップコートの使用は特に有用である。このような実施形態におけるトップコートはいくつかの機能を有する。トップコートによって、平坦な外部輪郭が得られ、送達中の薬物の損失が最小限となり、植え込み後に血管に対する生体適合性界面が形成され、使用時にステントから周囲組織への薬物の放出が制御される。

【００２８】

トップコートは、ステント植え込み前に薬物を実質的に含有しないことが好ましい。

【００２９】

トップコートは、架橋した両親媒性ポリマーで形成されることが好ましい。コーティングは架橋しても線状であってもよい。好ましくは第１の両親媒性ポリマーと同種である。

【００３０】

本発明では、両親媒性ポリマーは、親水性を付与する基と、疎水性を付与する基とを含む。好ましくは、親水性を付与する基は、両性イオン性基を含む。

【００３１】

好ましくは、疎水性を付与する基は、$C_{4\sim24}$－アルキル基、$C_{4\sim24}$－アルケニル基、および$C_{4\sim24}$－アルキニル基（これはいずれも１つ以上のフッ素原子で置換されてもよい）、アリール基、$C_{7\sim24}$アラルキル基、オリゴ（$C_{3\sim4}$アルコキシ）アルキル基、およびシロキサン基から選択されるペンダント疎水基を含む。

【００３２】

最も好ましくは、ポリマーは、両性イオン性モノマーおよび疎水性コモノマーを含むエチレン系不飽和モノマーから合成される。架橋性ポリマーを合成する場合、好ましくはエチレン系不飽和モノマーは、分子間架橋を形成可能なペンダント反応基を有する１種類以上の反応性モノマーを含む。

【００３３】

好ましくは両性イオン性モノマーは、一般式Ｉ：

ＹＢＸ　　Ｉ

（式中、

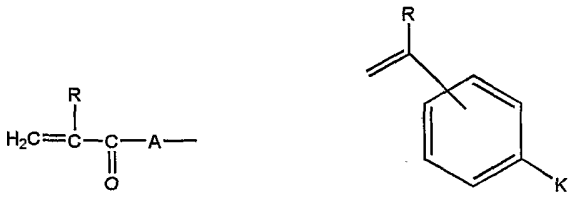
Ｂは、場合によっては１つ以上のフッ素原子を有し最大で過フッ素化鎖を含む直鎖または分岐アルキレン（アルカンジイル）鎖、アルキレンオキサアルキレン鎖、またはアルキレンオリゴ－オキサアルキレン鎖であるか、あるいはＸまたはＹが、Ｂと結合する末端炭素原子を有する場合には、Ｂは原子価結合であり、

Ｘは、両性イオン性基であり、

Ｙは、

【００３４】

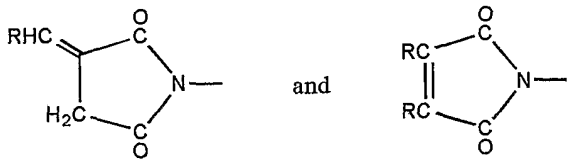
【化１】



ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ）ＣＨ$_2$Ｏ－、ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ）ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）－、ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ）ＯＣ（Ｏ）－、ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ）Ｏ－、ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ）ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^1）－、Ｒ^{2}ＯＯＣＣＲ＝ＣＲＣ（Ｏ）Ｏ－、ＲＣＨ＝ＣＨＣ（Ｏ）Ｏ－、ＲＣＨ＝Ｃ（ＣＯＯＲ^2）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、

【００３５】

【化２】



から選択されるエチレン系不飽和重合性基であり、

式中、

Ｒは、水素またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル基であり、

Ｒ^{1}は水素またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル基であるか、あるいはＲ^{1}は－Ｂ－Ｘ（式中、ＢおよびＸは前出の定義の通りである）であり、

Ｒ^{2}は、水素またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル基であり、

Ａは、－Ｏ－または－ＮＲ^1－であり、

Ｋは、－（ＣＨ$_2$）$_p$ＯＣ（Ｏ）－基、－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、－（ＣＨ$_2$）$_p$ＯＣ（Ｏ）Ｏ－基、－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ^3－基、－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ^{3}Ｃ（Ｏ）－基、－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^3－基、－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ^{3}Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、－（ＣＨ$_2$）$_p$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^3－基、－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ^{3}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^3－基（式中のＲ^{3}は同種または異種である）、－（ＣＨ$_2$）$_p$－Ｏ－基、－（ＣＨ$_2$）$_p$ＳＯ$_3$－基であるか、または場合によってはＢと組み合わせたものが原子価結合を表し、

ｐは１から１２であり、

Ｒ^{3}は、水素またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル基である）を有する。

【００３６】

基Ｘにおいて、陽イオン性電荷を有する原子と、陰イオン性電荷を有する原子とが、一般に２個から１２個の原子、好ましくは２個から８個の原子、より好ましくは３個から６個の原子で分離され、それらは一般に少なくとも２個の炭素原子を含む。

【００３７】

好ましくは、両性イオン性基Ｘ中の陽イオン性基は、アミン基であり、好ましくは第３級アミンであり、より好ましくは第４級アンモニウム基である。Ｘ中の陰イオン性基は、カルボキシレート基、サルフェート基、スルホネート基、ホスフェート基、およびホスホネート基であってよく、より好ましくはホスホネート基である。好ましくは、両性イオン性基は、一価に帯電した１つの陰イオン性部分と、一価に帯電した１つの陽イオン性部分とを有する。ホスフェート基は好ましくはジエステルの形態である。

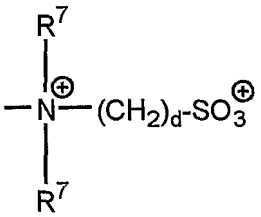
【００３８】

好ましくは、ペンダント基Ｘ中で陰イオンは、陽イオンよりもポリマー主鎖に近い。

【００３９】
あるいは、基Ｘは、スルホベタイン、カルボキシベタイン、またはホスホベタインなどのベタイン基（すなわち陽イオンの方が主鎖に近い）であってもよい。ベタイン基は全体的には電荷を有さないべきであり、従って好ましくはカルボキシベタインまたはスルホベタインである。ホスホベタインである場合、ホスフェート末端基はジエステルである必要があり、すなわちアルコールでエステル化される。このような基は、一般式ＩＩ：

$$-X^1R^4-N^+(R^5)_2-R^6-V \qquad II$$

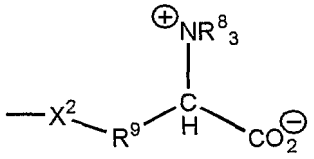
（式中、X^1は、原子価結合、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＨ－であり、好ましくは－Ｏ－であり、
Ｖは、カルボキシレート陰イオン、スルホネート陰イオン、またはホスフェート陰イオン（一価に帯電したジエステル）であり、
R^4は、原子価結合（X^1と合わせた場合）、あるいはアルキレン－Ｃ（Ｏ）アルキレン、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨアルキレンであり、好ましくはアルキレンであり、好ましくは前記アルキレン鎖は１個から６個の炭素原子を含有し、
基R^5は、同種または異種であり、それぞれが水素または１個から４個の炭素原子を含有するアルキルであるか、あるいは基R^5とこれらが結合する窒素とを合わせたものが、５個から７個の原子を含有する複素環を形成し、
R^6は、１個から２０個、好ましくは１個から１０個、より好ましくは１個から６個の炭素原子を含有するアルキレンである）で表すことができる。
【００４０】
好ましいスルホベタインモノマーは、式ＩＩ
【００４１】
【化３】



II

（式中、基R^7は、同種または異種であり、それぞれが水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、ｄは２から４である）を有する。
【００４２】
好ましくは、これらの基R^7は同種である。さらに、好ましくは少なくとも１つの基R^7がメチルであり、より好ましくは両方のR^7がメチルである。
【００４３】
好ましくは、ｄは２または３であり、より好ましくは３である。
【００４４】
あるいは、基Ｘはアミノ酸部分であってもよく、そのα炭素原子（アミン基およびカルボン酸基が結合する原子）が架橋基によってポリマーＡの主鎖と結合する。このような基は一般式ＩＶ：
【００４５】

【化４】



IV

（式中、Ｘ^{2}は、原子価結合、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＨ－であり、好ましくは－Ｏ－であり、

Ｒ^{9}は、原子価結合（場合によってはＸ^{2}と合わせられる）、あるいはアルキレン、－Ｃ（Ｏ）アルキレン、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨアルキレンであり、好ましくはアルキレンであり、好ましくは１個から６個の炭素原子を含有し、

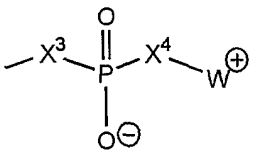
基Ｒ^{8}は、同種または異種であり、それぞれが水素または１個から４個の炭素原子を含有するアルキル（好ましくはメチル）であるか、あるいは２つの基Ｒ^{8}とこれらが結合する窒素とを合わせたものが、５個から７個の原子を含有する複素環を形成するか、３つの基Ｒ^{8}とこれらが結合する窒素とを合わせたものが、各環が５個から７個の原子を含有する縮合環構造を形成する）で表すことができる。

【００４６】

Ｘは好ましくは式Ｖ：

【００４７】

【化５】



V

（式中、部分Ｘ^{3}およびＸ^{4}は、同種または異種であり、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、または原子価結合であり、好ましくは－Ｏ－であり、Ｗ$^{+}$は、アンモニウム陽イオン性基、ホスホニウム陽イオン性基、またはスルホニウム陽イオン性基を含む基であり、さらに陰イオン部分と陽イオン部分とを結合させる基（好ましくはＣ$_{1\sim12}$アルカンジイル基である）である）で表される。

【００４８】

好ましくはＷは、陽イオン性基としてアンモニウム基を含み、より好ましくは第４級アンモニウム基を含む。

【００４９】

基Ｗ$^{+}$は、例えば式－Ｗ^{1}－Ｎ$^{+}$Ｒ$^{10}{}_{3}$、－Ｗ^{1}－Ｐ$^{+}$Ｒ$^{11}{}_{3}$、－Ｗ^{1}－Ｓ$^{+}$Ｒ$^{11}{}_{2}$、または－Ｗ^{1}－Ｈｅｔ$^{+}$の基であってよく、式中、

