

(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2017-505817

(P2017-505817A)

(43) 公表日 平成29年2月23日(2017.2.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	4 C 0 7 6
A 6 1 L 31/14 (2006.01)	A 6 1 L 31/14 5 0 0	4 C 0 8 1
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 1 6 7
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-567329 (P2016-567329)
 (86) (22) 出願日 平成26年6月6日 (2014.6.6)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月10日 (2015.11.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/041398
 (87) 国際公開番号 WO2015/119653
 (87) 国際公開日 平成27年8月13日 (2015.8.13)
 (31) 優先権主張番号 61/935, 832
 (32) 優先日 平成26年2月4日 (2014.2.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 507328645
 アボット カーディオバスキュラー シス
 テムズ 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
 054 サンタ クララ レイクサイド
 ドライブ 3200
 (74) 代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74) 代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (74) 代理人 100117189
 弁理士 江口 昭彦
 (74) 代理人 100134120
 弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コーティングに対する NOVOLIMUS の結合が最小限になるように、NOVOLIMUS とラクチドとをベースにするコーティングを有する薬物送達足場またはステント

(57) 【要約】

本明細書では薬物送達医療用デバイスを開示する。コーティング中のポリマーに結合している薬物の量が最小限の、医療用デバイス用のポリマーコーティングを提供する。

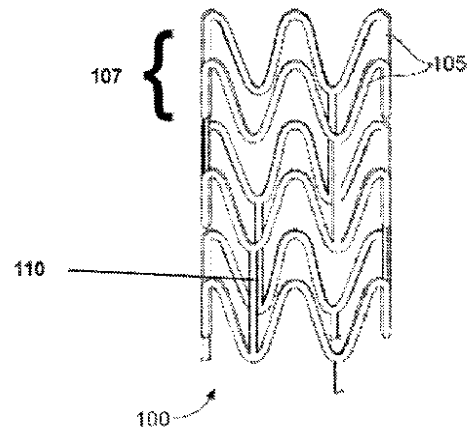


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

足場本体と、前記足場本体上のコーティングとを含む生体吸収性足場であって、前記コーティングがポリ(D, L-ラクチド)ポリマーと、前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusとを含み、前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.35%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である、生体吸収性足場。

【請求項 2】

前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.30%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である、請求項 1 に記載の生体吸収性足場。

10

【請求項 3】

前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー(GPC-RI/UV)により測定した場合、0.1%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である、請求項 1 または 2 に記載の生体吸収性足場。

【請求項 4】

前記コーティングが、前記ポリマーにコンジュゲートしていないnovolimusを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の生体吸収性足場。

【請求項 5】

前記足場本体がPLA系ポリマーを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の生体吸収性足場。

20

【請求項 6】

前記足場本体がポリ(L-ラクチド)(PLLA)を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の生体吸収性足場。

【請求項 7】

前記足場本体がポリ(L-ラクチド-co-カプロラクトン)を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の生体吸収性足場。

【請求項 8】

前記足場本体が、ポリ(D, L-ラクチド)(PDLLA)を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の生体吸収性足場。

30

【請求項 9】

前記novolimusがエステル結合を介して前記ポリマーにコンジュゲートしている、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の生体吸収性足場。

【請求項 10】

足場本体と、前記足場本体上のコーティングとを含む生体吸収性足場であって、前記コーティングが、ラクチド系ポリマーまたは乳酸系ポリマーを含むポリマーと、前記ラクチド系ポリマーまたは乳酸系ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusとを含み、前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.35%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である、生体吸収性足場。

40

【請求項 11】

前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.30%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である、請求項 10 に記載の生体吸収性足場。

【請求項 12】

前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー(GPC-RI/UV)により測定した場合、0.1%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である、請求項 10 または 11 に記載の生体吸収性足場。

50

- 【請求項 13】
前記ポリマーが L - ラクチドまたは D - ラクチドを含む、請求項 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の生体吸収性足場。
- 【請求項 14】
前記足場本体が P L A 系ポリマーを含む、請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の生体吸収性足場。
- 【請求項 15】
前記足場本体が P L L A を含む、請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の生体吸収性足場。
- 【請求項 16】 10
前記足場本体がポリ (L - ラクチド - c o - カプロラクトン) を含む、請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の生体吸収性足場。
- 【請求項 17】
前記足場本体が P D L L A を含む、請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の生体吸収性足場。
- 【請求項 18】
前記 novolimus がエステル結合を介して前記ポリマーにコンジュゲートしている、請求項 10 ~ 17 のいずれか一項に記載の生体吸収性足場。
- 【請求項 19】 20
デバイス本体と前記デバイス本体上のコーティングとを含む埋め込み型デバイスであって、前記コーティングが、ラクチド、ラクチド単位、乳酸、または乳酸単位を含むポリマーと、前記ラクチド、ラクチド単位、乳酸、または乳酸単位にコンジュゲートした novolimus とを含み、前記ポリマーにコンジュゲートした novolimus の量が、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (L C - M S) により測定した場合、0.35% 以下 (ポリマー重量に対する novolimus 重量) である、埋め込み型デバイス。
- 【請求項 20】
前記ポリマーにコンジュゲートした novolimus の量が、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (L C - M S) により測定した場合、0.30% 以下 (ポリマー重量に対する novolimus 重量) である、請求項 19 に記載の埋め込み型デバイス。
- 【請求項 21】 30
前記ポリマーにコンジュゲートした novolimus の量が、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー (G P C - R I / U V) により測定した場合、0.1% 以下 (ポリマー重量に対する novolimus 重量) である、請求項 19 または 20 に記載の埋め込み型デバイス。
- 【請求項 22】
前記ポリマーが L - ラクチドまたは D - ラクチドを含む、請求項 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の埋め込み型デバイス。
- 【請求項 23】 40
前記足場本体が P L A 系ポリマーを含む、請求項 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の埋め込み型デバイス。
- 【請求項 24】
前記足場本体が P L L A を含む、請求項 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の埋め込み型デバイス。
- 【請求項 25】
前記足場本体が P D L L A を含む、請求項 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の埋め込み型デバイス。
- 【請求項 26】
前記足場本体がポリ (L - ラクチド - c o - カプロラクトン) を含む、請求項 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の埋め込み型デバイス。
- 【請求項 27】 50

前記novolimusがエステル結合を介して前記ポリマーにコンジュゲートしている、請求項19～26のいずれか一項に記載の埋め込み型デバイス。

【請求項28】

前記コーティングが、ポリ(L-ラクチド)、ポリ(D-ラクチド)、ポリ(D, L-ラクチド)、ポリ(L-ラクチド-co-D, L-ラクチド)、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(D, L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(L-ラクチド-co-カプロラクトン)、ポリ(D, L-ラクチド-co-カプロラクトン)、メソラクチドから製造されるポリ(D, L-ラクチド)、L-ラクチドとD-ラクチドとのラセミ混合物の重合により製造されるポリ(D, L-ラクチド)、およびこれらの組合せからなる群から選択されるポリマーを含む、請求項19～27のいずれか一項に記載の埋め込み型デバイス。

10

【請求項29】

前記コーティングが、20,000Da～60,000Daの範囲で選択される数平均分子量を有するポリマーを含む、請求項19～28のいずれか一項に記載の埋め込み型デバイス。

【請求項30】

足場本体と前記足場本体上のコーティングとを形成する工程を含む生体吸収性足場の製造方法であって、前記コーティングがポリ(D, L-ラクチド)ポリマーと、前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusとを含み、前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.35%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)となるように、前記製造プロセスまたは製造規格を設定、調整、選択および/または決定する方法。

20

【請求項31】

前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.30%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー(GPC-RI/UV)により測定した場合、0.1%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である、請求項30または31に記載の方法。

30

【請求項33】

前記コーティングが、前記ポリマーにコンジュゲートしていないnovolimusを含む、請求項30～32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

前記足場本体がPLA系ポリマーを含む、請求項30～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記足場本体がPLLAを含む、請求項30～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

前記足場本体がPDLLAを含む、請求項30～33のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項37】

前記足場本体がポリ(L-ラクチド-co-カプロラクトン)を含む、請求項30～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】

前記コーティングが、20,000Da～60,000Daの範囲で選択される数平均分子量を有するポリマーを含む、請求項30～37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

前記novolimusがエステル結合を介してポリマーにコンジュゲートしている、請求項30～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

50

前記設定、調整、選択および/または決定される製造プロセスまたは製造規格が、溶媒選択、薬物およびポリマー溶解パラメータ、スプレーパラメータ、浸漬パラメータ、インクジェット印刷パラメータ、アニールパラメータ、乾燥パラメータ、加熱パラメータ、縮径パラメータ、滅菌パラメータ、包装、温度、および/または湿度の1つまたは組合せを含む、請求項30～39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項41】

足場本体と前記足場本体上のコーティングとを形成する工程を含む生体吸収性足場の製造方法であって、前記コーティングがラクチド系ポリマーまたは乳酸系ポリマーと、前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusとを含み、前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が0.35%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)となるように、前記製造プロセスまたは製造規格を設定、調整、選択および/または決定する方法。

10

【請求項42】

前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.30%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

前記ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー(GPC-RI/UV)により測定した場合、0.1%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である、請求項41～42のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項44】

前記コーティングが、前記ポリマーにコンジュゲートしていないnovolimusを含む、請求項41～43のいずれか一項に記載の方法。

【請求項45】

前記ポリマーがL-ラクチドまたはD-ラクチドを含む、請求項41～44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項46】

前記足場本体がPLA系ポリマーを含む、請求項41～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項47】

前記足場本体がPLLAを含む、請求項41～45のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項48】

前記足場本体がPDLLAを含む、請求項41～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項49】

前記足場本体がポリ(L-ラクチド-co-カプロラクトン)を含む、請求項41～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項50】

前記コーティングが、ポリ(L-ラクチド)、ポリ(D-ラクチド)、ポリ(D,L-ラクチド)、ポリ(L-ラクチド-co-D,L-ラクチド)、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(D,L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(L-ラクチド-co-カプロラクトン)、ポリ(D,L-ラクチド-co-カプロラクトン)、メソラクチドから製造されるポリ(D,L-ラクチド)、L-ラクチドとD-ラクチドとのラセミ混合物の重合により製造されるポリ(D,L-ラクチド)、およびこれらの組合せからなる群から選択されるポリマーを含む、請求項41～49のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項51】

前記コーティングが、20,000Da～60,000Daの範囲で選択される数平均分子量を有するポリマーを含む、請求項41～50のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

前記novolimusがエステル結合を介して前記ポリマーにコンジュゲートしている、請求項41～51のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 5 3】

前記設定、調整、選択および/または決定される製造プロセスまたは製造規格が、溶媒選択、薬物およびポリマー溶解パラメータ、スプレーパラメータ、浸漬パラメータ、インクジェット印刷パラメータ、アニールパラメータ、乾燥パラメータ、加熱パラメータ、縮径パラメータ、滅菌パラメータ、包装、温度、および/または湿度の1つまたは組合せを含む、請求項 4 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の足場を哺乳動物に送達する工程を含む、哺乳動物の再狭窄、不安定プラーク、または血管症状の治療方法。

【請求項 5 5】

送達して5カ月後~2年後のいずれかの時点で前記足場が吸収されて消失する、請求項 5 4 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

分野

本明細書では薬物送達医療用デバイスを開示する。より詳細には、コーティング中のポリマーに結合した薬物の量が最小限である、医療用デバイス用のポリマーコーティングを提供する。

【背景技術】

20

【0002】

背景

大多数の薬物送達ステントおよび足場は、(1)足場/ステント構造、基材、または本体、(2)ポリマーコーティング、および(3)通常、新生内膜肥厚および再狭窄を低減するために存在する治療剤の3つの構成要素を含む。ポリマーコーティングの主な目的は薬物を足場に保持し、その放出速度を制御することである。生体再吸収性足場は生体再吸収性足場構造と生体再吸収性コーティングとを含む。生体再吸収性コーティングはまた、永久ポリマーコーティングと比較して利点を提供することを目的として、金属ステント上にも配置される。

【0003】

30

薬物/デバイスの組合せ製品として、薬物送達足場は、薬物放出速度制御および薬物純度の維持に関する既存の標準規格を満たさなければならない。このような標準規格の一例には、Q3B(R2) Impurities in New Drug Products standard, FDA July 2006がある。薬物をポリマーと混合すると、幾つかある機構の中でも、ポリマー自体との反応、環境種との反応、または包装後滅菌(最終滅菌など)により薬物が化学的に変化する可能性がある。薬物と担体ポリマーが反応して、薬物がコーティングポリマーにコンジュゲートすると、薬物の用量が減少すると共に、生物学的特性と毒性が未知の新種が生成するため、問題である。これらの種がかなりの量(かなりのレベルは1%の低さの場合もある)存在すると、この新種を同定するのに複雑で費用のかかる試験が必要となり、毒性試験が必要となり得る。最終的に、かなりの量の薬物-ポリマー種が存在すると、US Food and Drug Administration (FDA) Investigational New Drug process (IND)などの新原薬に関する規定の方法(regulatory path)に類似する試験を行うことになり得る。この結果、法外に高価になるおそれがあり、また、薬物分解生成物および薬物-ポリマー付加体が未変化の薬物の治療価値を上回る治療価値を有することは稀であるため、ほとんど価値のないものになるおそれがある。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

