

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：95137944

※ 申請日期：95.10.14

※IPC 分類：A61K 31/474c (2006.01)
A61K 31/37 (2006.01)
A61T 2/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

組合物、系統、套組及使用醫藥裝置施加雷帕黴素(RAPAMYCIN)類似物及紫杉醇之方法

COMPOSITIONS, SYSTEMS, KITS, AND METHODS OF
ADMINISTERING RAPAMYCIN ANALOGS WITH PACLITAXEL
USING MEDICAL DEVICES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商亞培公司

ABBOTT LABORATORIES

代表人：(中文/英文)

羅伯特 戴比維丁

DEBERARDINE, ROBERT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路100號

100 ABBOTT PARK ROAD, ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-3500,

U. S. A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 山卓 E. 布克
BURKE, SANDRA E.
2. 凱斯 R. 克羅馬克
R. CROMACK, KEITH
3. 馬修 馬克
MACK, MATTHEW
4. 約翰 L 透納
TONER, JOHN L.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年10月14日；60/727,080
2. 美國；2005年10月14日；60/727,196
3. 美國；2005年10月14日；60/726,878
4. 美國；2005年10月17日；60/732,577
5. 美國；2006年08月15日；11/464,659
6. 美國；2006年08月15日；11/464,667
7. 美國；2006年08月15日；11/464,676

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明揭示一種包含唑塔羅莫(zotarolimus)及紫杉醇之系統及組合物，以及輸送方法，其中該等藥物具有相互補償作用。本發明揭示一種醫學裝置，該裝置包含含有至少一種醫藥可接受性載劑或賦型劑之支撐結構，該載劑或賦型劑可包含一或多種治療劑或物質，且載劑在其表面上包含至少一種塗層，且該塗層與治療物質如藥物締合。適用於本發明之醫學裝置用之支撐結構包含(但不限於)冠狀動脈支架、末梢血管支架、導管、動脈-靜脈接枝、旁通接枝、及用於血管分佈之藥物輸送球體。此等組合物及系統可與其他藥物併用，包含抗增生劑、抗血小板劑、消炎劑、抗血栓劑、細胞毒性藥物、抑制細胞激素或趨化激素結合之藥劑、細胞去分化抑制劑、抗脂質不良劑、基質金屬蛋白酶抑制劑、制細胞藥物或此等及其他藥物之結合物。

六、英文發明摘要：

98年10月2日修正
補充

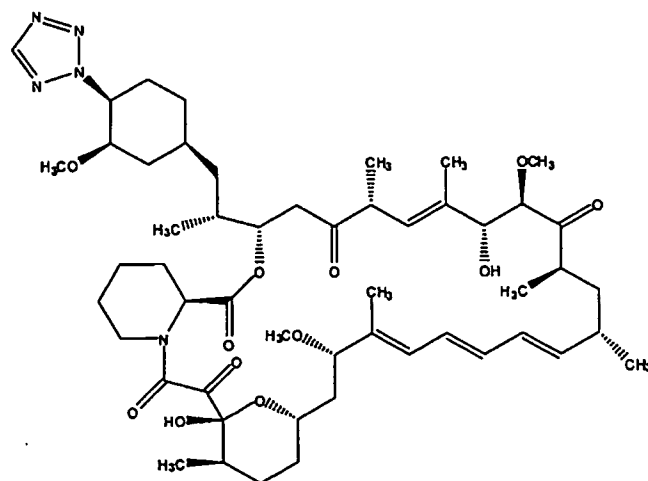
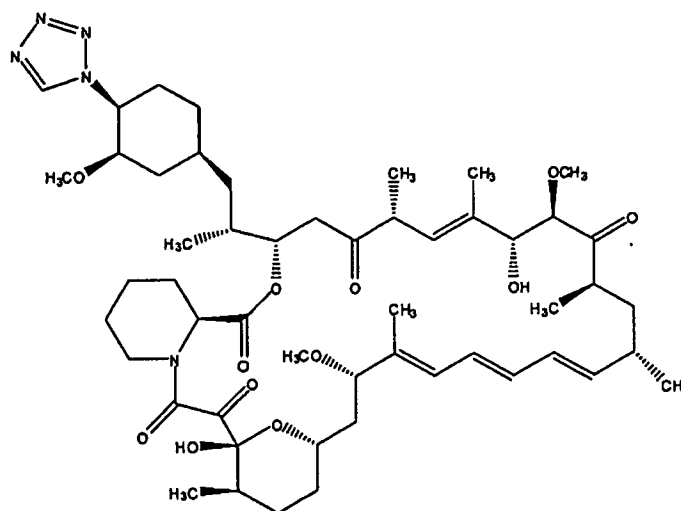
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (11) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2005年10月14日申請之美國專利編號60/727,080、2005年10月14日申請之美國專利編號60/726,878、2005年10月17日申請之美國專利編號60/732,577、2005年3月18日申請之美國專利編號11/084,172、及2005年10月14日申請之美國專利編號60/727,196之優先權；上述文獻全文併入本文中供參考。