Ｗ^{1}は、１個以上、好ましくは２個から６個の炭素原子を含有し、場合によっては１つ以上のエチレン系不飽和二重結合または三重結合を含むアルカンジイル、二置換のアリール、アルキレンアリール、アリールアルキレン、またはアルキレンアリールアルキレン、二置換のシクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、シクロアルキルアルキレン、またはアルキレンシクロアルキルアルキレンであり、基Ｗ^{1}は場合によっては、１つ以上のフッ素置換基および／または１つ以上の官能基を有し、

いずれの基Ｒ^{10}も同種または異種であり、それぞれが、水素、あるいは１個から４個の炭素原子を含有するアルキル（好ましくはメチル）、またはアリール（フェニルなど）であるか、あるいは２つの基Ｒ^{10}をそれらが結合する窒素原子と合わせたものが、５個

から７個の原子を含有する複素環を形成するか、あるいは３つの基Ｒ^{10}とこれらが結合する窒素とを合わせたものが、各環が５個から７個の原子を含有する縮合環構造を形成し、場合によっては１つ以上の基Ｒ^{10}は親水性官能基で置換され、

基Ｒ^{11}は、同種または異種であり、それぞれがＲ^{10}または基ＯＲ^{10}であり、これらのＲ^{10}は上記定義の通りであり、

Ｈｅｔは、芳香族の窒素含有環、リン含有環、または硫黄含有環、好ましくは窒素含有環であり、例えばピリジンである。

【００５０】

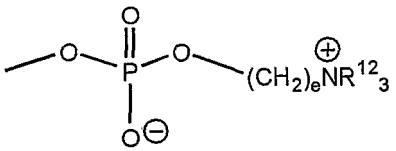
好ましくは、Ｗ^{1}は直鎖アルカンジイル基であり、最も好ましくはエタン－１，２－ジイルである。

【００５１】

式Ｖの好ましい基Ｘは、式ＶＩ：

【００５２】

【化６】



VI

（式中、基Ｒ^{12}は、同種または異種であり、それぞれが、水素またはＣ$_{1\sim4}$アルキルであり、ｅは１から４である）の基である。

【００５３】

好ましくは、基Ｒ^{12}は同種である。さらに、好ましくは少なくとも１つの基Ｒ^{12}はメチルであり、より好ましくはすべての基Ｒ^{12}がメチルである。

【００５４】

好ましくはｅは２または３であり、より好ましくは２である。

【００５５】

あるいは、リン酸アンモニウムエステル基ＶＩＩＩは、本発明者らの先行出願のＷＯ－Ａ－９３／０１２２１号で規定される式ＶＢ、ＶＣ、またはＶＤのグリセロール誘導体で置き換えることができる。

【００５６】

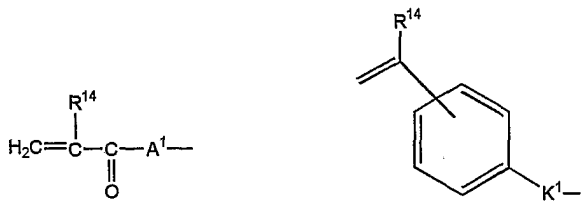
好ましくは、疎水性コモノマーは一般式ＶＩＩ：

Ｙ^{1}Ｒ^{13}　　ＶＩＩ

（式中、Ｙ^{1}は、

【００５７】

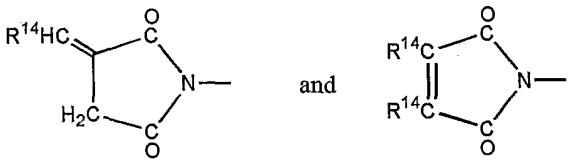
【化７】



ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ^{14}）ＣＨ$_2$Ｏ－、ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ^{14}）ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）－、ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ^{14}）ＯＣ（Ｏ）－、ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ^{14}）Ｏ－、ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ^{14}）ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{15}）－、Ｒ^{16}ＯＯＣＣＲ^{14}＝ＣＲ^{14}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、Ｒ^{14}ＣＨ＝ＣＨＣ（Ｏ）Ｏ－、Ｒ^{14}ＣＨ＝Ｃ（ＣＯＯＲ^{16}）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、

【００５８】

【化８】



であり、
式中、
Ｒ^{14}は、水素またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル基であり、
Ｒ^{15}は水素またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル基であるか、あるいはＲ^{15}はＲ^{13}であり、
Ｒ^{16}は、水素またはＣ$_1$～$_4$アルキル基であり、
Ａ^{1}は、－Ｏ－または－ＮＲ^{15}－であり、
Ｋ^{1}は、－（ＣＨ$_2$）$_q$ＯＣ（Ｏ）－基、－（ＣＨ$_2$）$_q$Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、（ＣＨ$_2$）$_q$ＯＣ（Ｏ）Ｏ－基、－（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ^{17}－基、－（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ^{17}Ｃ（Ｏ）－基、－（ＣＨ$_2$）$_q$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{17}－基、－（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ^{17}Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、－（ＣＨ$_2$）$_q$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{17}－基、－（ＣＨ$_2$）$_q$ＮＲ^{17}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{17}－基（式中のＲ^{17}は同種または異種である）、－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｏ－基、－（ＣＨ$_2$）$_p$ＳＯ$_3$－基であるか、または原子価結合であり、
ｐは１から１２であり、
Ｒ^{17}は、水素またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル基であり、
Ｒ^{13}は疎水性基である）を有する。

【００５９】

一般式ＶＩＩのコモノマーにおいて、基Ｒ^{13}は好ましくは疎水性基であり、好ましくは、
ａ）４個以上、好ましくは６個から２４個の炭素原子を含有し、未置換であるかあるいは１つ以上のフッ素原子で置換され、場合によっては１つ以上の炭素二重結合または三重結合を含有する直鎖または分岐アルキル鎖、アルコキシアルキル鎖、またはオリゴアルコキシアルキル鎖、
ｂ）アリールまたはアラルキル、好ましくはフェニル、フェネチル、またはベンジル、あるいは
ｃ）シロキサン基－（ＣＲ$^{18}_2$）$_{qq}$（ＳｉＲ$^{19}_2$）（ＯＳｉＲ$^{19}_2$）$_{pp}$Ｒ^{19}（式中、各基Ｒ^{18}は、同種または異種であり、水素または１個から４個の炭素原子を含有するアルキル、あるいはアラルキル（例えばベンジルまたはフェネチル）であり、各基Ｒ^{19}は１個から４個の炭素原子を含有するアルキルであり、ｑｑは１から６であり、ｐｐは０から４９である）、
である。

【００６０】

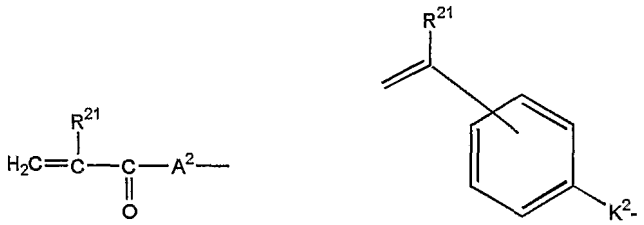
最も好ましいＲ^{13}は、４個から１８個、好ましくは１２個から１６個の炭素原子を有する直鎖アルキルである。

【００６１】

架橋性を付与する反応性モノマーは、好ましくは一般式ＶＩＩＩ：
Ｙ^{2}Ｂ^{2}Ｒ^{20}　　ＶＩＩＩ
（式中、
Ｂ^{2}は、場合によっては１つ以上のフッ素原子を有し最大で過フッ素化鎖を含む直鎖または分岐アルキレン鎖、オキサアルキレン鎖、またはオリゴ－オキサアルキレン鎖であるか、あるいはＢ^{2}は原子価結合であり、
Ｙ^{2}は、

【００６２】

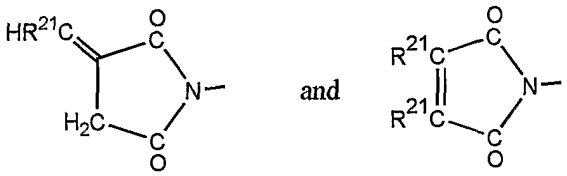
【化９】



ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ^{21}）ＣＨ$_2$－Ｏ－、ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ^{21}）ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）－、ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ^{21}）ＯＣ（Ｏ）－、ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ^{21}）Ｏ－、ＣＨ$_2$＝Ｃ（Ｒ^{21}）ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{22}）－、Ｒ^{23}ＯＯＣＣＲ^{21}＝ＣＲ^{21}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、Ｒ^{21}Ｈ＝ＣＨＣ（Ｏ）Ｏ－、Ｒ^{21}Ｈ＝Ｃ（ＣＯＯＲ^{23}）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｏ－、

【００６３】

【化１０】



から選択されるエチレン系不飽和重合性基であり、

式中、

Ｒ^{21}は、水素またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル基であり、

Ｒ^{23}は、水素またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル基であり、

Ａ^{2}は、－Ｏ－または－ＮＲ^{22}－であり、

Ｒ^{22}は水素またはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル基であるか、あるいはＲ^{22}は基Ｂ^{2}Ｒ^{20}であり、

Ｋ^{2}は、－（ＣＨ$_2$）$_k$ＯＣ（Ｏ）－基、－（ＣＨ）$_k$Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、－（ＣＨ$_2$）$_k$ＯＣ（Ｏ）Ｏ－基、－（ＣＨ$_2$）$_k$ＮＲ^{22}－基、－（ＣＨ$_2$）$_k$ＮＲ^{22}Ｃ（Ｏ）－基、－（ＣＨ$_2$）$_k$ＯＣ（Ｏ）Ｏ－基、－（ＣＨ$_2$）$_k$ＮＲ^{22}－基、－（ＣＨ$_2$）$_k$ＮＲ^{22}Ｃ（Ｏ）－基、－（ＣＨ$_2$）$_k$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{22}基、－（ＣＨ$_2$）$_k$ＮＲ^{22}Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、－（ＣＨ$_2$）$_k$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{22}基、－（ＣＨ$_2$）$_k$ＮＲ^{22}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{22}－基（式中のＲ^{22}は同種または異種である）、－（ＣＨ$_2$）$_k$－Ｏ－基、－（ＣＨ$_2$）$_k$ＳＯ$_3$－基、または原子価結合であり、ｋは１から１２であり、