概要

従って、本明細書ではデバイス本体と本体上のコーティングとを含む埋め込み型デバイ

50

ス、例えば、ステントおよび生体吸収性足場を提供し、コーティングはポリマー（例えば、PLA系ポリマー）と、ポリマーにコンジュゲートした大環状薬物（例えば、novolimus）とを含み、ポリマーにコンジュゲートした大環状薬物の量は、デバイスからの薬物の用量が減少せず、且つ生物学的特性および/または毒性が未知の新種が生成しないように十分低い。

【0005】

一実施形態では、デバイス本体とデバイス本体上のコーティングとを含む埋め込み型デバイス、例えば、ステントまたは生体吸収性足場を本明細書で提供し、コーティングはポリ(D, L-ラクチド)(PDLLA)ポリマーと、ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusとを含み、ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量は、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.35%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である。

10

【0006】

別の実施形態では、デバイス本体とデバイス本体上のコーティングとを含む埋め込み型デバイス、例えば、ステントまたは生体吸収性足場を本明細書で提供し、コーティングは、ラクチド、ラクチド単位、乳酸、または乳酸単位を含むポリマーと、ラクチド、ラクチド単位、乳酸、または乳酸単位にコンジュゲートしたnovolimusとを含み、ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量は、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.35%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である。

20

【0007】

一実施形態では、足場本体と、足場本体上のコーティングとを含む生体吸収性足場を本明細書で提供し、コーティングは、ラクチド系ポリマーまたは乳酸系ポリマーを含むポリマーと、ラクチド系ポリマーまたは乳酸系ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusとを含み、ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量は、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.35%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】例示的な足場の図である。

30

【発明を実施するための形態】

【0009】

詳細な説明

本明細書に記載の薬物送達埋め込み型デバイスと共に使用されるラパマイシン誘導体の1種にはnovolimusがある。novolimusと組み合わせて、ステントまたは生体吸収性足場などの埋め込み型デバイス上のコーティングとして本明細書で使用するのに好ましい生体再吸収性ポリマーは、ポリ(乳酸)(PLA)系ポリマーを含む。PLA系ポリマーは、単独重合体または共重合体を含むことができる。特記しない限り、PLA系共重合体は、交互共重合体、周期共重合体、統計共重合体、ランダム共重合体、ブロック共重合体、グラフト共重合体、架橋共重合体、および/またはステレオブロック共重合体を含むことができる。PLA系ポリマーは、特記しない限り、2種、3種、または4種以上の異なる繰り返しモノマー単位、オリゴマー単位、またはポリマー単位を含むことができる。

40

【0010】

PLA系ポリマーが反応性末端基を有する場合、novolimusなどのラパマイシン誘導体と、PLA系ポリマーとの反応が可能である。開環重合により合成されるPLA系ポリマーでは、ポリマーの末端の1つはヒドロキシル基である。さらに、製造および滅菌中のポリマーの分解により、カルボン酸末端基および追加のヒドロキシル末端基が生じる可能性がある。ポリ乳酸ポリマーはカルボン酸末端基とヒドロキシル末端基とを有する。novolimusは4つのヒドロキシル基を有し、これらはPLAのカルボン酸末端基と結合し、薬物をポリマーに結合させることができる。さらに、novolimusはエステル基を含み、これは

50

エステル交換反応によりPLAポリマーのヒドロキシル末端基と結合することができ、薬物をポリマーに結合させることができる。この後者の反応により薬物の大環状ラクトン環が開環する。

【0011】

従って、本明細書ではデバイス本体とデバイス本体上のコーティングとを含む埋め込み型デバイス、例えば、ステントおよび生体吸収性足場を提供し、コーティングはポリマーと、ポリマーにコンジュゲートした大環状薬物とを含み、ポリマーにコンジュゲートした大環状薬物の量は、デバイスからの薬物の用量が減少し、生物学的特性および/または毒性が未知の新種または不純物が生成しないように十分低い。デバイスの長さ1mm当たりの薬物の用量は、2～3マイクログラム(meg)、3～4meg、4～5meg、5～6meg、6～8meg、3meg、4meg、5meg、6meg、7meg、8meg、または9megであってもよい。埋め込み型デバイス本体自体および/またはコーティングのポリマーは、ポリ(乳酸)系ポリマーまたはポリ(ラクチド)(「PLA」)系ポリマーのいずれか一方、または組合せであってもよい。

10

【0012】

コンジュゲート化される薬物

様々な薬物、例えば、大環状薬物を、本明細書に記載の薬物送達医療用デバイスおよびポリマーと共に使用することができる。本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「大環状薬物」という用語は、シロリムスの誘導体、代謝物であるか、またはさもなければシロリムスの化学構造に類似の化学構造を有し、新生内膜肥厚、再狭窄、および/または不安定プラークなどの他の血管症状の治療に有用な大環状ラクトン化学種を指す。「大環状薬物」の例としては、biolimus、merilimus、myolimus、novolimus、ピメクロリムス、16-ペント-2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパマイシン、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムスおよびゾタロリムスが挙げられる。本明細書で提供される化合物、組成物、デバイスおよび方法の一実施形態では、大環状薬物はnovolimusである。

20

【0013】

新生内膜肥厚、再狭窄、および/または、不安定プラークなどの他の血管症状の治療に有用な他の薬物も、本明細書に記載の薬物送達医療用デバイスおよびポリマーと共に使用することができる。このような薬物には、エステル基および/またはペンダントのヒドロキシル基を有するもの、例えば、ペンダントのヒドロキシル基を有するバクリタキセルが含まれる。

30

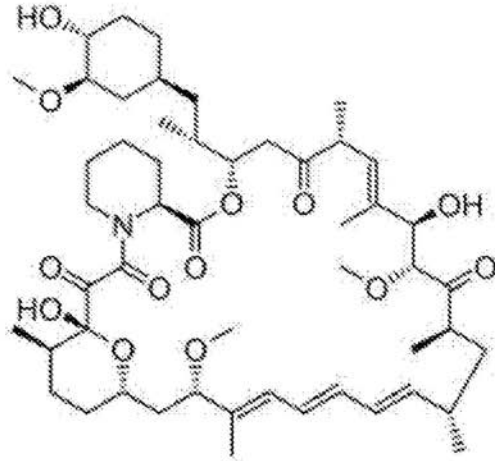
【0014】

好ましい実施形態では、薬物送達デバイスのポリマーにコンジュゲートしたとき、薬物は非晶質の形態である。

【0015】

本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「ラパマイシン」および「シロリムス」という用語は互換的に使用され、次の化学構造および系統(IUPAC)名:

【化 1】



(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14,
 21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-ヘキサデカヒドロ-9,27-ジヒドロキシ-3-[(1R)-2-
 [(1S,3R,4R)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-10,21-
 ジメトキシ-6,8,12,14,20,26-ヘキサメチル-23,27-エポキシ-3H-ピリド[2,1-c][1,4]-
 オキサアザシクロヘントリアコンチン-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-ペントン

を有する化合物を指す。「ラパマイシン」はまた、次の商標名：Antibiotic AY 22989、A
 Y 22989、AY-22989、CCRIS 9024、HSDB 7284、NSC 226080、Rapammune、Rapamune、SILA
 9268A、UNII-W36ZG6FT64、およびWY-090217でも識別することができる。「ラパマイシン
 」はまた、Chemical Abstracts Service登録番号53123-88-9でも識別すること
 ができる。「ラパマイシン」はまた、次の参考文献にも記載されており、それらはそれぞ
 れ参照により本明細書に明示的に援用される：米国特許第5,100,899A号；Sehg
 al, et al, The Journal of Antibiotics, vol. 28 (1975), no. 10, pp. 727-732；およ
 びSwindells, et al., The Canadian Journal of Chemistry, vol. 56 (1978), pp. 2491
 -2492。

【0016】

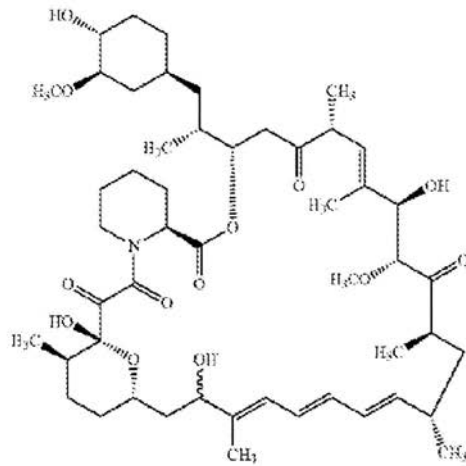
本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「novolimus」という用語は、次の化
 学構造および名称：

10

20

30

【化2】



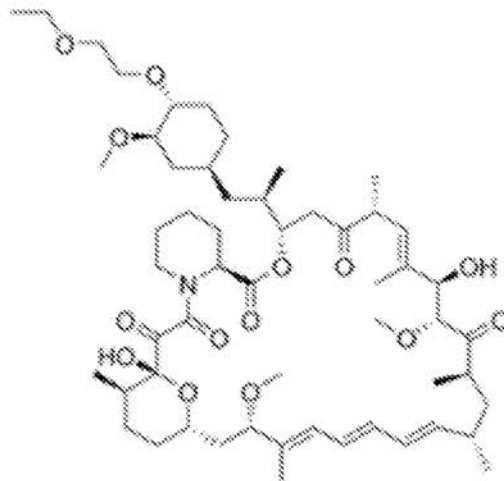
16-O-デメチルラパマイシン

を有する化合物を指す。「novolimus」はまた、7-O-デメチルラパマイシン、および
 Chemical Abstracts Service登録番号151519-50-5でも識別することができる
 。「novolimus」は、次の参考文献：米国特許第7,867,988B2号；米国特許第
 8,367,081B2号；および、米国特許第8,404,641B2号に記載されて
 おり、それらは参照により本明細書に明示的に援用される。

【0017】

本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「biolimus」という用語は、次の化学
 構造および名称：

【化3】



42-O-(2-エトキシエチル)ラパマイシン

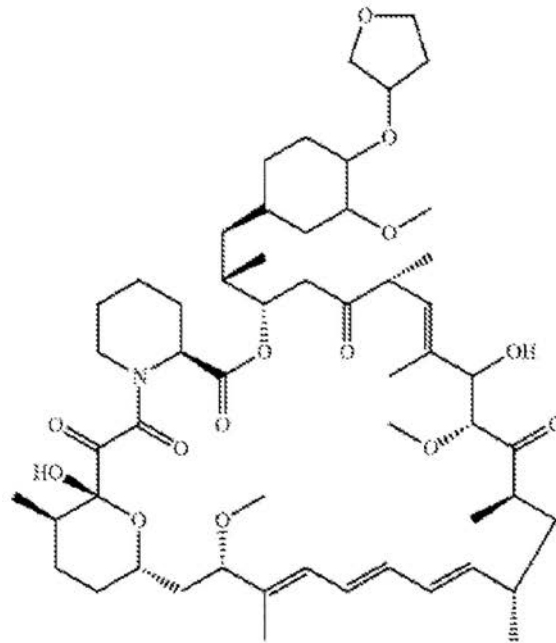
を有する化合物を指す。「biolimus」はまた：Biolimus A9、ウミロリムス (Umirolimus)
)、A9、Ba9、TRM-986、およびUNII-U36PGF65JH；ならびに、Chemical Abstracts Servic
 e登録番号851536-75-9でも識別することができる。「biolimus」は米国特許
 第7,220,755B2号に記載されており、これは参照により本明細書に明示的に援
 用される。

【0018】

本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「merilimus」という用語は、次の化
 合物：42-O-(テトラヒドロフラン-3-イル)ラパマイシン (Merilimus-1)；4

2-O-(オキセタン-3-イル)ラパマイシン (Merilimus-2) ; 42-O-(テトラヒドロピラン-3-イル)ラパマイシン (Merilimus-3) ; 42-O-(4-メチル, テトラヒドロフラン-3-イル)ラパマイシン ; 42-O-(2,5,5-トリメチル, テトラヒドロフラン-3-イル)ラパマイシン ; 42-O-(2,5-ジエチル-2-メチル, テトラヒドロフラン-3-イル)ラパマイシン ; 42-O-(2H-ピラン-3-イル, テトラヒドロ-6-メトキシ-2-メチル)ラパマイシン、または42-O-(2H-ピラン-3-イル, テトラヒドロ-2,2-ジメチル-6-フェニル)ラパマイシンのいずれかを指す。42-O-(テトラヒドロフラン-3-イル)ラパマイシン (Merilimus-1)、42-O-(オキセタン-3-イル)ラパマイシン (Merilimus-2)、および42-O-(テトラヒドロピラン-3-イル)ラパマイシン (Merilimus-3)の化学構造を下記に記載する。