本申請案主張2006年3月22日申請之台灣專利號095109967之優先權。

【發明所屬之技術領域】

本發明之具體例係關於具有免疫調控活性及/或抗再狹窄活性之新穎化學化合物，及用於製備此新穎化合物之合成中間物，尤其是大環內酯免疫調控劑。更特別的是，本發明關於紫杉醇之半合成類似物，其製備方法、包含該等化合物之醫藥組合物及使用彼等之治療方法。

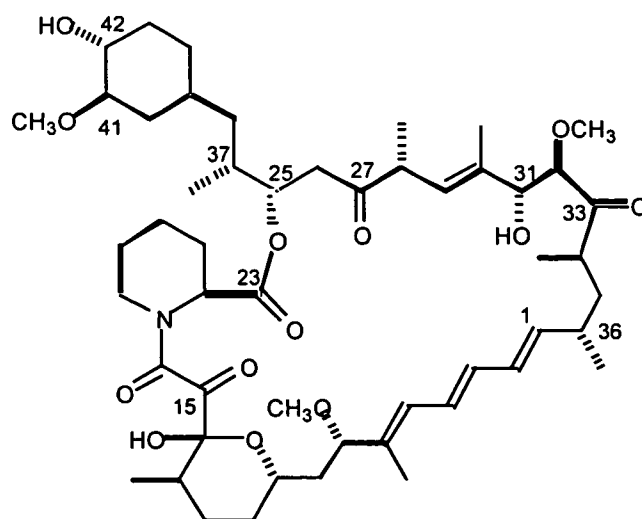
【先前技術】

化合物環孢靈(cyclosporine)(環孢靈A)因其在器官移植及免疫調控之領域方面的介紹而發現廣泛用途，且已使移植程序之成功率明顯的提升。最近，已發現許多類具有強效免疫調控活性之巨環化合物。Okuhara等人揭示數種由鏈黴菌屬(*Streptomyces*)分離出之巨環化合物，包含免疫抑制劑FK-506，其係一種23-員巨環內酯，其係自竺波鏈黴菌(*S. tsukubaensis*)菌株分離者(Okuhara等人，1986)。

其他相關之天然產物，包含FR-900520及FR-900523(其與FK-506不同處為C-21之烷基取代基)已經自亞庫斯吸水鏈黴菌(*S. hygroscopicus yakushimnaensis*)分離。另一種由竺波鏈黴菌(*S. tsukubaensis*)產生之類似物FR-900525與FK-506不同在於以脯胺酸基替代哌啶甲酸基團。與環孢靈及FK-506有關之未令人滿意之副作用(包含神經毒性)導致持續研究具有改善效力及安全性之免疫抑制劑化合物，包含局部有效但全身性無效之免疫抑制劑(Luly, 1995)。

雷帕黴素(Rapamycin)