Ｒ^{20}は架橋性基である）を有する。

【００６４】

基Ｒ^{20}は、基Ｒ^{20}自体またはポリマー中の官能基（例えばＲ^{13}中）、あるいはコーティングされる表面と反応性となるように選択される。好ましくは基Ｒ^{20}は、エチレン系およびアセチレン系不飽和基を含有する基、アルデヒド基、ハロゲン原子およびＣ$_1$～$_4$－アルコキシ基から選択される１つ以上の置換基を有するシラン基およびシロキサン基、ヒドロキシル、アミノ、カルボキシル、エポキシ、－ＣＨＯＨＣＨ$_2$Ｈａｌ（式中、Ｈａｌは、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子から選択される）、スクシンイミド、トシレート、トリフレート、イミダゾールカルボニルアミノ、場合によっては置換されたトリアジン基、アセトキシ、メシレート、カルボニルジ（シクロ）アルキルカルボジイミドイル、イソシアネート、アセトアセトキシ、およびオキシイミノからなる群より選択される反応性基である。最も好ましくはＲ^{20}は、ハロゲン原子およびＣ$_1$～$_4$－アルコキシ基から選択される少なくとも１つ、好ましくは３つの置換基を有するシラン基を含み、

好ましくは３つのメトキシ基を有するシラン基である。

【００６５】

好ましくは、基ＹからＹ^{2}のそれぞれは、同じ種類の基を表し、最も好ましくはそれぞれが式Ｈ$_{2}$Ｃ＝Ｃ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）－Ａ、Ｈ$_{2}$Ｃ＝Ｃ（Ｒ^{14}）Ｃ（Ｏ）Ａ^{1}、またはＨ$_{2}$Ｃ＝Ｃ（Ｒ^{21}）Ｃ（Ｏ）－Ａ^{2}のアクリル型基である。好ましくは、基Ｒ、Ｒ^{14}、およびＲ^{21}はすべてが同種であり、好ましくはＨであり、より好ましくはＣＨ$_{3}$である。好ましくは、Ａ、Ａ^{1}、およびＡ^{2}は同種であり、最も好ましくは－Ｏ－である。ＢおよびＢ^{2}は好ましくは直鎖Ｃ$_{2\sim6}$アルカンジイルである。

【００６６】

好ましくは、エチレン系不飽和コモノマーは希釈コモノマーを含み、これらは所望の物理的性質および機械的性質を有するポリマーを得るために使用することができる。希釈コモノマーの具体例としては、エステル部分のアルキル基が好ましくは１個から２４個の炭素原子を含有するアルキル（アルク）アクリレート、例えばメチル（アルク）アクリレートまたはドデシルメタクリレート、アミンの各アルキル部分が１個から４個の炭素原子を含有しアルキレン鎖が１個から４個の炭素原子を含有することが好ましいジアルキルアミノアルキル（アルク）アクリレート、例えば２－（ジメチルアミノ）エチル（アルク）アクリレート、アミド部分のアルキル基が１個から４個の炭素原子を含むことが好ましいアルキル（アルク）アクリルアミド、ヒドロキシアルキル部分が１個から４個の炭素原子を含有することが好ましいヒドロキシアルキル（アルク）アクリレート、例えば２－ヒドロキシエチル（アルク）アクリレートグリセリルモノメタクリレートまたはポリエチレングリコールモノメタクリレート、またはＮ－ビニルラクタムなどのビニルモノマーであって、好ましくはラクタム環が５個から７個の原子を含有するビニルピロリドンなど、スチレン、あるいは例えば１個から６個、好ましくは１個から４個の炭素原子を含有する１つ以上のアルキル基および／または１つ以上のハロゲン（例えばフッ素原子）でフェニル環上が置換されたスチレン誘導体、例えば（ペンタフルオロフェニル）スチレンが挙げられる。

【００６７】

他の好適な希釈コモノマーとしては、アルキル基が１個から４個の炭素原子を含有するポリヒドロキシル（例えば糖）（アルク）アクリレートおよび（アルク）アクリルアミドが挙げられ、例えば糖アクリレート、メタクリレート、エタクリレート、アクリルアミド、メタクリルアミド、およびエタクリルアミドが挙げられる。好適な糖としては、グルコースおよびソルビトールが挙げられる。希釈コモノマーとしては、メタクリロイルグルコースおよびソルビトールメタクリレートが挙げられる。

【００６８】

さらに、具体的に挙げることができる希釈コモノマーとしては、２個から４個の炭素原子を含有することが好ましい重合性アルケン（例えば、エチレン）、ジエン（例えば、ブタジエン）、エチレン系不飽和二塩基酸無水物（例えば、無水マレイン酸）、およびシアノ置換アルケン（例えば、アクリロニトリル）が挙げられる。

【００６９】

特に好ましい希釈モノマーは非イオン性モノマーであり、最も好ましくはアルキル（アルク）アクリレートまたはヒドロキシアルキル（アルク）アクリレートである。

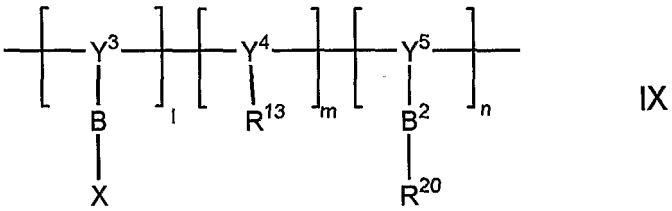
【００７０】

ヒドロキシアルキル（アルク）アクリレートを、１つ以上のハロゲンまたはアルコキシ置換基を含有する反応性シリル部分を有する反応性コモノマーと併用することが特に望ましい。ヒドロキシルアルキル基含有モノマーは、希釈剤としても機能する反応性モノマーを挙げることができる。このような反応性シリル基はヒドロキシル基と反応性であり、例えばコーティング後にポリマーを架橋させることができる。

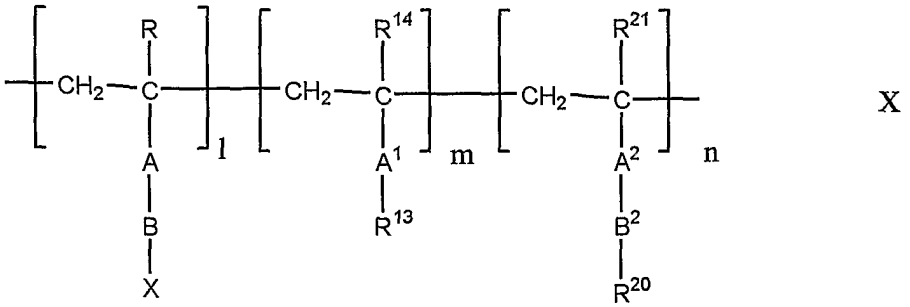
【００７１】

特に好ましい反応性モノマーの組み合わせは、ω（トリアルコキシシリル）アルキル（メタ）アクリレートとω－ヒドロキシアルキル（メタ）アクリレートである。

【００７２】
ある実施形態では、モノマーはイオン性コモノマーを含むことができる。好適なコモノマーは本発明者らの先行出願のＷＯ－Ａ－９３０１２２１号に記載されている。
【００７３】
好ましくは、両性イオン性モノマーは、モル比が少なくとも１％、好ましくは７５％未満、より好ましくは５％から５０％の範囲、最も好ましくは１０％から３３％の範囲でモノマー混合物中に使用される。疎水性コモノマーは、モル比が一般に少なくとも２％、好ましくは少なくとも５％または少なくとも１０％、より好ましくは１５％から９９％の範囲、特に５０％から９５％の範囲、さらに６０％から９０％の範囲で使用される。架橋性モノマーは、好ましくは２モル％から３３モル％の範囲、好ましくは３モル％から２０モル％の範囲、より好ましくは５モル％から１０モル％の範囲で使用される。
【００７４】
両性イオン性ポリマーは一般式ＩＸ：
【００７５】
【化１１】



（式中、ｌは１から７５であり、ｍは０から９９であり、ｎは０から３３であり、ｍ＋ｎは２５から９９であり、Ｙ^{3}からＹ^{5}は、ＹからＹ^{2}のエチレン系基のラジカル開始付加重合のＹからＹ^{2}からそれぞれ誘導される基であり、
ＢおよびＸは、一般式Ｉにおける定義の通りであり、
Ｒ^{13}は、一般式ＶＩＩにおける定義の通りであり、
Ｂ^{2}およびＲ^{20}は、一般式ＶＩＩＩにおける定義の通りである）で表すことができる。
【００７６】
好ましい両性イオン性ポリマーでは、式中のＹ、Ｙ^{1}、およびＹ^{2}がそれぞれアクリル基であり、このポリマーは一般式Ｘ：
【００７７】
【化１２】



（式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ、およびＡは一般式Ｉの化合物における定義の通りであり、Ｒ^{14}、Ａ^{1}、およびＲ^{13}は一般式ＶＩＩにおける定義の通りであり、Ｒ^{21}、Ｄ^{2}、Ｂ^{2}、およびＲ^{20}は一般式ＶＩＩＩおよびＩにおける定義の通りであり、ｍおよびｎは一般式ＩＸにおける定義の通りである）を有する。
【００７８】

重合は、この技術分野で公知の好適な条件で実施される。例えば、重合はラジカル開始反応を含み、フリーラジカルを発生する熱開始剤またはレドックス開始剤および／または化学線（例えばＵＶ線またはγ線）が使用され、場合によっては光開始剤および／または触媒が併用される。好ましくは開始剤は、モノマーの重量に対して０．０５重量％から５重量％の範囲の量で使用され、好ましくは０．１％から３％の範囲の量、最も好ましくは０．５％から２％の範囲の量で使用される。モノマーが反応性モノマーを含みポリマーが架橋性である場合、開始剤量は一般により多く、例えば１％から２０％である。

【００７９】

ポリマーの分子量（ポリマーが架橋性である場合でコーティングされる場合）は、１×１０^{4}から１０^{6}の範囲であり、好ましくは５×１０^{4}から５×１０^{5}Ｄの範囲である。

【００８０】

モノマー混合物およびモノマー混合物は、非重合性希釈剤、例えば重合溶媒を含むことができる。このような溶媒は、モノマーに溶解性および混和性を付与する。溶媒は水性の場合もあるし非水性の場合もある。ポリマーの回収は、沈殿性溶媒を使用して重合混合物から沈殿させることによって可能であり、例えば蒸発によって非重合性希釈剤を除去することによって回収することもできる。