【化4】



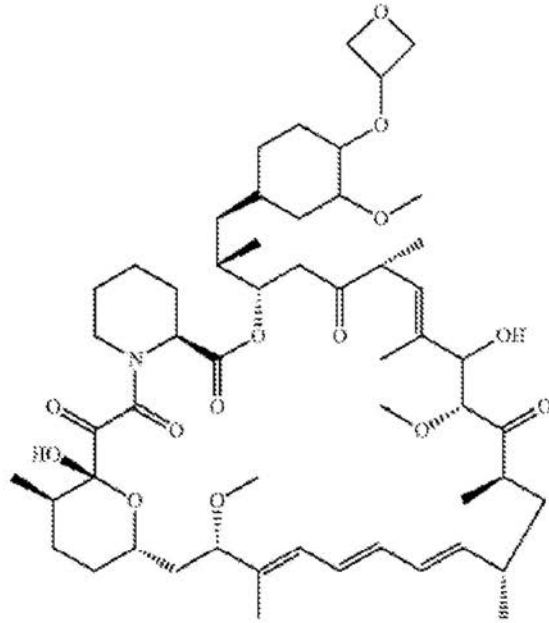
42-O-(テトラヒドロフラン-3-イル)ラパマイシン
(Merilimus-1)

10

20

30

【化5】

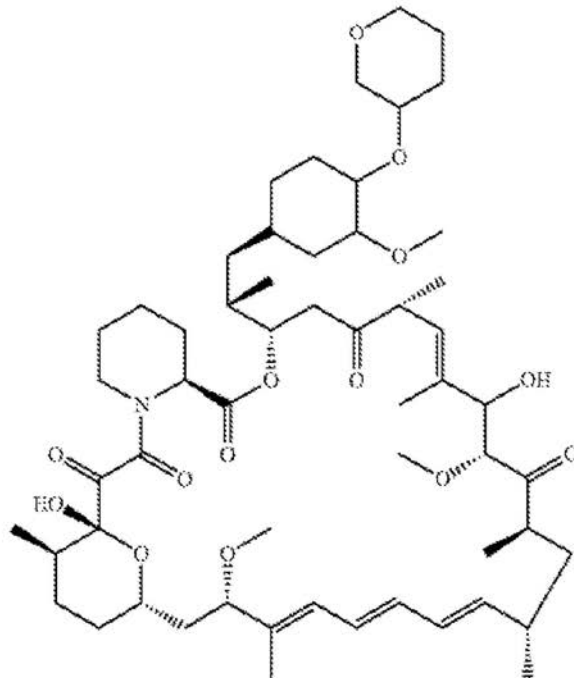


10

42-O-(オキセタン-3-イル)ラパマイシン(Merilimus-2)

20

【化6】



30

42-O-(テトラヒドロピラン-3-イル)ラパマイシン
(Merilimus-3)

40

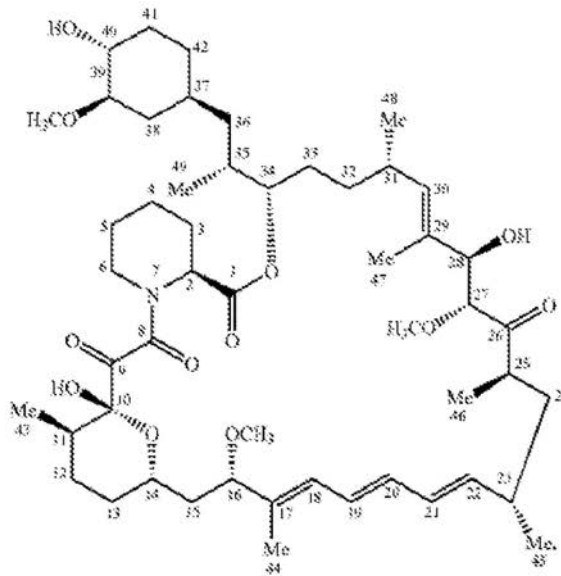
「merilimus」は、米国特許出願公開第2013/0184305A1号に記載されており、これは参照により本明細書に明示的に援用される。

【0019】

50

本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「myolimus」という用語は、次の化学構造および名称：

【化 7】



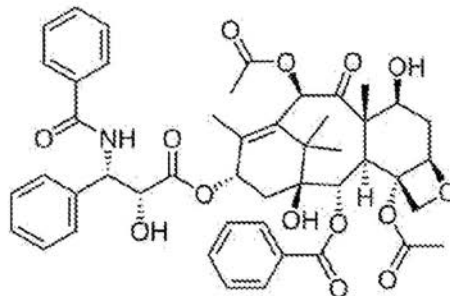
32-デオキソラパマイシン

を有する化合物を指す。「myolimus」はまた、SAR943、SAR943-NXA、SAR943N、SDZ 227-943 N、UNII-IGL4DTS8F8、32-デオキソラパマイシン、およびolcorolimus；ならびに、Chemical Abstracts Service登録番号186752-78-3でも識別することができる。「myolimus」は、次の参考文献：米国特許出願公開第2010/0086579A1号；および米国特許出願公開第2005/0020614A1号；ならびに、米国特許第5,985,890A号；および米国特許第6,200,985B1号に記載されており、それらは参照により本明細書に明示的に援用される。

【0020】

本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「パクリタキセル」という用語は、次の化学構造および名称：

【化 8】



ベンゼンプロパン酸, β -(ベンゾイルアミノ)- α -ヒドロキシ-, (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-ビス(アセチルオキシ)-12-(ベンゾイルオキシ)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-ドデカヒドロ-4,11-ジヒドロキシ-4a,8,13,13-テトラメチル-5-オキソ-7,11-メタノ-1H-シクロデカ(3,4)ベンズ(1,2-b)オキセト-9-イルエステル, (α R, β S)-

を有する化合物を指す。「パクリタキセル」はまた、(2R,3S)-N-ベンゾイル-3-フェニルイソセリンの(2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12

10

20

30

40

50

a R , 1 2 b S) - 1 , 2 a , 3 , 4 , 4 a , 6 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 2 a , 1 2 b - ドデカヒドロ 4 , 6 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 2 b - ヘキサヒドロキシ - 4 a , 8 , 1 3 , 1 3 - テトラメチル - 7 , 1 1 - メタノ - 5 H - シクロデカ (3 , 4) ベンズ (1 , 2 - b) オキセト - 5 - オン 6 , 1 2 b - ジアセテート , 1 2 - ベンゾエート , 9 - エステル ; (2 a R - (2 a , 4 , 4 a , 6 , 9 (R * , S *) , 1 1 , 1 2 , 1 2 b)) - (ベンゾイルアミノ) - ヒドロキシベンゼンプロパン酸 6 , 1 2 b - ビス (アセチルオキシ) - 1 2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 a , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 2 a , 1 2 b - ドデカヒドロ - 4 , 1 1 - ジヒドロキシ - 4 a , 8 , 1 3 , 1 3 - テトラメチル - 5 - オキソ - 7 , 1 1 - メタノ - 1 H - シクロデカ (3 , 4) ベンズ (1 , 2 - b) オキセト - 9 - イルエステル ; (N A B) - パクリタキセル ; (2 R , 3 S) - N - ベンゾイル - 3 - フェニルイソセリンの 5 , 2 0 - エポキシ - 1 , 2 - , 4 , 7 , 1 0 , 1 3 - ヘキサヒドロキシタキサ - 1 1 - エン - 9 - オン 4 , 1 0 - ジアセテート 2 - ベンゾエート 1 3 - エステル ; ABI 007 ; ABI-007 ; Abraxane ; Abraxane I.V. Suspension ; BMS 181339-01 ; BMS-181339-01 ; Capxol ; CCRIS 8143 ; Cyclopax ; DRG-0190 ; Ebetaxel ; EndoTAG 1 ; Genetaxyl ; Genexol ; HSDB 6839 ; Intaxel ; LipoPac ; MBT 0206 ; Mitotax ; Nab-paclitaxel ; ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル (Nanoparticle albumin bound paclitaxel) ; NK 105 ; NSC 125973 ; NSC-125973 ; OncoGel ; Onxol ; パクリタキセル ; Paxceed ; Paxene ; Plaxicel ; QW 8184 ; TaxAlbin ; Taxol ; Taxol A ; Taxus Liberte ; Taxus stent ; UNII-P88XT41S4D ; Yewtaxan ; および Zisu ; ならびに Chemical Abstracts Service 登録番号 3 3 0 6 9 - 6 2 - 4 でも識別することができる。「パクリタキセル」は、次の参考文献 : Wani et al., Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*, Journal of the American Chemical Society, (1971) vol. 93, no. 9, pp 2325-2327 に記載されており、これは参照により本明細書に明示的に援用される。

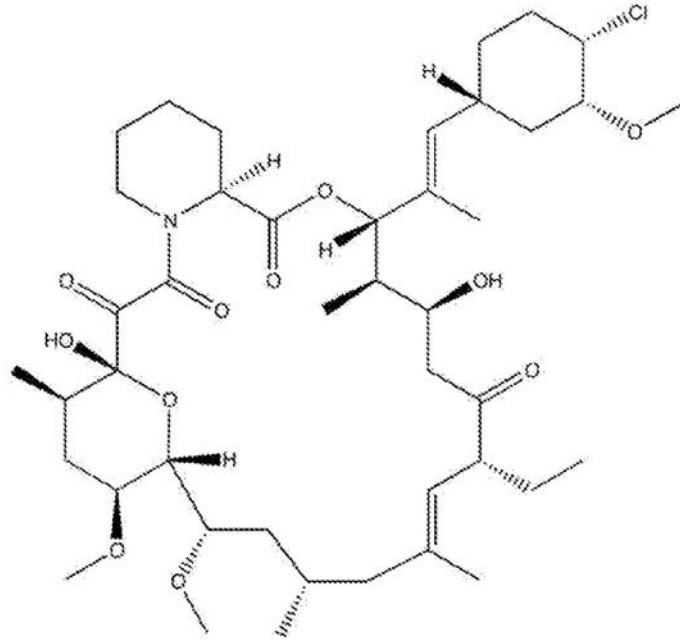
10

20

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「ピメクロリムス」という用語は、次の化学構造および名称 :

【化 9】



10

(3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26*aS*)-3-((*E*)-2-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-クロロ-3-
 メキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル)-8-エチル5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,
 24,26,26*a*ヘキサデカヒドロ-5,19-エポキシ-3*H*-ピリド(2,1-*c*)(1,4)オキサアザシクロ
 トリコシン-1,17,20,21(4*H*,23*H*)-テトロ-33-エピクロロ-33-デスオキシアスコマイシン

20

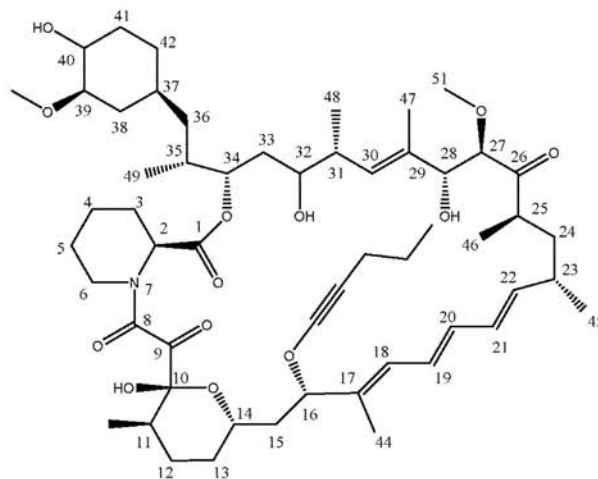
を有する化合物を指す。「ピメクロリムス」はまた、Elidel ; SDZ ASM 981 ; SDZ-ASM 981 ; およびUNII-7KYV510875 ; ならびにChemical Abstracts Service登録番号 1 3 7 0 7 1 - 3 2 - 0 でも識別することができる。「ピメクロリムス」は、米国特許第 6 , 4 2 3 , 7 2 2 B 1 号に記載されており、これは参照により本明細書に明示的に援用される。

30

【 0 0 2 2 】

本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「16-ペント-2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパマイシン」という用語は、次の化学構造および名称：

【化 1 0】



40

16-ペント-2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパマイシン

を有する化合物を指す。「16-ペント-2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパ

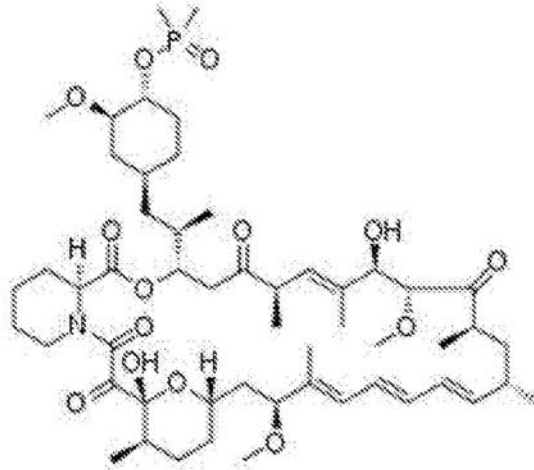
50

マイシン」は、次の参考文献：米国特許第 6, 004, 973 A号；および米国特許第 6, 200, 985 B1号に記載されており、それらは参照により本明細書に明示的に援用される。