【００８１】

本発明において、低水溶性という用語は、室温における化合物の水溶性が１ｍｌ未満であることを意味する。再狭窄抑制剤（薬物）は、ｌｏｇＰ（ここでＰはオクタノール／水の分配係数である）が少なくとも１．５、例えば２を超える化合物が好ましい。

【００８２】

薬物のｌｏｇＰは少なくとも１．５であり、好ましくは少なくとも２である。疎水性領域を有するポリマーにこのような薬物が吸収されると、ピレン蛍光試験で測定されるように、見かけ上の相互作用が起こり、薬物の放出速度に影響を与える。疎水性薬物は、ピレンと同様に疎水性ドメインに優先的に分配されると考えられる。

【００８３】

好ましい薬物は、ステロイド、特にエストロゲン、特にエストラジオール（Ｅ２）、およびコルチコステロイド、特にデキサメタゾン（Ｄｅｘ）、および６α－メチルプレドニゾロン（ＭＰ）である。エストラジオールのｌｏｇＰは４．３であり水溶性は０．００３ｍｇ／ｍｌであり、ＭＰのｌｏｇＰは１．４２であり、ＤｅｘのｌｏｇＰは２．５５であり水溶性は０．０１ｍｇ／ｍｌである。本発明に使用可能な低水溶性薬物の他の例としては、スタチン、例えばシンバスタチン（ｌｏｇＰ＝２．０６）が挙げられ、あまり好ましくはないがロバスタチン（ｌｏｇＰ＝１．７）およびアトロバスタチン（ｌｏｇＰ＝１．６）も挙げられる。

【００８４】

好ましくは、薬物は、１つのステント当たりで薬物は２０μｇから１０００μｇの範囲の量で存在し、好ましくは少なくとも５０μｇであり、より好ましくは１００μｇから４００μｇの範囲の量で存在する。

【００８５】

ステントは、形状記憶金属から製造される場合もあるし、あるいは自己弾性膨張性、例えば編み上げステントである場合もある。しかし、好ましくはステントはバルーン膨張性ステントである。トップコートが提供される本発明の実施形態では、トップコートは、ステントとステント送達装置（例えば、バルーン膨張性ステントを送達ためのバルーンカテーテルのバルーン）の両方の上に形成される凝集性コーティングの一部であってよい。この場合、バルーンにも薬物を含むコーティングを適用することができ、例えば、ステント束の間の外面の一部に吸着させることができる。このような装置は、ステントが送達カテーテルに取り付けら得た後でステントに薬物を導入することによって作製することができる。

【００８６】

本発明のさらに別の態様によると、

ａ）金属製ステント本体の内壁および外壁に架橋性両親媒性ポリマーをコーティングする工程と、
ｂ）前記架橋性ポリマーを架橋が生じる条件下におくことによって、ピレンを含有する水で膨潤させた場合に、ピレン蛍光を観察すると強度比Ｉ３：Ｉ１が少なくとも０．８となる疎水性ドメインを有するポリマーでコーティングされたステントを作製する工程と、
ｃ）低水溶性再狭窄抑制剤と、前記薬物を少なくとも部分的に溶解させ、前記コーティングの架橋したポリマーを膨潤させることができる有機溶媒とを含む液体薬物組成物を、前記外壁上の前記ポリマーコーティングを膨潤させるのに十分な時間のあいだ、前記ポリマーでコーティングされたステントの少なくともコーティングされた外壁に接触させて、１つのステント当たりで少なくとも２０μｇの量の前記薬物が存在する、湿潤状態の薬物でコーティングされたステントを作製する工程と、
ｄ）前記湿潤状態のステントから有機溶媒を蒸発させて、乾燥状態の薬物でコーティングされたステントを作製する工程と、
を含む、薬物でコーティングされた血管内ステントの新規製造方法が提供される。

【００８７】

本発明の方法では、工程ｃ）において、薬物が、ポリマーの内部に吸収され、さらにポリマーコーティング過程で吸着され、それによって、工程ｄ）における溶媒の蒸発によって、乾燥状態の薬物でコーティングされたステントの表面に付着した薬物の結晶が形成される。

【００８８】

本発明の方法では、ポリマーをコーティングしたステントと液体薬物組成物の接触は、ステント本体を浸漬する、および／またはステント上に液体組成物を流し込む、噴霧する、または滴下することによって行われ、湿潤状態のステントから溶媒は直ちに蒸発する。このような工程では、ステント上の薬物量をうまく制御することができ、ポリマー表面に薬物の結晶を形成する場合に特に有用である。

【００８９】

本発明によりステントに薬物コーティングを形成してから送達装置に取り付けることもできるが、好ましくは、そして最も好都合には、ステントを送達装置に取り付けてから工程ｃ）が実施される。これによって、主としてステント外壁（ステント内壁に対して）が薬物でコーティングされる。一般にこの方法では、送達カテーテルのステント送達セクション上に薬物がコーティングされることになるが、通常はこのことが不都合になることはない。場合によっては、使用時にステントを植え込むことによって隣接する組織に送達できるように薬物のコーティングを送達カテーテルの外面に形成すると有用となりうる。一般に、送達カテーテルはこのような組織と短時間接触し、したがって接触が長時間持続することはなく、バルーンから移動する薬物量は制限される。

【００９０】

本発明の方法は、トップコートを適用する工程を含んでもよい。このような方法では、
ｅ）乾燥状態の薬物がコーティングされたステントの少なくとも外壁にポリマーを適用して、非生分解性で生体適合性で半透性のポリマーを含有するトップコートを形成する工程がさらに実施される。

【００９１】

この好ましい実施形態では、工程ｅ）において、ポリマーを含む液体トップコート組成物を、少なくとも外壁上にコーティングして、コーティング後に硬化させてトップコートを形成することが好ましい。あらかじめ適用された薬物の脱落が最小限になることが分かったので、ステントの外壁に液体コーティングを噴霧する方法が望ましい。

【００９２】

トップコート組成物、およびその結果、製品に形成されるトップコートは、一般には薬物を実質的に含有しない。好ましくは、他の医薬有効物質も実質的に含有しないが、場合によっては、ポリマーと別の医薬有効物質の混合物を同時にコーティングすると有用となることもある。

【００９３】
第１の両親媒性ポリマーの調製への使用が好ましい種類の架橋性ポリマーを液体トップコート組成物が含む本発明の実施形態では、液体トップコート組成物は架橋性ポリマーを含み、好ましい方法における硬化工程では、架橋条件にトップコートがおかれる。
【００９４】
架橋性ポリマーの硬化には、放射線照射、化学硬化剤、触媒を使用する場合があるし、あるいはより一般的には高温および／または減圧（縮合系架橋反応に適応するため）を使用する場合もある。組成物の液体の乾燥には、通常は十分な時間の高温および／または減圧が使用され、これによって、ステント上に残存する溶媒量が検出不可能な量、または後の工程段階または使用時の薬物の放出を妨害しない量、またはステントが植え込まれる患者に対して毒性のない量まで溶媒を減少させる。
【００９５】
好ましい方法において、ステントが送達装置に取り付けられてから薬物のコーティングが行われる場合、ステントと送達カテーテルのステント送達セクションとの両方の上にトップコートが形成される。好ましくは、トップコートが、ステント送達セクション全体を覆う凝集性フィルムを形成する。好ましくは、装置は後に滅菌され、使用するまで保管するために滅菌包装容器に包装される。滅菌は、γ線照射や加熱により行うことができるが、好ましくはエチレンオキシドと接触させる。
【００９６】
好ましい方法において、送達装置に取り付けながらステントを液体薬物組成物と接触させる場合、前記接触が送達カテーテルの性質に悪影響を及ぼさないことが重要である。バルーンカテーテルの場合、バルーンの破裂強さが接触によって有意に減少しないことが必要である。ステントの送達に使用される好ましいバルーンカテーテルはポリアミド製である。本発明者らは、エタノール、メタノール、またはジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）を使用しても、破裂強さが許容できない程度まで減少するほどバルーンが損傷しないことを確認した。溶媒および溶媒混合物の例としては、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、イソプロパノールと水の混合物、およびＤＣＭ／エタノール混合物が挙げられる。
【００９７】
溶媒は、薬物を適切に溶解させ、ポリマー中に薬物が吸収されるよう架橋したポリマーコーティングを膨潤させるように選択する必要がある。ポリマーに吸収された薬物は、ステント植え込みからある時間経過してから放出される。液体薬物組成物は、結晶改質剤、ポリマー、塩、酸、塩基などの他の成分を含んでもよい。ステント表面上のポリマーと相溶性にするために、溶解した両親媒性で場合によっては架橋性のポリマーを含むと好都合となりうる。このようなポリマーは、本発明の第１の態様で使用される前述のポリマーと同じものであってもよい。
【００９８】
本発明のさらなる態様によると、金属本体と、両親媒性ポリマーおよび１７β－エストラジオールを含む金属本体上のコーティングとを含む血管内ステントも提供される。好ましくは、両親媒性ポリマーは、ピレン蛍光で観察される強度比Ｉ３：Ｉ１が少なくとも０．８であり、好ましくは約１．０である疎水性領域を有する。好ましくは、１つのステント当たりに少なくとも２０μｇのエストラジオールが含まれる。
【００９９】
本発明のさらなる態様によると、金属本体と、両親媒性ポリマーおよび６α－メチルプレドニゾロンを含む金属本体上のコーティングとを含む血管内ステントも提供される。好ましくは、両親媒性ポリマーは、ピレン蛍光で観察される強度比Ｉ３：Ｉ１が少なくとも０．８であり、好ましくは約１．０である疎水性領域を有する。好ましくは、１つのステント当たりに少なくとも２０μｇのＭＰが含まれる。これらの本発明のさらなる態様の好ましい実施形態は、本発明の多くの態様によって網羅されることが好ましく、それらの好ましい態様を含み、本発明の方法によって製造される。
【０１００】

本発明者らは、本発明のステントが、動物に使用した場合に冠動脈形成結果が定量的に向上し、内膜肥厚が減少し、管腔直径が増加し、対照ポリマーをコーティングしたステントと比較して優れた臨床結果が得られることを確認した。

【０１０１】

以下の実施例により本発明を説明する。

【０１０２】

（参照例１）

ポリマー中にピレンを拡散させ、取り込まれる量を測定し、存在する環境の種類を有意に示すような蛍光帯強度比に対する影響を調べることによって、両性イオン性ポリマーコーティングを調べた。

【０１０３】

対象となるポリマーコーティングは、適切な溶媒（通常はエタノール）に２０ｍｇ／ｍｌ$^{-1}$で溶解させた。この溶液をポリメタクリル酸メチル（ＰＭＭＡ）蛍光キュベットに注ぎ、溶液を排出し、続いて７０℃のオーブンで終夜硬化させてコーティングを行った。実験を行ったポリマーは：

ａ）２－メタクリロイルオキシエチル－２’－トリメチル－アンモニウムエチルホスフェート内部塩（ＭＰＣ）：ｎ－ブチルメタクリレート：ヒドロキシプロピルメタクリレート（ＨＰＭ）：トリメトキシシリルプロピルメタクリレート（ＴＳＭ）が２９：５１：１５：５（重量比）のコポリマー、

ｂ）ＭＰＣ：ベンジルアクリレート：ＨＰＭ：ＴＳＭが２９：５１：１５：５のコポリマー、

ｃ）ＭＰＣ：ドデシルメタクリレート（ＤＭ）：ＨＰＭ：ＴＳＭが４５：３５：１５：５のコポリマー、

ｄ）ＭＰＣ：ＤＭ：ＨＰＭ：ＴＳＭが２９：５１：１５：５のコポリマー、

ｅ）ＭＰＣ：ＤＭ：ＨＰＭ：ＴＳＭが１５：６５：１５：５のコポリマー、

ｆ）ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、

である。

【０１０４】

コポリマーａからｅは、ＷＯ－Ａ－９８３０６１５号に開示されるようにして合成した。

【０１０５】

高純度水中で分析用ピレンを使用した（８．３２×１０$^{-4}$Ｍ）。蛍光スペクトルは、励起波長３３５ｎｍを使用して記録し、ＰＥ　ＬＳ　５０Ｂルミネセンス分光光度計（Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｃｅ　Ｓｐｅｃｔｒｏｐｈｏｔｏｍｅｔｅｒ）で３５０ｎｍから４４０ｎｍの範囲を分析した。すべてのメタクリレート系に存在する３８０ｎｍにおける小さなバンドの干渉を除去するため、水中の各コーティングのスペクトルを減算する必要があった。

【０１０６】

環境の情報は、３７３ｎｍにおけるピーク強度（Ｉ１）と３８３ｎｍにおけるピーク強度（Ｉ３）の比（Ｉ３／Ｉ１）を比較することで得ることができた。Ｉ３／Ｉ１がポリマー系で同様あれば、存在するピレンの相対量をＩ１の最高強度によって評価することができ、全ピーク面積から、異なるコーティングに存在するピレンの相対量を求めることもできる。分光高度計に再配置するたびに同じ方向になるように、キュベットの側面に印を付けておくことが重要であった。

【０１０７】

図３Ａでは、メタクリル酸ラウリル（メタクリル酸ドデシル）中のピレン（８．３２×１０$^{-4}$Ｍ）および水中のピレン（８．３２×１０$^{-5}$Ｍ）の蛍光スペクトルを比較している。水の場合、Ｉ３／Ｉ１比は０．６３３（文献値[1]は０．６３）であり、メタクリル酸ラウリルの場合Ｉ３／Ｉ１比は１．０２９である。これは、ポリマーコーティング内部で推測される環境よりもはるかに大きな環境の差が存在することを示している。

【０１０８】
コーティングしたキュベットに加えたピレン溶液は１６時間静置し、キュベットを空にして、超純水で十分に洗浄し、再び超純水を入れてから、蛍光スペクトルを測定した。Ｉ１の相対的な最大高さを使用して、コーティング中のピレンの相対量を求めた。このことを、各ポリマーについて３つのキュベットで繰り返し、平均を求めた。キュベット間でばらつきがみられたが、傾向が同様であることから、疎水性含有率の高いポリマー配合物はより多くのピレンを含有することが分かった（図２）。これは、これらの材料の含水率とは反対であり、含水率の順序は逆になる。したがって、系が変化すると、含水率がｃ＞ｄ＞ｆ＞ｅ（８８：４０：３８：２７）の順で変化するが、最終蛍光強度（コーティング中に含まれるピレン量）はｅ＞ｄ＞ｃ≧ｆの順で変化する。これは、コーティングの疎水性領域と優先的にピレンが会合することを示している。
【０１０９】
Ｉ３／Ｉ１比を再び調べると（図１）、形式上の疎水性鎖を有するポリマーは比が大きくなった（ピレンに対してより疎水性環境であることを示している）。ベンジル側鎖を有するこのポリマーは、予想されるＩ３／Ｉ１の値よりも小さく、ピレンとの相互作用が少ないことを示している。しかし、純ベンジルアクリレートモノマー中のピレンのＩ３／Ｉ１比を測定すると、推測できる最大Ｉ３／Ｉ１は０．７５となった（すなわち、ラウリルモノマーと比較すると、この芳香族ポリマー中で生じる蛍光強度のシフトの方が小さい）。ＰＨＥＭＡコーティングでは水性環境のピレンに特徴的なＩ３／Ｉ１を示し（図３Ａ）、形式上の疎水性領域が存在しないことを示している。
【０１１０】
（参照例２）
薬物－ポリマー相互作用対薬物溶解性
有効物質の水に対する溶解性が低いと放出速度が遅くなり、すなわち薬物の水に対する溶解性が低いと薬物の放出が持続するという、ステントによる治療薬放出の例が存在する。しかし、溶解性対放出時間（Ｔ９０％）のグラフをプロットすると、関連性は非常に低く（R^2＝０．００６）、溶解性自体は観察される放出特性と関係がないことが分かった。
【０１１１】
このことは、単に溶解性に基づいて既知の体積の水への薬物の理論的放出を比較し、これを同じ溶出体積のポリマー系の実際の放出プロファイルと比較することによってさらにモデル化することができる。１００μｇの薬物が表面に存在すると仮定し、さらに薬物が５ｍｌの溶液中に溶出し、任意の種々の時点で、１ｍｌを除去し、新しい溶液１ｍｌを加えると仮定すると、種々の薬物の溶解プロファイルを計算し、同様に得た実験データと比較することができる。計算値と測定値の間の差は、ポリマーマトリックスとの相互作用に起因する可能性がある。
【０１１２】
このことは図４ａおよびｂに明確に示されている。ここで、デキサメタゾン（（ｌｏｇＰ（Ｐはオクタノールと水の間の分配係数である）が２．５５である）とエストラジオールの理論的放出を、化合物の溶解性と化合物が溶出する水の体積に基づいて計算してグラフにプロットした（菱形／円）（ポリマーをコーティングしたステントの充填および溶出の研究に関するさらなる詳細な後述する）。この線と測定データ（正方形）の差は、化合物と、ポリマーコーティング（この場合参照例１のポリマーｄ））の疎水性領域との相互作用の程度により生じる。相互作用が存在することによって、化合物の放出を延長され、周囲環境への薬物の送達制御がある程度可能となる。
【実施例１】
【０１１３】
エストラジオール取り込みの試験
１．１　通常（低）充填量
参照例１で使用したコポリマーｄ）の架橋したコーティングを内壁および外壁の両方に

形成した１５ｍｍのＢｉｏｄｉｖＹｓｉｏ　ＤＤステントを、エストラジオールの２０ｍｇ／ｍｌ溶液に３０分間浸漬し、溶液からステントを取り出し、ティッシュで水分を吸い取り、次に室温で２時間乾燥させて、ステントに薬物のコーティングを形成した。全薬物充填量をＨＰＬＣで測定すると、１つのステント当たり４５μｇから６５μｇの範囲であることが分かった。

【０１１４】

１．２　高充填量

バルーン送達カテーテルにあらかじめ取り付けた１８ｍｍのＢｉｏｄｉｖＹｓｉｏ　ステントについて、バルーンとステントの両方を２０ｍｇ／ｍｌのエストラジオールのエタノール溶液に５分間浸漬し、取り出して５分間乾燥させ、続いてステント／バルーン上に１０μｌの薬物溶液をピペットで滴下し、１分間乾燥させ、この滴下と乾燥の段階をもう１回繰り返し、最後に１０分間乾燥させることによって、コーティングを行った。バルーンを膨張させ、収縮させてステントを取り外した。ステントおよびバルーンのそれぞれの薬物量はＨＰＬＣを使用して測定した。ステント上の薬物量は１つのステント当たり２２５μｇから２５０μｇであり、各バルーン上の薬物量は約１９０μｇから２２０μｇであった。

【０１１５】

１．３　高充填量の繰り返し

直径が３ｍｍまたは４ｍｍのいずれかのバルーンにステントをあらかじめ取り付けて、実施例１．２の方法を繰り返した。４ｍｍバルーンシステムの場合、薬物の平均量は２４０μｇであり、３試料の範囲が２２９μｇから２５４μｇであり、面積分布は２．４μｇ／ｍｍ^2（２．３から２．６の範囲）であった。３ｍｍバルーンシステムの場合、１つのステント当たりの平均充填量は２．５９μｇであり、５試料の範囲が２４３μｇから２７６μｇであった。面積分布は２．６μｇ／ｍｍ^2（２．４から２．８の範囲）であった。

【実施例２】

【０１１６】

２５℃におけるエストラジオール溶出試験－非流動系

穏やかに撹拌されるＰＢＳ中で最長１時間、２５℃で溶出試験を行った。これは、実施例１．１のエストラジオールを充填した１５ｍｍのＤＤステントを、それぞれ５ｍｌのリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）を含有しローラーに載せられたビンに入れることで実施した。最長７時間までの種々の時間間隔で、１ｍｌのアリコートを取り出し、代わりに１ｍｌの新しいＰＢＳを入れた。ステントと水のアリコートの測定を行い、溶出した薬物量と、ステント上に残留する薬物量を求めた。結果を図５に示す。最初の１時間では、残りの時間よりも比較的速くエストラジオールが溶出し、４時間の辞典で６２％のエストラジオールがステント上に残留することが分かる。