【0023】

本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「リダフォロリムス」という用語は、次の化学構造および名称：

【化11】



(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-12-(((1R)-2-((1S,3R,4R)-4-((ジメチルホスフィノイル)オキシ)-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルエチル)-1,18-ジヒドロキシ-19,30-ジメトキシ15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-11,36-ジオキサ-4-アザトリシクロ(30. 3. 1. 04,9)ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テトラエン-2,3,10,14,20-ペントン

を有する化合物を指す。「リダフォロリムス」はまた、AP 23573；AP23573；デフォロリムス (Deforolimus)；MK 8669；MK-8669；MK8669；Taltorvic；UNII-48Z35KB15K；および、42-(ジメチルホスフィネート)ラバマイシン；ならびに、Chemical Abstracts Service登録番号 572924-54-0でも識別することができる。「リダフォロリムス」は、次の参考文献：米国特許第 8, 058, 426 B2号；米国特許第 7, 709, 020 B2号；米国特許第 7, 186, 826 B2号；および、米国特許第 7, 091, 213 B2号に記載されており、それらは参照により本明細書に明示的に援用される。

【0024】

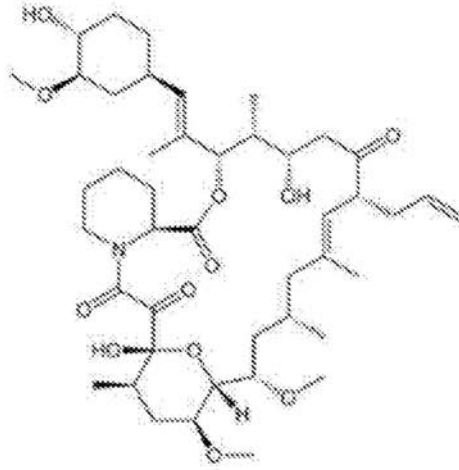
本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「タクロリムス」という用語は、次の化学構造および名称：

10

20

30

【化 1 2】



15,19-エポキシ-3H-ピリド(2,1-c)(1,4)オキサアザシクロトリコシン-1,7,20,21(4H,23H)
 -テトロン,5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-ヘキサデカヒドロ-5,19-
 ジヒドロキシ-3-(2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-14,16-ジメトキシ-
 4,10,12,18-テトラメチル-8-(2-プロペニル)-,(3S-(3R*(E(1S*,3S*,4S*)),
 4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*)))-FK506

を有する化合物を指す。「タクロリムス」はまた、(-)-FK 506 ; Advagraf ; 無水タクロリムス ; Astagraf XL ; Avagraf ; CCRIS 7124 ; Envarsus ; FK 506 ; FK506 ; FR 900506 ; フジマイシン (Fujimycin) ; L 679934 ; LCP-Tacro ; Modigraf ; Prograf ; Prograft ; Protopic ; Protopy ; Tsukubaenolide ; およびUNII-Y5L2157C4J ; ならびに、Chemical Abstracts Service登録番号 1 0 4 9 8 7 - 1 1 - 3 でも識別することができる。「タクロリムス」は、次の参考文献：米国特許第 5 , 6 6 5 , 7 2 7 A 号 ; 米国特許第 5 , 9 1 2 , 2 3 8 A 号 ; および米国特許第 8 , 1 8 7 , 3 2 0 B 2 に記載されており、それらは参照により本明細書に明示的に援用される。

【 0 0 2 5】

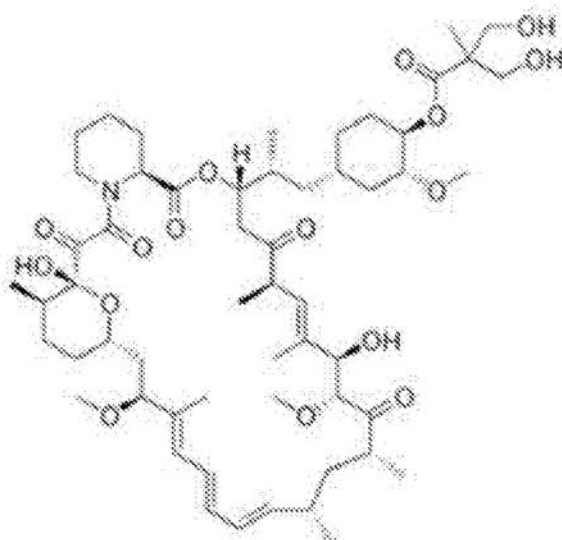
本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「テムシロリムス」という用語は、次の化学構造および名称：

10

20

30

【化 1 3】



(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-

9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34*a*ヘキサデカヒドロ-9,27-ジヒドロキシ-3-
 ((1*R*)-2-((1*S*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルエチル)-
 10,21-ジメトキシ-6,8,12,14,20,26-ヘキサメチル-23,27-エポキシ-3*H*-ピリド(2,1-*c*)
 (1,4)オキサアザシクロヘントリアコンチン-1,5,11,28,29(4*H*,6*H*,31*H*)-ペントン4'-((2,2-
 -ビス(ヒドロキシメチル)プロピオネート)

10

20

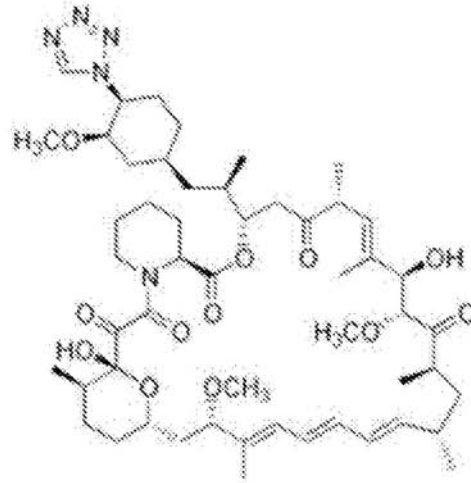
を有する化合物を指す。「テムシロリムス」はまた、CCI 779 ; CCI-779 ; HSDB 7931 ; ラ
 パマイシン 4 2 - (2 , 2 - ビス (ヒドロキシメチル) プロピオネート) ; Torisel ; UNI
 I-624KN6GM2T ; WAY-CCI 779 ; および 4 2 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル
) - 2 - メチルプロパノエート) ラパマイシン ; ならびに、Chemical Abstracts Service
 登録番号 1 6 2 6 3 5 - 0 4 - 3 でも識別することができる。「テムシロリムス」は、米
 国特許第 5 , 3 6 2 , 7 1 8 A 号に記載されており、これは参照により本明細書に明示的
 に援用される。

30

【 0 0 2 6】

本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「ゾタロリムス」という用語は、次の
 化学構造および名称：

【化 1 4】



42-デオキシ-42-(1H-テトラゾール-1-イル)-(42S)-ラパマイシン

を有する化合物を指す。「ゾタロリムス」はまた、A 179578 ; ABT 578 ; ABT-578 ; および UNII-H4GXR80IZE ; ならびに、Chemical Abstracts Service登録番号 2 2 1 8 7 7 - 5 4 - 9 でも識別することができる。

【0027】

ポリマー

本明細書で使用する場合、且つ特記しない限り、「ポリマー」および「ポリマーの」という用語は、重合反応の生成物である化合物を指す。これらの用語は、単独重合体（即ち、1種類モノマーを重合することにより得られるポリマー）、共重合体（即ち、2種以上の異なるモノマーを重合することにより得られるポリマー）、三元共重合体等を包含し、これには、ランダム、交互、ブロック、グラフト、樹枝状、架橋、および他の任意の種類ポリマーが含まれる。

【0028】

様々なポリマー、例えば、ポリ（乳酸）またはポリ（ラクチド）を含むポリマーを、本明細書に記載の薬物送達医療用デバイスおよび薬物と共に使用することができる。一実施形態では、医療用デバイス本体または足場、例えば、ステントを、本明細書に記載のポリマー、例えば、ポリ（乳酸）もしくはポリ（ラクチド）を含むポリマー、または、乳酸、乳酸単位、ラクチド、もしくはラクチド単位を含むポリマーから製造することができる、および/またはこれらでコーティングすることができる。一実施形態では、ポリマーは、ポリ（乳酸）またはポリ（ラクチド）（「PLA」）を含む、ラクチドポリマーまたは乳酸ポリマーである。一実施形態では、ラクチドポリマーまたは乳酸ポリマーは、L-ラクチドを含むポリマーであってもよい。一実施形態では、ラクチドポリマーまたは乳酸ポリマーは、D-ラクチドを含むポリマーであってもよい。一実施形態では、ラクチドポリマーまたは乳酸ポリマーは、L-乳酸またはD-乳酸を少なくとも5%（w/w）組み込むポリマーであってもよい。

【0029】

PLA系ポリマーは、単独重合体または共重合体を含むことができる。PLA系共重合体は、特記しない限り、交互共重合体、周期共重合体、統計共重合体、ランダム共重合体、ブロック共重合体、グラフト共重合体、架橋共重合体、および/またはステレオブロック共重合体を含むことができる。PLA系ポリマーは、特記しない限り、2種、3種、または4種以上の異なる繰り返しモノマー単位、オリゴマー単位、および/またはポリマー単位を含むことができる。

【0030】

埋め込み型デバイスの製造および/またはコーティングに有用なポリ（乳酸）系ポリマ

ー（PLA系ポリマー）としては、ポリ（L-ラクチド）、ポリ（D-ラクチド）、ポリ（D，L-ラクチド）、構成単位の重量対重量（wt/wt）比が約96/4のポリ（D，L-ラクチド）、ポリ（L-ラクチド-co-D，L-ラクチド）、ポリ（L-ラクチド-co-グリコリド）、ポリ（D，L-ラクチド-co-グリコリド）、ポリ（L-ラクチド-co-カプロラクトン）、ポリ（D，L-ラクチド-co-カプロラクトン）、メソラクチドから製造されるポリ（D，L-ラクチド）、および、L-ラクチドとD-ラクチドとのラセミ混合物の重合により製造されるポリ（D，L-ラクチド）が挙げられる。一実施形態では、ポリ（乳酸）系ポリマー（PLA系ポリマー）には、構成単位の重量対重量（wt/wt）比が約93/7、約94/6、約95/5、約96/4、約97/3、約98/2、または約99/1のポリ（D，L-ラクチド）が含まれる。カプロラクトン共重合体は、1～5重量%のカプロラクトン単位を有してもよい。コーティングポリマーはまた、本明細書に記載のポリマーの任意の組合せのブレンドであってもよい。コーティングポリマーはまた、ポリカプロラクトンを約1～5重量%有する、PLA系ポリマーとポリカプロラクトンとのブレンドであってもよい。「構成単位」という用語は、ポリマー中に現れるときのモノマーの組成を指す。

10

【0031】

コーティングポリマーはまた、PLA系ポリマーと、当該技術分野で既知の他の生体適合性ポリマーとのブレンドであってもよい。ポリマーは、ラクチドとグリコリドとの共重合体を含むことができる。一実施形態では、ポリマーは、ポリ（L-ラクチド-co-グリコリド）共重合体を含む。一実施形態では、ポリ（L-ラクチド-co-グリコリド）共重合体は非晶質である。一実施形態では、ポリ（L-ラクチド-co-グリコリド）共重合体は、ラクチド85%とグリコリド15%である。一実施形態では、ポリマーは、ラクチド85%とグリコリド15%とを含む、非晶質ポリ（L-ラクチド-co-グリコリド）共重合体である。一実施形態では、ポリマーは、ポリ（D-ラクチド-co-グリコリド）共重合体を含む。一実施形態では、ポリ（D-ラクチド-co-グリコリド）共重合体は非晶質である。一実施形態では、ポリ（D-ラクチド-co-グリコリド）共重合体は、ラクチド85%とグリコリド15%である。一実施形態では、ポリマーは、ラクチド85%とグリコリド15%とを含む、非晶質ポリ（D-ラクチド-co-グリコリド）共重合体である。一実施形態では、ポリマーは、ポリ（D，L-ラクチド-co-グリコリド）共重合体を含む。一実施形態では、ポリ（D，L-ラクチド-co-グリコリド）共重合体は非晶質である。一実施形態では、ポリ（D，L-ラクチド-co-グリコリド）共重合体は、ラクチド85%とグリコリド15%である。一実施形態では、ポリマーは、ラクチド85%とグリコリド15%を含む、非晶質ポリ（D，L-ラクチド-co-グリコリド）共重合体である。