【実施例３】

【０１１７】

１７β－エストラジオールの放出

実施例１．１で作製したステントからの１７β－エストラジオールの溶出プロファイル（図６）について、３７℃の多量（１０００ｍｌ）のＰＢＳ食塩水中で５つのステントが激しく撹拌されるインビトロ試験を使用して評価を行った。この試験は、本発明のステントによって、少なくとも数時間のあいだ１７β－エストラジオールを持続的に放出することができることを示している。２４時間の間に種々の時点で緩衝液のアリコートを取り出して、１７β－エストラジオール含有率を調べた。結果を図６に示す。インビボ条件に置き換えると、放出プロファイルは時間が延長されると予想される。

【実施例４】

【０１１８】

流動系におけるエストラジオール溶出試験

エストラジオールの流出を３７℃の流動系で測定し、８時間のあいだ評価を行った。水浴中の６つの撹拌貯蔵槽（各５００ｍｌ）中でＰＢＳを３７℃に維持した。ある長さのシ

リコーン管（内径３ｍｍ）を各貯蔵槽から６つのステントチャンバ（内径４ｍｍ、長さ８０ｍｍ）の１つまで取り付け、蠕動ポンプを経由してそれぞれの貯蔵槽まで戻した。この系を流速１００ｍｌ／分で圧送して、３７℃の平衡温度に到達させた。流れを停止させ、実施例１の２つのエストラジオール充填１５ｍｍステントを６つのステントチャンバのそれぞれに入れ、再び流した。次に、種々の時間でステントを取り出し、水分を吸い取った。これらを使用して、ステント上に残留するエストラジオール量を測定した。結果を図７に示す。これから、このモデルでは、エストラジオールが、実施例２の撹拌される５ｍｌのＰＢＳ中よりも比較的速く溶出したことが分かる。流動モデルでステントを通過するＰＢＳの全体積が５００ｍｌであるため、試験時間全体で、ステントから薬物が脱着する速度が、その環境の吸収速度よりも速くなると思われる。この条件は、非流動法には適用できない。

【実施例５】

【０１１９】

エストラジオール充填ステントのインビボ試験

この試験は、前述の実施例１に一般的に記載されるように（すなわち、一段階の浸漬工程、または多段階充填法を使用して、薬物を充填しながら、バルーンに取り付ける）作製した、エストラジオール（１７β）を充填した１８ｍｍのステントの、ブタ動脈への急激で短時間の留置の効果を調べる。この試験では３つの群を使用する。１）参照例１のポリマーコーティングｄが形成され薬物コーティングは存在しない１８ｍｍＢｉｏｄｉｖＹｓｉｏステントを使用する対照群、２）実施例１の浸漬充填法のみを使用するエストラジオール低投与群（１つのステント当たり約４５μｇから６５μｇ）、および３）多段階充填法（実施例１．２）を使用する高投与群（１つのステント当たり約２２５μｇから２５０μｇ）である。

【０１２０】

全部で６匹の動物のそれぞれに３つのステントが植え込まれ、対照群、低投与群、および高投与群が１つずつであり、３つの冠動脈のそれぞれに１つのステントが植え込まれる。バルーン：動脈比約１．２５：１（（１．２から１．３）：１の範囲内）を使用した。サイズが大きすぎると動脈壁が傷つき、ステント留置されたヒトの冠動脈に見られるような新しい内膜が形成される。

【０１２１】

植え込みの１か月後、平均管腔直径（ＭＬＤ）の定量的冠動脈造影図（ＱＣＡ）により観察を行った。続いて、内膜肥厚および血管管腔面積の組織形態計測分析、ならびに再内皮化の程度によって結果を評価した。結果を表１に示す。

【０１２２】

【表１】

表 1

	MLD mm	初期面積 mm^2 (S.D)	管腔面積 mm^2 (S.D)
対照群	2.26	4.31 (1.1)	3.49 (1.41)
低投与群	2.31	3.60 (0.79)	4.20 (1.74)
高投与群	2.53	2.54 (1.0)	5.40 (1.70)

この実験から、「高投与群」の１７β－エストラジオール充填ステントの初期面積が、「対照群」ステントと比較すると４０％減少していることがわかる（ｐ＜０．０５）（図４参照）。「高投与群」の１７β－エストラジオールの初期面積／傷害スコアの比も「対照群」ステントと比較すると減少している（１７β－エストラジオール対対照が、１．３２±０．４０mm^2対１．９６±０．３２mm^2、Ｐ＜０．０１）。これら３つの実験群で傷害スコアの有意差はなかった。

【０１２３】
管腔面積に関しては、投与量が増加すると管腔面積が増加する傾向が見られた。
【０１２４】
再内皮化スコアは３つすべての群で高く、これは１７ｂ－エストラジオールが治癒過程を妨害しないことを示している。
【実施例６】
【０１２５】
６α－メチルプレドニゾロン取り込み試験
６．１　低充填量
参照例１で使用したコポリマーｄ）の架橋したコーティングを内壁および外壁の両方に形成した１５ｍｍのＢｉｏｄｉｖＹｓｉｏ　ＤＤステントを、６α－メチルプレドニゾロン（ＭＰ）の１２．３５ｍｇ／ｍｌ溶液に５分間浸漬し、溶液からステントを取り出し、ティッシュで水分を吸い取り、次に室温で少なくとも１時間乾燥させて、ステントに薬物のコーティングを形成した。薬物の全充填量は、ステントをエタノール（９．０ｍｌ）に入れ３０分間超音波処理することによって測定した。エタノールの濃度は２４６．９ｎｍのＵＶで測定し、標準物質と比較した。投与量は、１つのステント当たり３０μｇから４０μｇであることが分かった。
【０１２６】
６．２　高充填量
バルーン送達カテーテルにあらかじめ取り付けられ両面に架橋したポリマーｄ）がコーティングされた１８ｍｍのＢｉｏｄｉｖＹｓｉｏステントについて、バルーンとステントの両方を１２．０ｍｇ／ｍｌのＭＰのエタノール溶液に５分間浸漬し、取り出して５分間乾燥させ、続いてステント／バルーン上に１０μｌの薬物溶液をピペットで滴下し、１分間乾燥させ、この滴下と乾燥の段階をもう１回繰り返し、最後に１０分間乾燥させることによって、コーティングを行った。バルーンを膨張させ、収縮させてステントを取り外した。各ステント上の薬物量は、前述の方法を使用して測定した。ステント上の薬物量は、１つのステント当たり２５０μｇから３００μｇの範囲であった。
【実施例７】
【０１２７】
２５℃におけるＭＰ溶出試験－非流動系
穏やかに撹拌されるＰＢＳ中で最長１時間、２５℃で溶出試験を行った。これは、実施例６．１および６．２によるＭＰを充填した１５ｍｍのＤＤステントを、それぞれ５ｍｌのリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）を含有しローラーに載せられたビンに入れることで実施した。種々の時間間隔で、１ｍｌのアリコートを取り出し、代わりに１ｍｌの新しいＰＢＳを入れた。ステントと水のアリコートの測定を行い、溶出した薬物量と、ステント上に残留する薬物量を求めた。結果を図８に示す。
【実施例８】
【０１２８】
ＭＰおよびデキサメタゾンを充填したステントのインビボ試験
この試験は、前述の実施例１に一般的に記載されるように（すなわち、実施例１．１の一段階の浸漬工程、または実施例１．２の多段階充填法を使用して、薬物を充填しながら、バルーンに取り付ける）作製した、ＭＰおよびデキサメタゾンを充填した１８ｍｍのステントの、ブタ動脈への急激で短時間の留置の効果を調べる。この試験では４つの群を使用する。１）薬物コーティングは存在しない１８ｍｍのＢｉｏｄｉｖＹｓｉｏＤＤステント（ポリマーｄ）がコーティングされる）を使用する対照群、２）浸漬充填法のみ使用する低Ｄｅｘ投与群（１つのステント当たり約９５μｇ）、３）多段階充填法を使用する高Ｄｅｘ投与群（１つのステント当たり約２６５μｇ）、および４）実施例６．２に記載されるように作製される高ＭＰ投与群（１つのステント当たり約２７０μｇ）である。
【０１２９】
ステントは、ブタ動脈に５日間留置され、取り出され、続いてＨ＆Ｅ染色によって炎症

が調べられ、結果は適当なスケールで組織病理学的および形態計測学的に点数がつけられた。

【０１３０】

各データ点の９つの測定から以下の結果が得られた：（表中の括弧内のｐ値）、１＝差がない、０．０５＝９５％の信頼性で差がある）。結果を表２に示す。

【０１３１】

【表２】

表２

組織病理学的知見				
	炎症	傷害	血栓	血管周囲炎
対照群	0.73	0.56	0.74	0.48
+ 低Dex投与群	0.73	0.53	0.77	0.51
+ 高Dex投与群	0.57	0.40	0.54*	0.45
+ 高MP投与群	0.51*	0.42	0.50*	0.39
形態計測学的結果				
	Dia Sten (%)	Area Sten (%)	IEL Dia-Lum.Dia	EEL Dia-Lum.Dia
対照群	5	9	0.16	0.47
+ 低Dex投与群	4 (0.02)	8 (0.14)	0.14 (0.18)	0.47 (1)
+ 高Dex投与群	4 (0.02)	7 (0.005)	0.13 (0.009)	0.43 (0.24)
+ 高MP投与群	3 (0)	6 (0.001)	0.11 (0)	0.35 (0)

*対照群との統計的有意差を表している (p = 0.05)

実施例６と８の結果から、高投与ステントによって結果が向上する傾向にあることがわかる。

【実施例９】

【０１３２】

デキサメタゾン充填ステントの再内皮化

実施例８のデキサメタゾン充填ステント（低Ｄｅｘ）を、ブタ冠動脈に３０日間植え込んだ。この後、ブタを屠殺し、動脈のステント留置部分を取り出し、固定した。血管を長手方向に切断して内面を露出させ、スパッタコーティングを行い、ＳＥＭ観察を行った。ＳＥＭによると、血管内面はステント束全体の周囲で完全に再内皮化していた。

【実施例１０】

【０１３３】

臨床試験評価－最初の７１名の患者の３０日間のデータ

ＢｉｏｄｉｖＹｓｉｏデキサメタゾン溶出ステント（ＳＴＲＩＤＥ）を使用した再狭窄防止の研究であって、ベルギーの７施設の７１名の患者について実施された多施設計画調査である。この試験の主目的は、デキサメタゾンを充填したＢｉｏｄｉｖＹｓｉｏステント（すなわち実施例８の低Ｄｅｘステントと同じ方法で作製）を埋設後６か月で再狭窄となった患者の比率を評価することである。第２の目的は、処置の３０日後の亜（急性）血栓症の発生率、および処置の３０日後および６か月後におけるＭＡＣＥ（死亡、再発性心筋梗塞、または臨床的に標的となった病変の血管再生）の発生を評価することであった。