20

30

【0032】

一実施形態では、ポリマーは、ポリ（D，L-ラクチド）、ポリ（ラクチド-co-グリコリド）、ポリラクチド-co-ポリカプロラクトン、ポリ（L-ラクチド-co-トリメチレンカーボネート）、ポリトリメチレンカーボネートもしくはその共重合体、ポリオルトエステルもしくはその共重合体、ポリ酸無水物もしくはその共重合体、ポリラクチドもしくはその共重合体、ポリグリコリドもしくはその共重合体、ポリカプロラクトンもしくはその共重合体、またはポリイミノカーボネートもしくはその共重合体を含む。

40

【0033】

一実施形態では、PLA系ポリマーのガラス転移温度（ T_g ）は40～65の範囲で選択される。一実施形態では、PLA系ポリマーはポリ（D，L-ラクチド）を含み、ガラス転移温度（ T_g ）は55～62の範囲で選択される。

【0034】

一実施形態では、PLA系ポリマーの結晶融解温度（ T_m ）は155～195の範囲で選択される。一実施形態では、PLA系ポリマーはポリ（D，L-ラクチド）を含み、結晶融解温度（ T_m ）は155～195の範囲で選択される。

【0035】

50

一実施形態では、PLA系ポリマーの数平均分子量 (M_n) は20,000ダルトン (Da) ~ 500,000 Daの範囲で選択される。一実施形態では、PLA系ポリマーの M_n は20,000 Da ~ 60,000 Daの範囲で選択される。一実施形態では、PLA系ポリマーはポリ(D, L-ラクチド)を含み、 M_n は20,000 Da ~ 500,000 Daの範囲で選択される。一実施形態では、PLA系ポリマーはポリ(D, L-ラクチド)を含み、 M_n は20,000 Da ~ 60,000 Daの範囲で選択される。

【0036】

一実施形態では、PLA系ポリマーの重量平均分子量 (M_w) は30,000 Da ~ 1,000,000 Daの範囲で選択される。一実施形態では、PLA系ポリマーはポリ(D, L-ラクチド)を含み、重量平均分子量 (M_w) は30,000 Da ~ 1,000,000 Daの範囲で選択される。本明細書に記載のデバイスおよび方法の一実施形態では、PLA系ポリマーコーティングは、20,000 Da ~ 60,000 Daの範囲で選択される数平均分子量 (M_n) を有するポリ(D, L-ラクチド)を含む。

10

【0037】

ポリマー-薬物コンジュゲート

純粋な化学用語では、コンジュゲート化はポリマーへの薬物の共有結合を示すことができる。この結合は薬物とポリマー末端基との結合であってもよく、またはそれは薬物とポリマー主鎖に沿った官能基との結合であってもよい。他の形態の化学結合も可能である。薬物は、例えば、ポリマーにイオン結合していてもよい。これは通常、薬物およびポリマー上に永久電荷を必要とする。キレート部分を介したキレート化は、多座配位部分との配位結合を使用し得る。ルイス酸または供与結合により薬物がポリマーに強力に会合していてもよい。複数の水素結合が存在する場合、水素結合により薬物とポリマーとの間に強力な相互作用が得られる可能性がある。ポリマーへの薬物の結合 (binding)、会合、コンジュゲート化、または結合 (bonding) の判断基準は次の通りである：

20

【0038】

質量分析法 (MS)、液体クロマトグラフィー-質量分析法 (LC-MS)、核磁気共鳴分光法 (NMR)、および/または屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー (GPC-RI/UV) などの当業者に既知の化学的手段による、分子がコンジュゲートしているという証拠；

【0039】

適切な溶媒に溶解しても、薬物とポリマーが一体のままであるという証拠；および/または

30

【0040】

未反応のこの2種が異なる保持時間を有する場合でも、クロマトグラフィー法でこの2種が共溶出するという証拠。

【0041】

ペンダントのヒドロキシル基を有する薬物、例えば、novolimusは、PLA系ポリマーにコンジュゲートすることができる。下記のスキームに示すように、任意選択的に酸触媒と熱を加えて、この2種をコンジュゲートすることにより、これらの種の間にはエステル結合を生じさせることができる：

40

【化15】



【0042】

novolimusは、例えば、4つのnovolimusヒドロキシル基の1つを介してPLAポリマーのカルボン酸末端基と反応することができる。下記のスキームに示すように、任意選択的に酸触媒と熱を加えて、PLAとnovolimusをコンジュゲートすることにより、これらの種の間にはエステル結合を生じさせることができる：

50

【化 1 6】



【 0 0 4 3 】

上記反応は当業者に既知の方法で実施することができ、ポリマーからの薬物の用量が減少せず、且つ生物学的特性および/または毒性が未知の新種が生成しないほど十分低い薬物-ポリマーコンジュゲートの量に関してPLAポリマーの試験を行うことができる。

【 0 0 4 4 】

薬物-ポリマーコンジュゲートの検出

薬物-ポリマーコンジュゲートの量は、当該技術分野で既知の標準的な方法で測定することができる。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は、質量分析法(MS)、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)、核磁気共鳴分光法(NMR)、および/または、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー(GPC-RI/UV)で測定される。

【 0 0 4 5 】

ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)は、サイズまたは流体力学的体積(hydrodynamic volume)に基づいて分析種を分離する。分離は、カラムに充填される多孔質ビーズの使用により行われる。各カラムで分離できる分子量の範囲は限定されており、従って、充填される細孔径は分離される分析種の分子量範囲により選択される。ポリマーの分離では、細孔径はほぼ、分析される溶液中のポリマー分子のサイズである。試料が広い分子量範囲を有する場合、試料を十分に分離するために幾つかのGPCカラムをタンデムに接続して使用することができる。GPC-RI/UVでは、試料をテトラヒドロフラン(THF)に溶解し、屈折率(RI)検出および紫外(UV)吸収検出を直列に備えるゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)により分析される。

【 0 0 4 6 】

液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)は、液体クロマトグラフィー(高速液体クロマトグラフィーを含む)の物理的分離を質量分析法(MS)の質量分析と組み合わせる。LC-MSは高い感度と選択性を有し、複雑な混合物中にある場合を含む、薬物-ポリマーコンジュゲートを含む化学物質の分離、検出および識別に有用である。

【 0 0 4 7 】

薬物-ポリマーコンジュゲートの量の検出は、質量分析法(MS)、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)、核磁気共鳴分光法(NMR)、および/または屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー(GPC-RI/UV)による薬物-モノマーコンジュゲート、薬物-ダイマーコンジュゲート、および薬物-オリゴマーコンジュゲートの検出を含むことができる。検出される薬物-モノマーコンジュゲート、薬物-ダイマーコンジュゲート、および薬物-オリゴマーコンジュゲートの量で、コーティング中の薬物-ポリマーコンジュゲートの量が分かる可能性がある。例えば、特定の検出方法およびプロトコルでは、コーティング試料から検出される薬物-モノマーコンジュゲート、薬物-ダイマーコンジュゲート、および/または薬物-オリゴマーコンジュゲートの量をコーティング中の薬物-ポリマーコンジュゲートの量に相関させることができる。

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用する場合、「薬物-モノマーコンジュゲート」という用語は、特記しない限り、薬物が本明細書に記載のポリマーのモノマー単位にコンジュゲートしているコンジュゲートを指す。

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用する場合、「薬物-ダイマーコンジュゲート」という用語は、特記しない限り、薬物が本明細書に記載のポリマーの2個のモノマー単位にコンジュゲートしてい

10

20

30

40

50

るコンジュゲートを指す。

【0050】

本明細書で使用する場合、「薬物-オリゴマーコンジュゲート」という用語は、特記しない限り、薬物が本明細書に記載のポリマーの2個以上のモノマー単位にコンジュゲートしているコンジュゲートを指す。一実施形態では、「薬物-オリゴマーコンジュゲート」は、薬物が本明細書に記載のポリマーの2~100個、2~50個、または2~10個のモノマー単位にコンジュゲートしているコンジュゲートを指す。

【0051】

最新の化学分析法、とりわけ質量分析による検出を用いるものは、低い比較的低い検出限界を有する。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量の測定に使用される方法の比較的低い検出限界は0.01%未満である。一実施形態では、比較的低い検出限界は0.02%未満である。一実施形態では、比較的低い検出限界は0.05%未満である。一実施形態では、比較的低い検出限界は0.1%未満である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量の測定に使用される方法は、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量の測定に使用される方法は、屈折率および紫外検出(GPC-RI/UV)を備えるゲル浸透クロマトグラフィーである。

10

【0052】

低レベルの薬物-ポリマーコンジュゲートが望ましい。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は、薬物ポリマー混合物の2重量%以下、好ましくは薬物ポリマー混合物の1重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は、薬物ポリマー混合物の0.50重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は、薬物ポリマー混合物の0.40重量%以下である。好ましい実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は、薬物ポリマー混合物の0.35重量%以下である。より好ましい実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は、薬物ポリマー混合物の0.30重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は、薬物ポリマー混合物の0.29重量%以下である。

20

【0053】

一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.01重量%超、且つ1重量%以下または2重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.01重量%超、且つ0.50重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.01重量%超、且つ0.40重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.01重量%超、且つ0.35重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.01重量%超、且つ0.30重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.01重量%超、且つ0.29重量%以下である。

30

【0054】

一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.02重量%超、且つ1重量%以下または2重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.02重量%超、且つ0.50重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.02重量%超、且つ0.40重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.02重量%超、且つ0.35重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.02重量%超、且つ0.30重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.02重量%超、且つ0.29重量%以下である。

40

【0055】

一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.05重量%超、且つ1重量%以下または2重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.05重量%超、且つ0.50重量%以下である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は0.05重量%超、且つ0.40重量%以下である。一実施形態で

50

は、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は 0.05 重量% 超、且つ 0.35 重量% 以下である。一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は 0.05 重量% 超、且つ 0.30 重量% 以下である。一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は 0.05 重量% 超、且つ 0.29 重量% 以下である。

【0056】

一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は 0.1 重量% 超、且つ 1 重量% 以下または 2 重量% 以下である。一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は 0.1 重量% 超、且つ 0.50 重量% 以下である。一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は 0.1 重量% 超、且つ 0.40 重量% 以下である。一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は 0.1 重量% 超、且つ 0.35 重量% 以下である。一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は 0.1 重量% 超、且つ 0.30 重量% 以下である。一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は 0.1 重量% 超、且つ 0.29 重量% 以下である。

10

【0057】

埋め込み型デバイス

本明細書に記載の全ての実施形態は、埋め込み型医療用デバイス、とりわけ、使用時に荷重支持部分を有するまたは使用中に変形を受ける部分を有するものに適用可能である。特に、全ての実施形態は、自己拡張型ステント、バルーン拡張型ステント、およびステントグラフトなどの管状の埋め込み型医療用デバイスに適用可能である。このようなステントは、ポリマー、金属、またはポリマーと金属との組合せを含む材料から製造された足場本体を有してもよい。ポリマー材料と金属材料は、生体吸収性および/または生体安定性であってもよい。好ましくは、ステントまたは足場が数週間後、数か月後、または数年後に生体吸収されるように、材料は生体吸収性である。ポリマーは、本明細書に記載の P L A 系ポリマー、本明細書に記載の P L A 系ポリマーの組合せ、または本明細書に記載の P L A 系ポリマーと他の材料および/またはポリマーとの組合せを含むことができる。

20

【0058】

ステントまたは足場は、複数の環状ストラットおよび連結ストラットで構成される管状足場構造を含むことができる。環およびストラットはポリマー製であってもよく、例えば、環およびストラットは本明細書に記載の 1 種または複数種の P L A 系ポリマーを含んでもよい。環状ストラットは、円筒軸の周囲に配置された複数の円筒状の環を形成する。環は連結ストラットにより接続されている。連結もポリマーを含んでもよいまたはポリマーから本質的になってもよい。例えば、連結は、本明細書に記載の 1 種または複数種の P L A 系ポリマーを含んでもよいまたはそれから本質的になってもよい。足場は略管状の本体を画定する開放した骨組またはパターンストラットと連結とを含み、本体中に環とストラットとにより画定された間隙を有する。ステント本体に対応する足場は、カット前は管壁中に間隙を有していなくてもよい薄肉の管にパターンをレーザーカットすることにより、中空の円筒管からこの開放した骨組のストラットおよび連結に形成されてもよい。足場は、コーティングされた構造を指すこともあれば、コーティングされていない構造を指すこともある。

30

【0059】

図 1 は、一定のパターンまたは網状構造の相互接続構造部材 105 を含む例示的な足場 100 の図を示す。図 1 は、連結部材 110 により接続された円筒状の環 107 を含む多くのステントパターンに典型的な特徴を示す。円筒状の環は、足場にかかる内向きの力に応答して半径方向の力を提供するという点で荷重を支持する。連結部材は、一般に円筒状の環を一体に保持する機能を果たす。例示的な足場は、米国特許出願公開第 2008/0275537 号、米国特許出願公開第 2011/0190872 号、および米国特許出願公開第 2011/0190871 号に開示されている。

40

【0060】

ステントまたは足場は、幾つかの実施形態では、製造時または動脈内に埋め込まれたとき、長さが 8 ~ 18 mm、18 ~ 36 mm、36 ~ 40 mm、または 40 ~ 200 mm で

50

あってもよい。足場の寸法は、足場をコーティングした後、または縮径直前（縮径前）のカット時の状態に対応し得る。例示的な長さは、8 mm、12 mm、14 mm、18 mm、24 mm、28、および48 mmを含む。足場は、縮径前の、または製造時の直径が1 ~ 2 mm、2 ~ 3 mm、2.5 ~ 3.5 mm、3 ~ 4 mm、3 ~ 5 mm、5 ~ 10 mm、6 ~ 8 mm、またはこれらの端点の間およびこれらの端点を含む任意の値であってもよい。直径は足場の内径を指すこともあれば、外径を指すこともある。例示的な直径としては、2.5 mm、3.0 mm、3.25 mm、3.5 mm、4 mm、5 mm、または6 mmが挙げられる。足場のストラットは、半径方向の壁厚および/または幅が150ミクロン（マイクロメートル）、約75 ~ 100ミクロン、約100 ~ 150ミクロン、150 ~ 200ミクロン、200 ~ 250ミクロン、250 ~ 300ミクロン、300 ~ 350ミクロン、350 ~ 400ミクロン、または400ミクロン超であってもよい。

10

20

30

40

50

【0061】

足場は、直径0.8 ~ 1 mm、1 ~ 1.2 mm、1.2 ~ 1.4 mm、1.4 ~ 1.6 mm、1.6 ~ 1.8 mm、および1.8 ~ 2.2 mm、1 mm、1.2 mm、1.3 mm、1.4 mm、1.6 mm、1.8 mm、または2 mmの縮径した外形または直径を有するノンコンプライアントまたはセミコンプライアントのバルーンにより展開されるように構成されてもよい。例示的なバルーンサイズとしては、2.5 mm、3 mm、3.5 mm、4 mm、5.5 mm、5 mm、5.5 mm、6 mm、6.5 mm、7 mm、および8 mmが挙げられ、ここでバルーンサイズはバルーンの公称膨張径を指す。足場は、直径2.5 mm ~ 3 mm、3 mm ~ 3.5 mm、3.5 mm ~ 4 mm、4 mm ~ 10 mm、7 ~ 9 mm、またはこれらの端点の間およびこれらの端点を含む任意の値に展開されてもよい。特定の実施形態では、足場は縮径した直径で、収縮したカテーテルバルーン上に、それと接触して提供される。

【0062】

ステントまたは足場の製造は、中空の薄肉円筒管を形成する工程を含むことができる。管は最初、その壁に間隙または穴を有していなくてもよい。足場またはパターン化された構造は管をレーザーカットすることにより形成されてもよい。予めカットされた管は、押し出し、射出成形、浸漬、またはスプレーすることにより形成することができる。

【0063】

コーティングは、溶媒（例えば、有機溶媒）中でコーティングポリマー（例えば、PLA系ポリマー）および薬物（例えば、大環状薬物）を混合し、その溶液を足場の表面に塗布することにより、足場上に形成することができる。塗布は、スプレー、浸漬、インクジェット印刷、または足場をその溶液中で回転させる（rolling）ことにより行うことができる。コーティングは、スプレーまたは浸漬工程の後、例えば、加熱して蒸発させることにより残留溶媒を全部または大部分除去する工程により、一連の層として形成されてもよい。その後、所望のコーティング膜厚が達成されるまでこれらの工程を繰り返してもよい。

【0064】

製造プロセスまたは製造規格は、ポリマーにコンジュゲートした薬物の量が制御されるように、設定、調整、選択および/または決定することができる。特定の実施形態では、設定、調整、および/または決定される製造プロセスは、スプレー工程、浸漬工程、アニール工程、乾燥工程、溶媒選択工程、加熱工程、滅菌工程、縮径工程、および包装工程の1つまたは組合せを含む。一実施形態では、製造プロセスまたは製造規格は、液体クロマトグラフィー - 質量分析法（LC-MS）により測定した場合、ポリマーにコンジュゲートした薬物の量が0.35%以下（ポリマー重量に対する薬物重量）となるように、設定、調整、選択、および決定される。例えば、当業者は、通常の実験の一部として、デバイスからの薬物の用量が減少せず、且つ生物学的特性および/または毒性が未知の新種が生成しないように、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量が十分低くなるように温度や湿度などのパラメータを調整することができる。

【0065】

特定の実施形態では、溶媒は有機溶媒である。特定の実施形態では、溶媒は、クロロホルム、アセトン、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコールメチルエーテル、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン、デカリン、酢酸エチル、酢酸ブチル、シクロヘキサノン、シクロヘキサノール、1,4-ジオキサン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、ブタノール、ジアセトンアルコール、ベンジルアルコール、2-ブタノン、ジオキサン、塩化メチレン、四塩化炭素、テトラクロロエチレン、テトラクロロエタン、クロロベンゼン、1,1,1-トリクロロエタン、ホルムアミド、ヘキサフルオロイソプロパノール、1,1,1-トリフルオロエタノール、ヘキサメチルホスホルアミド、およびこれらの組合せから選択される有機溶媒である。

10

【0066】

次いで、コーティングされた足場を送達バルーン上で縮径してもよい。次いで、縮径された足場を包装した後、電子線（Eビーム）照射または他の形態の滅菌で滅菌してもよい。照射量の範囲は、20～30kGy、25～35kGy、または25～30kGyであってもよい。

【0067】

さらに、足場の製造は、足場本体の強度、および足場の半径方向の強度も増大する処理を含むこともできる。この処理で足場ポリマーの結晶性を増加させ、それにより足場の強度および半径方向の強度を増大させてもよい。別の実施形態では、この処理は、足場の強度および半径方向の強度を増大させる足場ポリマーの配列を増加させてもよい。この処理は、レーザーカット前、レーザーカット後、またはその両方に行うことができる。

20

【0068】

この処理は、結晶性を所望のレベルに増加させるのに十分な温度で十分な時間、予めカットされた管および/または足場をアニールする工程を含むことができる。温度は、足場ポリマーのガラス転移温度（T_g）と足場ポリマーの融解温度（T_m）との間であってもよい。

【0069】

追加で、または代替として、管の半径方向の強度を増加させるために、この処理は予めカットされた管を半径方向に変形させる工程を含むことができる。次いで、半径方向に拡張された管をレーザーカットして足場を形成してもよい。半径方向に拡張すると、結晶性の増加と、円周方向でのポリマー鎖の配列の誘起の両方により半径方向の強度が増大する。半径方向に拡張するプロセスは、吹込み成形などのプロセスにより行うことができる。吹込み成形では、予めカットされた管を金型内に配置し、T_gとT_mとの間の温度に加熱し、管内の圧力を増大することにより拡張することができる。

30

【0070】

この処理を行う前の予めカットされた管の結晶性は、5%未満、1～5%、5～10%、10%未満、10～15%、15～30%、または30%未満であってもよい。一実施形態では、結晶性は10～25%であってもよい。処理された管、カットされた足場、縮径された足場、滅菌された足場の結晶性は、20～30%、20～25%、30～40%、40～45%、45～50%、または50%超であってもよい。

40

【0071】

所期の展開径は、足場を拡張するように構成されているカテーテルバルーンの公称展開径に対応し得るが、これに限定されるものではない。デバイス足場は、所期の展開径未満の管からレーザーカットされたもの（即ち、予めカットされた管）であってもよい。この場合、予めカットされた管の直径は、所期の展開径の0.2～1倍、または端点の間および端点を含む任意の値であってもよい。

【0072】

足場は、所期の展開径より大きい管からレーザーカットされたもの（即ち、予めカットされた管）であってもよい。この場合、予めカットされた管の直径は、所期の展開径の1

50

～ 1.5、または端点の間のおよび端点を含む任意の値であってもよい。

【0073】

薬物放出速度は、薬物とポリマーコーティング材料の比を調整することにより制御されてもよい。薬物は、埋込後1～2週間、1カ月以下、または3カ月以下の期間にわたり、コーティングから放出されてもよい。一実施形態では、薬物は、3カ月超の期間にわたりコーティングから放出される。デバイス本体上のコーティング膜厚または平均膜厚は、4ミクロン、3ミクロン、または2.5ミクロン未満であってもよい。幾つかの実施形態では、デバイス本体上のコーティング膜厚または平均膜厚は、1～20ミクロン、1～2ミクロン、2～3ミクロン、2～2.9ミクロン、2～2.5ミクロン、1～3ミクロン、2～5ミクロン、3～5ミクロン、5～10ミクロン、または10～20ミクロンであつてもよい。コーティングは、足場基材の表面の一部または表面全体にわたつてもよい。幾つかの実施形態では、デバイスの本体は薬物放出コーティングを含み、コーティングから本体への薬物の偶発的な移行を除き、本体は薬物を含まない。

10

【0074】

幾つかの実施形態では、コーティングは、足場への薬物コーティングの接着を向上させるために、足場本体または構造と薬物送達コーティング層との間にプライマー層を含んでもよい。あるいは、コーティングは、プライマー層を有しておらず、薬物送達コーティング層だけを有してもよい。

【0075】

実施形態はまた、金属ステントまたは足場上のコーティングも含む。金属製の足場は生体腐食性であっても、または非生体腐食性であってもよい。例示的な金属としては、コバルトクロム、ステンレス鋼、またはニッケルチタン合金が挙げられる。金属ステントのストラットの厚さまたは幅は70～100ミクロン、75～85ミクロン、78ミクロン、80ミクロン、または81ミクロンであってもよい。

20

【0076】

生体再吸収性、生分解性、生体吸収性、および生体腐食性という用語は、互換的に使用され、血液などの体液に曝露されると分解および/または腐食され得、身体により徐々に再吸収、吸収、および/または排除され得るポリマーを指す。ポリマーの分解および吸収過程は、例えば、加水分解および代謝過程によって起こり得る。

【0077】

「ガラス転移温度」、 T_g は、周囲圧力でポリマーの非晶質ドメインが脆性のガラス質状態から固体の変形可能な状態または延性状態に変化する温度である。換言すれば、 T_g は、ポリマー鎖中のセグメントの運動が開始する温度に対応する。非晶質ポリマーまたは半結晶性ポリマーの温度を上昇させると、温度が上昇して分子運動が増加するにつれ、ポリマーの膨張係数と熱容量の両方が増加する。温度が上昇するにつれ、熱容量が増加する。熱容量の増加は、運動による放熱の増加に対応する。所与のポリマーの T_g は加熱速度に依存し、ポリマーの熱履歴およびその結晶化度の影響を受ける可能性がある。さらに、ポリマーの化学構造は、移動度に影響を及ぼすことによりガラス転移に大きな影響を及ぼす。

30

【0078】

T_g は、ガラス転移が起こる温度範囲のほぼ中間点として決定することができる。ASTM規格D883-90を参照されたい。最も頻繁に使用される T_g の定義は、示差走査熱量測定(DSC)における加熱時のエネルギー放出を使用する。本明細書で使用する場合、 T_g は、20 /分の加熱速度での示差走査熱量測定(DSC)により測定した場合のガラス転移温度を指す。

40

【0079】

「融解温度」(T_m)は、物質が固体状態から液体状態に変化する温度である。ポリマーでは、 T_m は、半結晶相が融解して非晶質状態になるピーク温度である。このような融解プロセスは、通常、比較的狭い範囲(< 20)内で起こり、従って、 T_m を単一の値として報告することが許容される。

50

【 0 0 8 0 】

薬物 - P L A ポリマーコンジュゲートを含む埋め込み型デバイス

一態様では、デバイス本体とデバイス本体上のコーティングとを含む埋め込み型デバイス、例えば、ステントまたは生体吸収性足場を本明細書で提供し、コーティングはポリ(D, L - ラクチド) (P D L L A) ポリマーと、ポリマーにコンジュゲートした薬物とを含み、ポリマーにコンジュゲートした薬物の量は、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (L C - M S) により測定した場合、0 . 3 5 % 以下 (ポリマー重量に対する薬物重量) である。一実施形態では、薬物は、biolimus、merilimus、myolimus、novolimus、パクリタキセル、ピメクロリムス、1 6 - ペント - 2 - イニルオキシ - 3 2 (S) - ジヒドロラパマイシン、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、またはゾタロリムスである。一実施形態では、薬物は novolimus である。

10

【 0 0 8 1 】

一態様では、デバイス本体とデバイス本体上のコーティングとを含む埋め込み型デバイス、例えば、ステントまたは生体吸収性足場を本明細書で提供し、コーティングは、ラクチド系ポリマーまたは乳酸系ポリマーを含むポリマーと、ラクチド系ポリマーまたは乳酸系ポリマーにコンジュゲートした薬物とを含み、ポリマーにコンジュゲートした薬物の量は 0 . 3 5 % 以下 (ポリマー重量に対する薬物重量) である。一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (L C - M S) により測定した場合の量である。一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー (G P C - R I / U V) により測定した場合の量である。一実施形態では、薬物は novolimus である。