【０１３４】
１１ｍｍ、１５ｍｍ、１８ｍｍ、および２８ｍｍで直径が３．０ｍｍから４．０ｍｍのデキサメタゾン充填ＢｉｏｄｉｖＹｓｉｏステントで試験を行った。７１名の患者の３０日のデータ（安全性分析群）をこの実施例で報告する。その他の終点にはまだ到達しておらず、そのため報告できない。
【０１３５】
平均身長が１７０ｃｍで平均体重が７９ｋｇの７１名の患者（男性７９％）をこの試験に登録した。患者の６３％は高コレステロール血症の病歴を有し、６９％は以前喫煙していたか現在も喫煙を続けている。患者の４７％は複数の血管疾患を有し、複数の血管疾患を有し、４４％がＭＩの既往症を有した。治療される血管／病変は以下のように分類される。
【０１３６】

治療する血管		病変の分類	
ＲＣＡ	３１％	Ａ	２１％
ＬＡＤ	４１％	Ｂ１	４８％
Ｃｘ	１９％	Ｂ２	２７％
その他	９％	Ｃ	４％

治療される病変の平均長さは９ｍｍであった。大部分の患者は、１５ｍｍ（３４％）または１８ｍｍ（３９％）のいずれかのステントが植え込まれた。
【０１３７】
３０日間のフォローアップで、２名の患者がＭＡＣＥ（１名は処置１日後に冠動脈塞栓症で死亡、１名は非Ｑ波ＭＩ）となった。３名の患者についてはこの研究治療とは無関係の重篤な有害反応があった。
【０１３８】
第１のステントとして意図するステントの植え込みの成功として定義される技術的装置の成功は９５％であった。研究が中断されるＭＡＣＥが存在しない技術的装置の成功として定義される臨床装置の成功は患者の９４％で達成された。
【０１３９】
この初期の暫定的な分析によるデータから、コーティング中にデキサメタゾンが存在することによって、ＭＡＣＥまたは重篤な有害反応の発生率が増加することはなく、ＢｉｏｄｉｖＹｓｉｏデキサメタゾンステントは患者に短期間使用する場合には安全であるといえる。
【０１４０】
（参照例３）
ＤＤステント送達システムの溶媒の変化の評価
（バルーン送達カテーテル（バルーンはナイロン混合物製）に）あらかじめ取り付けたＤＤステントに非水溶性薬物を充填するために、ステント／送達システムの組み合わせを、薬物溶液に浸漬する必要がある。この実験の目的は、溶媒がバルーンに悪影響を及ぼすかどうかを調べることである。あらかじめ取り付けたＢｉｏＤｉｖＹｓｉｏステントを溶媒に数分間入れ、続いて５分間風乾した。次に、バルーンの機械的性質を、破裂圧力試験によって調べた。
【０１４１】
試料を圧力ポンプおよびゲージと接続し、１気圧（10^5Ｐａ）の正圧をかけ、３０秒間維持した。ステントが完全に展開するまで、すなわちバルーン中で大きくなったり折りたたまれたりしなくなるまで、３０秒ごとに圧力を１気圧（10^5Ｐａ）ずつ上昇させた。
【０１４２】
次に、バルーン装置の定格の破裂圧力である１６気圧（16×10^5Ｐａ）まで増加させ、３０秒間維持した。続いて、バルーンが破裂するまで圧力を１気圧増加させて３０秒間維持する段階を繰り返した。結果を表３に示す。

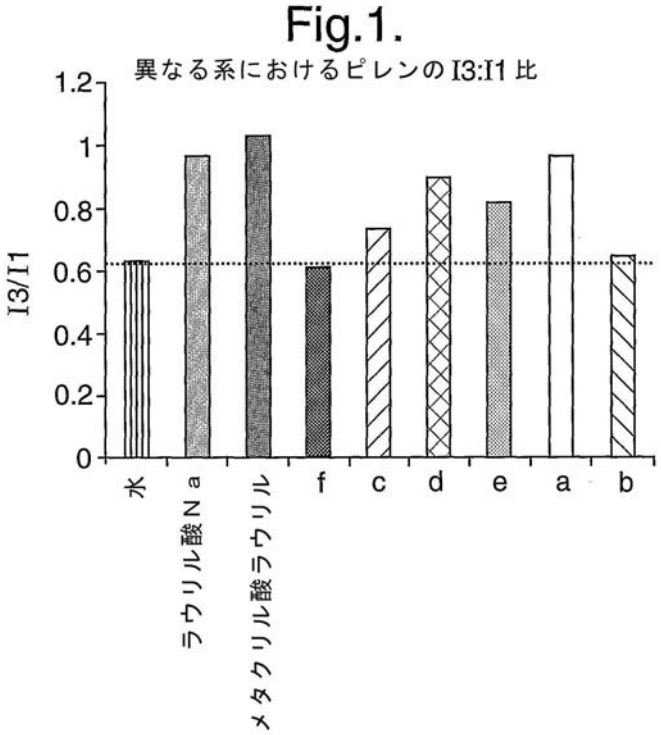
【０１４３】
【表３】

表3:バルーン破壊圧力に対する薬物充填溶媒の影響

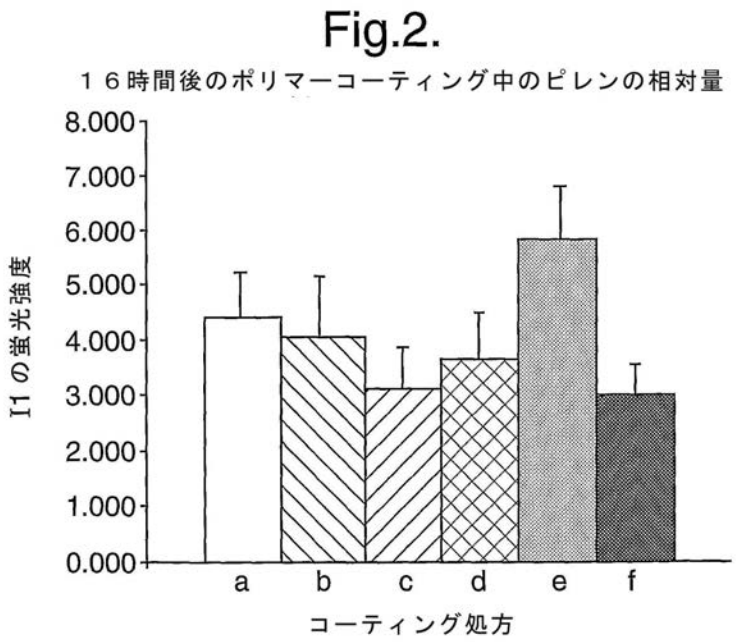
溶媒	展開圧力（気圧）	破裂圧力（気圧）
なし	3	>16
エタノール	3	>16
メタノール	3	23±1
DMSO	3	24±1

いずれの溶媒もバルーンに対して悪影響を及ぼさない。したがって、薬物充填溶媒の選択は、乾燥速度と溶媒の毒性、薬物の溶解性、およびポリマーの膨潤性と関連する。
【図面の簡単な説明】
【０１４４】
【図１】異なる環境におけるピレンの蛍光スペクトルのＩ３：Ｉ１比を比較している（参照例１）。
【図２】参照例１で測定した種々のポリマーコーティング中に保持されるピレン量を示している。
【図３Ａ】メタクリル酸ラウリル中および水中のピレンの蛍光スペクトルを比較している。
【図３Ｂ】水中および２種類の両親媒性ポリマー中のピレンの蛍光スペクトルを比較している（参照例１）。
【図４Ａ】ポリマー（参照例２）からのデキサメタゾンの実際の放出速度および理論的放出速度を示している。
【図４Ｂ】ポリマー（参照例２）からの１７β－エストラジオールの実際の放出速度および理論的放出速度を示している。
【図５】実施例２のエストラジオール溶出プロファイルを示している。
【図６】実施例３のエストラジオール溶出プロファイルを示している。
【図７】実施例４のエストラジオール溶出プロファイルを示している。
【図８】実施例７の６α－メチルプレドニゾロンの溶出プロファイルを示している。

【図１】


Fig.1.
異なる系におけるピレンのI3:I1比
I3/I1
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
水
ラウリル酸Na
メタクリル酸ラウリル
f
c
d
e
a
b

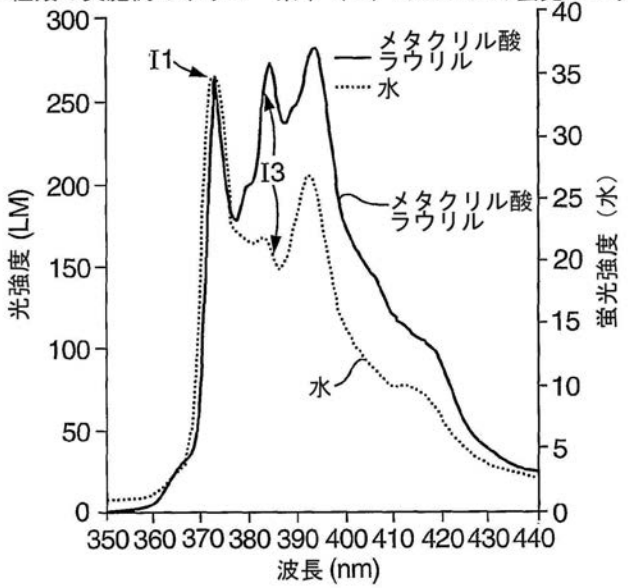
【図２】


Fig.2.
１６時間後のポリマーコーティング中のピレンの相対量
I1の蛍光強度
8.000
7.000
6.000
5.000
4.000
3.000
2.000
1.000
0.000
a
b
c
d
e
f
コーティング処方

【図３Ａ】

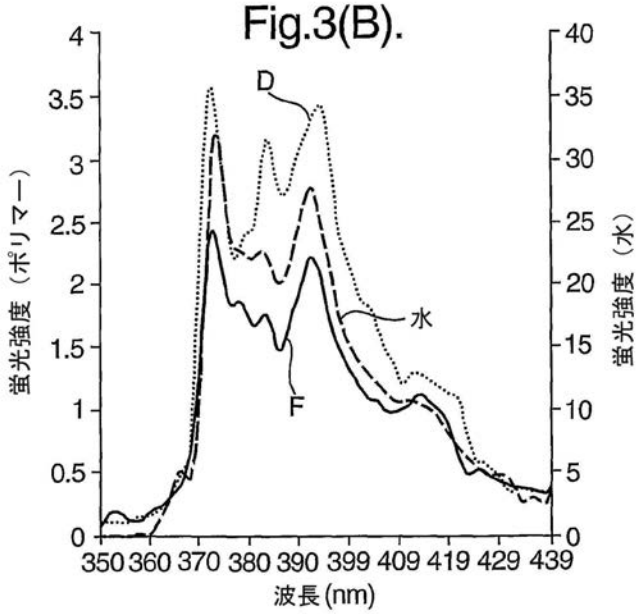
Fig.3(A).

水中とメタクリル酸ラウリル中（Ａ）、および
水中と２種類の実施例のポリマー系中（Ｂ）のピレンの蛍光スペクトルの比較

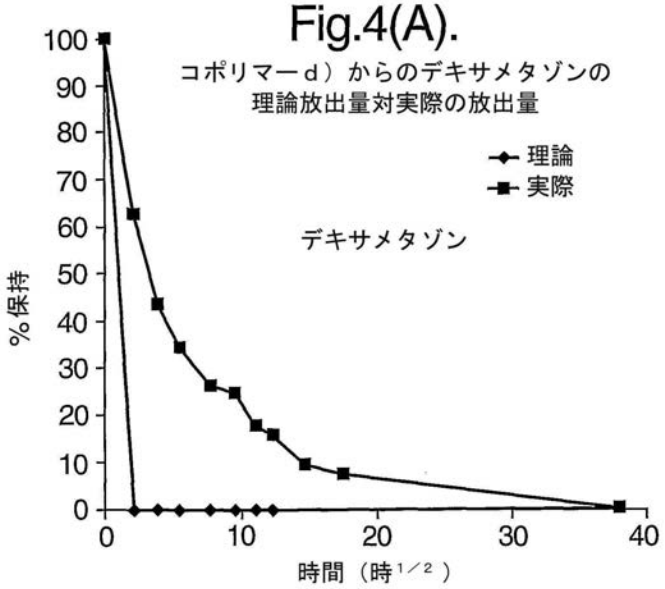


【図３Ｂ】

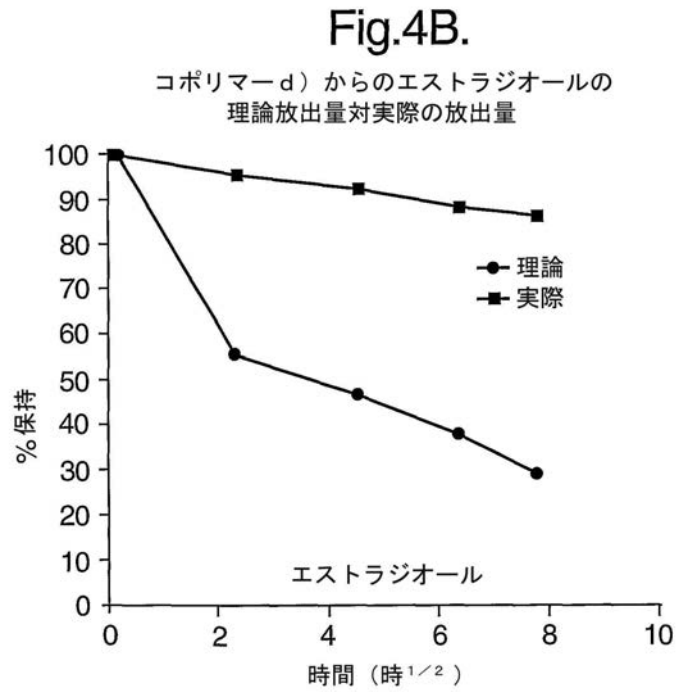
Fig.3(B).



【図４Ａ】

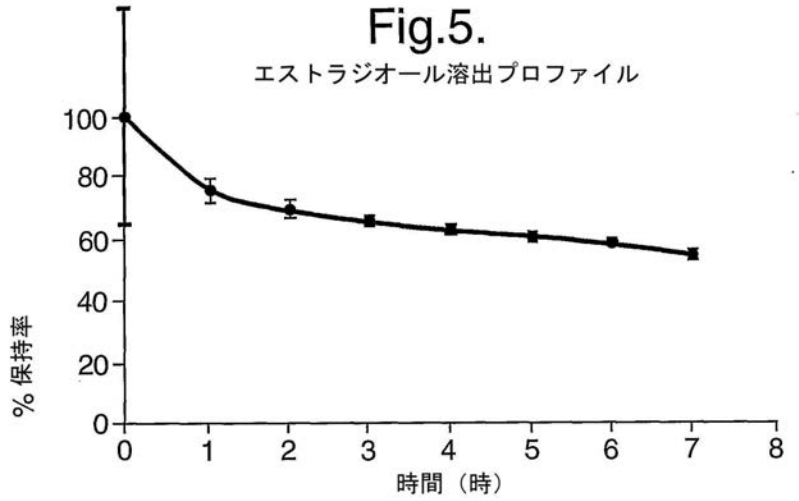

Fig.4(A).
コポリマーｄ）からのデキサメタゾンの
理論放出量対実際の放出量
理論
実際
デキサメタゾン
％保持
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
時間（時1／2）

【図４Ｂ】


Fig.4B.
コポリマーｄ）からのエストラジオールの
理論放出量対実際の放出量
理論
実際
エストラジオール
％保持
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
時間（時1／2）

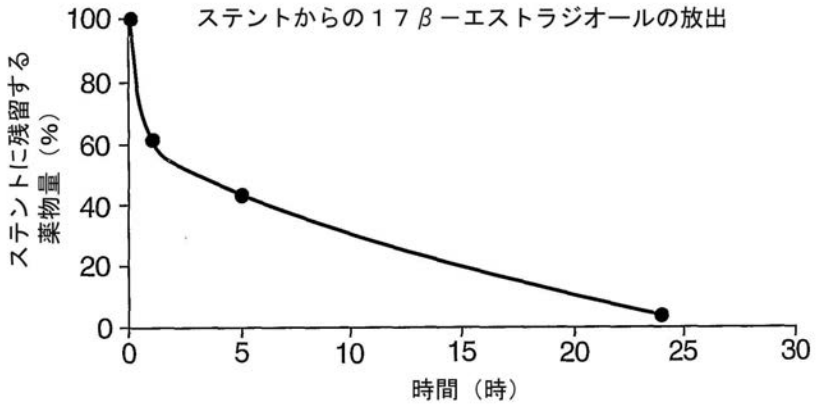
【図５】

Fig.5.



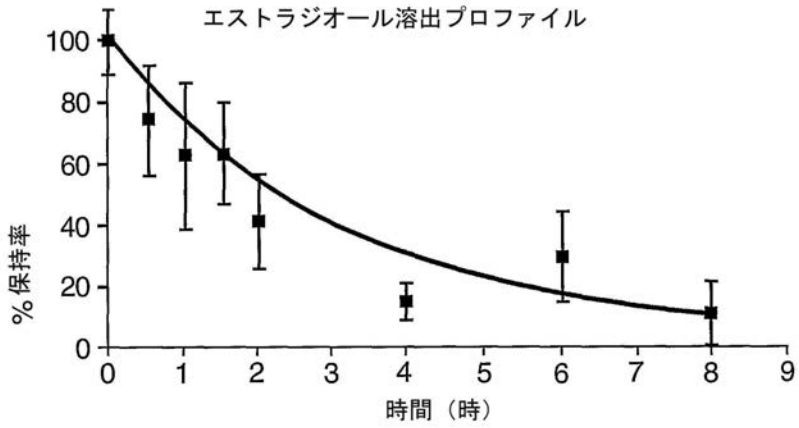
【図６】

Fig.6.



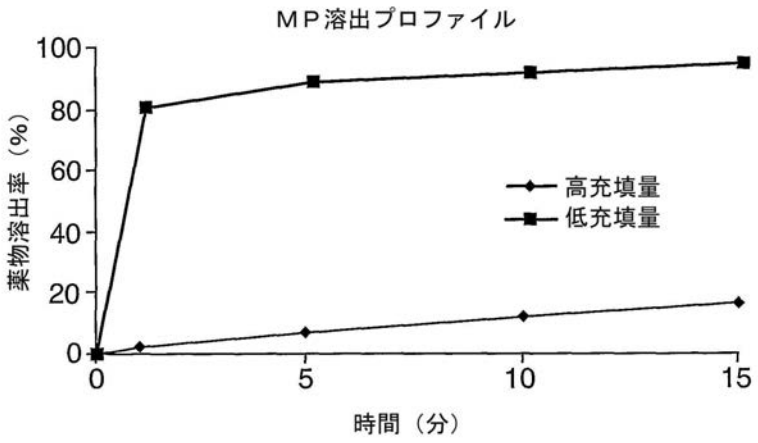
【図７】

Fig.7.



【図８】

Fig.8.



フロントページの続き

(74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(72)発明者 ルイス, アンドリユー・レナード
イギリス国、サリー・ジー・ユー・９・８・キユー・エル、フアーナム、ウエイドン・レイン、フアーナム・ビジネス・パーク、チヤツプマン・ハウス、バイオコンパテイブルズ・ユーケイ・リミテツド
(72)発明者 レパード, サイモン・ウイリアム
イギリス国、サリー・ジー・ユー・９・８・キユー・エル、フアーナム、ウエイドン・レイン、フアーナム・ビジネス・パーク、チヤツプマン・ハウス、バイオコンパテイブルズ・ユーケイ・リミテツド

合議体
審判長 星野 紹英
審判官 中村 浩
審判官 渕野 留香

(56)参考文献 国際公開第００／５６２８３（WO, Ａ１）
国際公開第９９／８７２９（WO, Ａ１）
国際公開第９８／３０６１５（WO, Ａ１）
国際公開第９５／６４８７（WO, Ａ１）
特表平９－５０９３３５（ＪＰ, Ａ）
特表２００１－５０８４８０（ＪＰ, Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61L31/00