20

【 0 0 8 2 】

別の実施形態では、デバイス本体とデバイス本体上のコーティングとを含む埋め込み型デバイス、例えば、ステントまたは生体吸収性足場を本明細書で提供し、コーティングは、ラクチド、ラクチド単位、乳酸、または乳酸単位を含むポリマーと、ラクチド、ラクチド単位、乳酸、または乳酸単位にコンジュゲートした薬物とを含み、ポリマーにコンジュゲートした薬物の量は、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (L C - M S) により測定した場合、0 . 3 5 % 以下 (ポリマー重量に対する薬物重量) である。一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー (G P C - R I / U V) により測定した場合の量である。一実施形態では、薬物は novolimus である。

30

【 0 0 8 3 】

一態様では、デバイス本体とデバイス本体上のコーティングとを含む埋め込み型デバイス、例えば、ステントまたは生体吸収性足場の製造方法を本明細書で提供し、コーティングはポリ(D, L - ラクチド) (P D L L A) ポリマーとポリマーにコンジュゲートした薬物とを含み、製造プロセスまたは製造規格は、ポリマーにコンジュゲートした薬物の量が 0 . 3 5 % 以下 (ポリマー重量に対する薬物重量) となるように、設定、調整、選択、および / または決定される。一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (L C - M S) により測定した場合の量である。一実施形態では、薬物 - ポリマーコンジュゲートの量は、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー (G P C - R I / U V) により測定した場合の量である。特定の実施形態では、設定、調整、および / または決定される製造プロセスは、スプレー工程、

40

50

浸漬工程、アニール工程、乾燥工程、溶媒選択工程、加熱工程、滅菌工程、縮径工程、および/または包装工程の1つまたは組合せを含む。一実施形態では、薬物はbiolimus、merilimus、myolimus、novolimus、パクリタキセル、ピメクロリムス、16-ペント-2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパマイシン、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムスまたはゾタロリムスである。一実施形態では、薬物はノボリムスである。一実施形態では、薬物はノボリムスである。

【0084】

一態様では、デバイス本体とデバイス本体上のコーティングとを含む埋め込み型デバイス、例えば、ステントまたは生体吸収性足場の製造方法を本明細書で提供し、コーティングはラクチド系ポリマーまたは乳酸系ポリマーとポリマーにコンジュゲートした薬物とを含み、製造プロセスまたは製造規格は、ポリマーにコンジュゲートした薬物の量が0.35%以下(ポリマー重量に対する薬物重量)となるように、設定、調整、選択、および/または決定される。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合の量である。一実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートの量は、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー(GPC-RI/UV)により測定した場合の量である。一実施形態では、薬物はbiolimus、merilimus、myolimus、novolimus、パクリタキセル、ピメクロリムス、16-ペント-2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパマイシン、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、またはゾタロリムスである。一実施形態では、薬物はノボリムスである。一実施形態では、薬物はノボリムスである。

10

20

【0085】

特定の実施形態では、ポリマーにコンジュゲートした薬物の量は、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.35%以下(ポリマー重量に対する薬物重量)である。特定の実施形態では、ポリマーにコンジュゲートした薬物の量は、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー(GPC-RI/UV)により測定した場合、0.1%以下(ポリマー重量に対する薬物重量)である。一実施形態では、薬物はbiolimus、merilimus、myolimus、novolimus、パクリタキセル、ピメクロリムス、16-ペント-2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパマイシン、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、またはゾタロリムスである。一実施形態では、薬物はノボリムスである。一実施形態では、薬物はノボリムスである。

30

【0086】

本明細書に記載の実施形態では、コーティングが含む薬物の大部分は、ポリマーにコンジュゲートしていない。一実施形態では、コンジュゲートしていない薬物は、ポリマーと共にブレンド、混合、または分配(disbursed)されている。一実施形態では、コンジュゲートしていない薬物は、微粒子としてポリマーと共にブレンド、混合、または分配されている。一実施形態では、コンジュゲートしていない薬物は、ポリマーリッチ相に分散された薬物リッチドメインとして存在する。一実施形態では、コンジュゲートしていない薬物は、ポリマー全体に完全にブレンド、混合、または分配されている。一実施形態では、薬物はbiolimus、merilimus、myolimus、novolimus、パクリタキセル、ピメクロリムス、16-ペント-2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパマイシン、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、またはゾタロリムスである。一実施形態では、薬物はノボリムスである。一実施形態では、薬物はノボリムスである。

40

【0087】

特定の実施形態では、デバイス本体自体は、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)を含む。特定の実施形態では、デバイス本体は、構成単位の重量対重量(wt/wt)比が約96/4のポリ(D,L-ラクチド)(PDLLA)を含む。デバイス本体は、PLLA系ポリマー製であってもよい。デバイス本体はPLLA系ポリマー製であってもよい。デバイス本体自体は、ラクチド単位または乳酸単位を有するポリマーから製造されてもよい。幾つかの実施形態では、本明細書に記載の埋め込み型デバイス(例えば、PLLA系ステントもしくは生体吸収性足場、PLLA系ステントもしくは生体吸収性足場、またはラクチド

50

／乳酸系ステントもしくは生体吸収性足場）は、デバイス送達の4カ月後～3年後、好ましくはデバイス送達の5カ月後～2年後の時間枠内で生体腐食するように設計されている。一実施形態では、薬物はbiolimus、merilimus、myolimus、novolimus、バクリタキセル、ピメクロリムス、16-ペンタ-2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパマイシン、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、またはゾタロリムスである。一実施形態では、薬物はノボリムスである。一実施形態では、薬物はノボリムスである。

【0088】

特定の実施形態では、薬物は、エステル結合を介してポリマーにコンジュゲートしている。一実施形態では、薬物はbiolimus、merilimus、myolimus、novolimus、バクリタキセル、ピメクロリムス、16-ペンタ-2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパマイシン、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、またはゾタロリムスである。一実施形態では、薬物はノボリムスである。一実施形態では、薬物はノボリムスである。

10

【0089】

特定の実施形態では、薬物-ポリマーコンジュゲートは完成品中に存在する。本明細書で使用する場合、「完成品」は、滅菌後、例えば、線滅菌後、電子線滅菌によるまたは電子線滅菌後の、本明細書に記載の埋め込み型デバイスまたは足場を含む。「完成品」という用語はまた、滅菌および包装された、本明細書に記載の埋め込み型デバイスまたは足場も含む。「完成品」という用語はまた、滅菌され、患者に挿入された、本明細書に記載の埋め込み型デバイスまたは足場も含む。

20

【0090】

一態様では、本明細書に記載のデバイスを哺乳動物に送達する工程を含む、哺乳動物の再狭窄、不安定プラーク、または血管症状の治療方法を本明細書で提供する。特定の実施形態では、デバイスは、送達の5カ月後～2年後のいずれかの時点で吸収されて消失する。

【実施例】

【0091】

実施例

大環状薬物-PLAポリマーコンジュゲートを含む埋め込み型デバイスは、以下の予測的実施例に記載のように製造および試験される。

30

【0092】

埋め込み型デバイス

生体再吸収性ポリマーで構成された足場は、その融点より高温でポリマーを操作して管を形成した後、レーザーを用いて足場パターンを機械加工することにより製造される。足場パターン自体は、連結により接合された一連の波形の環で構成された多重連結である。

【0093】

ポリマー

純粋なポリ(L-ラクチド)、ポリ(L-ラクチド-co-D, L-ラクチド)、またはポリ(L-ラクチド-co-ε-カプロラクトン)などのPLA系ポリマーを足場に使用する。D, L-ラクチドまたはε-カプロラクトンが存在する場合、好ましい量は1～10%(w/w)である。また、固有粘度2.0～5.0 dL/gmのポリ(L-ラクチド)ポリマーを使用することもできる。100～175ミクロンの範囲のストラット厚さおよびストラット幅で冠動脈用足場を製造する。

40

【0094】

コーティング層

生体再吸収性ポリマーと大環状薬物とで構成されるコーティングを足場上に配置する。生体再吸収性ポリマーは、ポリ(L-ラクチド)、ポリ(D, L-ラクチド)、ポリ(D, L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(ラクチド-co-ε-カプロラクトン)、ポリ(D, L-ラクチド-co-ε-カプロラクトン)、ポリ(グリコリド-co-ε-カプロラクト

50

ン)、またはポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)であってもよい。薬物放出を促進するために、コーティング中のポリマーの結晶化度が25%未満であることが好ましい。コーティング中のポリマーの数平均分子量(M_n)が20,000Da~60,000Daであることも好ましい。コーティングは、ストラット表面全部を被覆するコンフォーマルコーティングであってもよく、または、それは主として、ストラット側壁の一部だけを被覆する血管壁側(abluminal)コーティングであってもよい。例えば、大環状薬物をポリ(D,L-ラクチド)と組み合わせて、コンフォーマル方式で足場上に薬物用量密度50~150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (足場表面積)でスプレーコートする。好ましい実施形態では、薬物はnovolimusである。

【0095】

コーティング中のコンジュゲートの量

足場を送達カテーテルに取り付けることによりデバイスを組み立てた後、それを包装し、電子線照射または線により最後に滅菌する。好ましい実施形態は、15~35kGyの線量で放射線滅菌を使用する。完成したデバイスでは、存在する薬物-ポリマーコンジュゲートの量は、LC-MSにより測定した場合、0.35%(w/w)未満である。

【0096】

コーティング中のnovolimusの量

novolimusに関して、好ましい用量範囲は2~8 $\mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント長さ)であり、3~7 $\mu\text{g}/\text{mm}$ が最も好ましく、4~6 $\mu\text{g}/\text{mm}$ がとりわけ好ましい。有用な薬物:ポリマー比は、薬物の放出制御を可能にする比である。薬物:ポリマー比が低過ぎると、薬物は捕捉され、実質的なポリマー分解が起こるまで放出されなくなる。薬物:ポリマー比が高過ぎると、急激な薬物放出が起こる。好ましい薬物:ポリマー比の範囲は、重量で1:2~2:1である。好ましいnovolimus対ポリ(D,L-ラクチド)比は重量で1:1である。

【0097】

コーティング中のコンジュゲートの量の検出

足場試料をアセトニトリルで抽出し、LC-MSシステムを用いてnovolimusおよび関連する種を分析する。LC-MS分析は、エレクトロスプレーイオン(ESI)源を有するTSQ Quantum Discovery質量分析装置をタンデムに接続したThermo Surveyor HPLCを用いて行う。クロマトグラフィーによる分離は、逆相HPLCカラム(Hypersil-Keystone BDS, C18, 5 μm , 250 x 3.0 mm)で、0.005mMアジ化ナトリウムを含むリン酸二水素カリウム(2mM)とアセトニトリルとの勾配移動相を用いて達成される。流速は1.1mL/分で、カラム温度50、試料温度5、および注入量40 μL である。UV検出器を277nmに設定し、分離の監視に使用する。次いで、HPLC溶離液を質量分析装置に導入して質量を検出する。ESIを正イオン化モードで操作し、質量対電荷比(m/z)400~1,400amuを走査するように質量分析装置を設定する。novolimusは、アンモニウム付加体を有する1価の電荷を帯びたイオンとして検出される。乳酸にコンジュゲートしたnovolimus、乳酸ダイマーにコンジュゲートしたnovolimus、およびPLAオリゴマーにコンジュゲートしたnovolimusを、予測される質量対電荷(m/z)比で検出する。

【0098】

以下は、本明細書に記載の薬物送達デバイスの非限定的な実施形態である。

実施形態1. 足場本体と、足場本体上のコーティングとを含む生体吸収性足場であって、コーティングがポリ(D,L-ラクチド)ポリマーと、ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusとを含み、ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.35%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である、生体吸収性足場。

実施形態2. ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により測定した場合、0.30%以下(ポリマー重量に対するnovolimus重量)である、実施形態1に記載の生体吸収性足場。

10

20

30

40

50

実施形態 3 . ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー (G P C - R I / U V) により測定した場合、0 . 1 % 以下 (ポリマー重量に対するnovolimus重量) である、実施形態 1 または 2 に記載の生体吸収性足場。

実施形態 4 . コーティングが、ポリマーにコンジュゲートしていないnovolimusを含む、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の生体吸収性足場。

実施形態 5 . 足場本体が P L A 系ポリマーを含む、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の生体吸収性足場。

実施形態 6 . 足場本体がポリ (L - ラクチド) (P L L A) を含む、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の生体吸収性足場。

実施形態 7 . 足場本体がポリ (L - ラクチド - c o - カプロラクトン) を含む、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の生体吸収性足場。

実施形態 8 . 足場本体がポリ (D , L - ラクチド) (P D L L A) を含む、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の生体吸収性足場。

実施形態 9 . novolimus がエステル結合を介してポリマーにコンジュゲートしている、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の生体吸収性足場。

実施形態 10 . 足場本体と、足場本体上のコーティングとを含む生体吸収性足場であって、コーティングが、ラクチド系ポリマーまたは乳酸系ポリマーを含むポリマーと、ラクチド系ポリマーまたは乳酸系ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusとを含み、ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (L C - M S) により測定した場合、0 . 3 5 % 以下 (ポリマー重量に対するnovolimus重量) である、生体吸収性足場。

実施形態 11 . ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (L C - M S) により測定した場合、0 . 3 0 % 以下 (ポリマー重量に対するnovolimus重量) である、実施形態 10 に記載の生体吸収性足場。

実施形態 12 . ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー (G P C - R I / U V) により測定した場合、0 . 1 % 以下 (ポリマー重量に対するnovolimus重量) である、実施形態 10 または 11 に記載の生体吸収性足場。

実施形態 13 . ポリマーが L - ラクチドまたは D - ラクチドを含む、実施形態 10 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の生体吸収性足場。

実施形態 14 . 足場本体が P L A 系ポリマーを含む、実施形態 10 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の生体吸収性足場。

実施形態 15 . 足場本体が P L L A を含む、実施形態 10 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の生体吸収性足場。

実施形態 16 . 足場本体がポリ (L - ラクチド - c o - カプロラクトン) を含む、実施形態 10 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の生体吸収性足場。

実施形態 17 . 足場本体が P D L L A を含む、実施形態 10 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の生体吸収性足場。

実施形態 18 . novolimus がエステル結合を介してポリマーにコンジュゲートしている、実施形態 10 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の生体吸収性足場。

実施形態 19 . デバイス本体とデバイス本体上のコーティングとを含む埋め込み型デバイスであって、コーティングが、ラクチド、ラクチド単位、乳酸、または乳酸単位を含むポリマーと、ラクチド、ラクチド単位、乳酸、または乳酸単位にコンジュゲートしたnovolimusとを含み、ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (L C - M S) により測定した場合、0 . 3 5 % 以下 (ポリマー重量に対するnovolimus重量) である、埋め込み型デバイス。

実施形態 20 . ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (L C - M S) により測定した場合、0 . 3 0 % 以下 (ポリマー重量に対するnovolimus重量) である、実施形態 19 に記載の埋め込み型デバイス。

10

20

30

40

50

実施形態 21 . ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー (G P C - R I / U V) により測定した場合、0 . 1 % 以下 (ポリマー重量に対するnovolimus重量) である、実施形態 19 または 20 に記載の埋め込み型デバイス。

実施形態 22 . ポリマーが L - ラクチドまたは D - ラクチドを含む、実施形態 19 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の埋め込み型デバイス。

実施形態 23 . 足場本体が P L A 系ポリマーを含む、実施形態 19 ~ 22 のいずれか 1 つに記載の埋め込み型デバイス。

実施形態 24 . 足場本体が P L L A を含む、実施形態 19 ~ 22 のいずれか 1 つに記載の埋め込み型デバイス。

実施形態 25 . 足場本体が P D L L A を含む、実施形態 19 ~ 22 のいずれか 1 つに記載の埋め込み型デバイス。

実施形態 26 . 足場本体がポリ (L - ラクチド - c o - カプロラクトン) を含む、実施形態 19 ~ 22 のいずれか 1 つに記載の埋め込み型デバイス。

実施形態 27 . novolimus がエステル結合を介してポリマーにコンジュゲートしている、実施形態 19 ~ 26 のいずれか 1 つに記載の埋め込み型デバイス。

実施形態 28 . コーティングが、ポリ (L - ラクチド)、ポリ (D - ラクチド)、ポリ (D , L - ラクチド)、ポリ (L - ラクチド - c o - D , L - ラクチド)、ポリ (L - ラクチド - c o - グリコリド)、ポリ (D , L - ラクチド - c o - グリコリド)、ポリ (L - ラクチド - c o - カプロラクトン)、ポリ (D , L - ラクチド - c o - カプロラクトン)、メソラクチドから製造されるポリ (D , L - ラクチド)、L - ラクチドと D - ラクチドとのラセミ混合物の重合により製造されるポリ (D , L - ラクチド)、およびこれらの組合せからなる群から選択されるポリマーを含む、実施形態 19 ~ 27 のいずれか 1 つに記載の埋め込み型デバイス。

実施形態 29 . コーティングが、20 , 000 D a ~ 60 , 000 D a の範囲で選択される数平均分子量を有するポリマーを含む、実施形態 19 ~ 28 のいずれか 1 つに記載の埋め込み型デバイス。

実施形態 30 . 足場本体と足場本体上のコーティングとを形成する工程を含む生体吸収性足場の製造方法であって、コーティングがポリ (D , L - ラクチド) ポリマーと、ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusとを含み、ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (L C - M S) により測定した場合、0 . 35 % 以下 (ポリマー重量に対するnovolimus重量) となるように、製造プロセスまたは製造規格を設定、調整、選択および / または決定する方法。

実施形態 31 . ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (L C - M S) により測定した場合、0 . 30 % 以下 (ポリマー重量に対するnovolimus重量) である、実施形態 30 の方法。

実施形態 32 . ポリマーにコンジュゲートしたnovolimusの量が、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー (G P C - R I / U V) により測定した場合、0 . 1 % 以下 (ポリマー重量に対するnovolimus重量) である、実施形態 30 または 31 の方法。

実施形態 33 . コーティングが、ポリマーにコンジュゲートしていないnovolimusを含む、実施形態 30 ~ 32 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 34 . 足場本体が P L A 系ポリマーを含む、実施形態 30 ~ 33 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 35 . 足場本体が P L L A を含む、実施形態 30 ~ 33 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 36 . 足場本体が P D L L A を含む、実施形態 30 ~ 33 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 37 . 足場本体がポリ (L - ラクチド - c o - カプロラクトン) を含む、実施形態 30 ~ 33 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

実施形態 38 . コーティングが、20,000 Da ~ 60,000 Da の範囲で選択される数平均分子量を有するポリマーを含む、実施形態 30 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 39 . novolimus がエステル結合を介してポリマーにコンジュゲートしている、実施形態 30 ~ 38 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 40 . 設定、調整、選択および / または決定される製造プロセスまたは製造規格が、溶媒選択、薬物およびポリマー溶解パラメータ、スプレーパラメータ、浸漬パラメータ、インクジェット印刷パラメータ、アニールパラメータ、乾燥パラメータ、加熱パラメータ、縮径パラメータ、滅菌パラメータ、包装、温度、および / または湿度の 1 つまたは組合せを含む、実施形態 30 ~ 39 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 41 . 足場本体と足場本体上のコーティングとを形成する工程を含む生体吸収性足場の製造方法であって、コーティングがラクチド系ポリマーまたは乳酸系ポリマーと、ポリマーにコンジュゲートした novolimus とを含み、ポリマーにコンジュゲートした novolimus の量が 0.35 % 以下 (ポリマー重量に対する novolimus 重量) となるように、製造プロセスまたは製造規格を設定、調整、選択および / または決定する方法。

実施形態 42 . ポリマーにコンジュゲートした novolimus の量が、液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (LC-MS) により測定した場合、0.30 % 以下 (ポリマー重量に対する novolimus 重量) である、実施形態 41 に記載の方法。

実施形態 43 . ポリマーにコンジュゲートした novolimus の量が、屈折率および紫外検出を備えるゲル浸透クロマトグラフィー (GPC-RI/UV) により測定した場合、0.1 % 以下 (ポリマー重量に対する novolimus 重量) である、実施形態 41 ~ 42 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 44 . コーティングが、ポリマーにコンジュゲートしていない novolimus を含む、実施形態 41 ~ 43 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 45 . ポリマーが L-ラクチドまたは D-ラクチドを含む、実施形態 41 ~ 44 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 46 . 足場本体が PLA 系ポリマーを含む、実施形態 41 ~ 45 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 47 . 足場本体が PLLA を含む、実施形態 41 ~ 45 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 48 . 足場本体が PDLA を含む、実施形態 41 ~ 45 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 49 . 足場本体がポリ (L-ラクチド-co-カプロラクトン) を含む、実施形態 41 ~ 45 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 50 . コーティングが、ポリ (L-ラクチド)、ポリ (D-ラクチド)、ポリ (D,L-ラクチド)、ポリ (L-ラクチド-co-D,L-ラクチド)、ポリ (L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリ (D,L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリ (L-ラクチド-co-カプロラクトン)、ポリ (D,L-ラクチド-co-カプロラクトン)、メソラクチドから製造されるポリ (D,L-ラクチド)、L-ラクチドと D-ラクチドとのラセミ混合物の重合により製造されるポリ (D,L-ラクチド)、およびこれらの組合せからなる群から選択されるポリマーを含む、実施形態 41 ~ 49 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 51 . コーティングが、20,000 Da ~ 60,000 Da の範囲で選択される数平均分子量を有するポリマーを含む、実施形態 41 ~ 50 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 52 . novolimus がエステル結合を介してポリマーにコンジュゲートしている、実施形態 41 ~ 51 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 53 . 設定、調整、選択および / または決定される製造プロセスまたは製造規格が、溶媒選択、薬物およびポリマー溶解パラメータ、スプレーパラメータ、浸漬パラメータ、インクジェット印刷パラメータ、アニールパラメータ、乾燥パラメータ、加熱パラ

10

20

30

40

50

メータ、縮径パラメータ、滅菌パラメータ、包装、温度、および/または湿度の1つまたは組合せを含む、実施形態41～52のいずれか1つに記載の方法。

実施形態54．実施形態1～53のいずれか1つに記載の足場を哺乳動物に送達する工程を含む、哺乳動物の再狭窄、不安定プラーク、または血管症状の治療方法。

実施形態55．送達の5カ月後～2年後のいずれかの時点で足場が吸収されて消失する、実施形態54に記載の方法。

【0099】

本明細書に引用されている全ての刊行物、特許、および特許出願は、各個々の刊行物、特許、または特許出願が参照により援用されることが明確に且つ個々に示されるかのごとく、参照により本明細書に援用される。次の米国仮特許出願：「DRUG ELUTING SCAFFOLD OR STENT WITH A NOVOLIMUS AND LACTIDE BASED COATING SUCH THAT NOVOLIMUS HAS A MINIMUM/INSIGNIFICANT AMOUNT OF BONDING TO THE COATING」と題された、2014年2月4日出願の米国特許出願第61/935,832号は参照により本明細書に明確に援用される。

10

【0100】

特許請求される主題を様々な実施形態に関して説明してきたが、本発明の精神から逸脱することなく、様々な修正、置換、省略、および変更を行い得ることが当業者には分かるであろう。従って、特許請求される主題の範囲は、その均等物を含む以下の特許請求の範囲によってのみ限定されるものとする。

【図1】

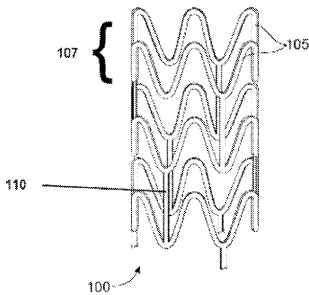


FIG. 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/041398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61L31/14 A61L31/16 A61K47/48 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/285873 A1 (LIM FLORENCIA [US] ET AL) 19 November 2009 (2009-11-19) claims 1-11 -----	1-55
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 27 October 2014		Date of mailing of the international search report 03/11/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schneider, Aurore

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/041398

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009285873 A1	19-11-2009	EP 2442841 A1	25-04-2012
		ES 2445097 T3	28-02-2014
		JP 2012529922 A	29-11-2012
		US 2009285873 A1	19-11-2009
		WO 2010147603 A1	23-12-2010

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00		
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00		
A 6 1 K	47/50	(2017.01)	A 6 1 K	47/48		
A 6 1 F	2/82	(2013.01)	A 6 1 F	2/82		

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

- (72) 発明者 ディン, ニ
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 5 1 3 5, サン ノゼ, コートナ コート 4 1 0 3
- (72) 発明者 パチェッティ, スティーヴン ディー .
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 5 1 3 0, サン ノゼ, マドック ウェイ 4 5 7 8
- (72) 発明者 カンベリ, マリカ
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 5 1 2 8, サン ノゼ, ウィローリーフ ドライブ 9 3
 2, ナンバー 5 0 4
- (72) 発明者 ケリガン, キャメロン
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 1 0, バーリングゲーム, コルテス アベニュー 1 2
 1 6

F ターム (参考) 4C076 AA51 AA94 AA95 BB32 CC03 CC31 EE24 EE59 FF31 FF32
 4C081 AC03 AC06 BA16 BB06 CA161 CA171 CC08 CE02 DA01 DB07
 DC03 EA06
 4C086 AA01 CB22 MA02 MA05 MA67 NA12 NA13 NA14 ZA36 ZA51
 4C167 AA50 BB06 BB26 CC04 GG43