雷帕黴素為由吸水鏈黴菌(*Streptomyces hygroscopicus*)產生之巨環三烯抗生素，其經發現具有抗菌活性，尤其是抗體外及體內之白色念珠菌(*Candida albicans*)(Baker等人，1978; Sehgal, 1975; Sehgal, 1976; Sehgal等人，1975; Vezina等人，1975)。



雷帕黴素(Rapamycin)

雷帕黴素單獨(Surendra, 1989)或與吡希斑寧(picibanil)(Eng,

1983)併用已顯示具有抗腫瘤活性。在1977年，亦顯示雷帕黴素在實驗性過敏性腦脊髓炎模型、多發性硬化之模型、佐藥關節炎模型、風濕性關節炎模型中作為免疫抑制劑為有效，且顯示可有效抑制似IgE抗體之形成(Martel等人，1977)。

雷帕黴素之免疫抑制作用亦已揭示於 *FASEB*, 1989, 3, 3411 中，因為其具有延長組織不相容之齧齒動物器官接枝存活時間(Morris and Meiser, 1989)之能力。雷帕黴素抑制T-細胞活化之能力已經由 M. Strauch (*FASEB*, 1989, 3, 3411)揭示。雷帕黴素之此等及其他生物作用先前已被檢討過(Morris, 1992)。

雷帕黴素已顯示可減少動物模型之血管內膜新生增生，且可降低人類血管再狹窄速率。已公佈之證據顯示雷帕黴素亦呈現消炎作用，其為一種支持其作為治療風濕性關節炎藥劑選擇之特性。由於細胞增生及發炎二者被認為是球囊血管擴張素及支架放置後之再狹窄受損形成之肇因，因此雷帕黴素及其類似物已被提出可用於預防再狹窄。

雷帕黴素之單酯及二酯衍生物(在位置31及42酯化)已顯示可用做抗黴菌劑(Rakhit, 1982)，且可作為雷帕黴素之水溶性前藥(Stella, 1987)。

雷帕黴素及30-脫甲氧基雷帕黴素之發酵及純化已敘述於文獻(Paiva等人，1991; Sehgal等人，1983; Sehgal等人，1975; Vezina等人，1975)中。

已嘗試對雷帕黴素進行許多化學改質。此等包含製備雷

帕黴素之單-及二-酯衍生物 (Caufield, 1992)、雷帕黴素之 27- 肟 (Failli, 1992a)；雷帕黴素之 42- 氧代類似物 (Caufield, 1991)；雙環雷帕黴素 (Kao, 1992a)；雷帕黴素二聚物 (Kao, 1992b)；雷帕黴素之矽烷基醚 (Failli, 1992b)；及芳基磺酸鹽及胺磺酸鹽 (Failli, 1993)。雷帕黴素最近被合成為其天然出現之對映體形式 (Hayward等人, 1993; Nicolaou 等人, 1993; Romo等人, 1993)。

已知雷帕黴素如 FK-506 會與 FKBP-12 結合 (Bierer等人, 1991; Dumont 等人, 1990; Fretz 等人, 1991; Harding 等人, 1989; Siekierka 等人, 1989)。最近已發現雷帕黴素 /FKBP-12 複合物會與另一蛋白質結合 (其與鈣調蛋白 (calcineurin) 有所區別)，該蛋白質可抑制 FK-506/FKBP-12 複合 (Brown 等人, 1994; Sabatini 等人, 1994)。

其他藥物已用於消彌不必要之細胞增生。此等舉例為紫杉醇。自太平洋紫杉 (Pacific Yew, *Taxus brevifolia*) 萃取之複合生物鹼使紫杉醇使細胞骨架之成分穩定 (微管蛋白，微管蛋白建立之阻斷)，其在細胞分裂上相當重要，因此可預防細胞增生 (Miller and Ojima, 2001)。

支架

經皮次穿冠狀動脈球囊擴張術 (Percutaneous transluminal coronary angioplasty) (PTCA) 係由 Andreas Gruentzig 在 1970 年代所發展。首次針對狗之冠狀動脈擴張係在 1975 年 9 月 24 日所進行；研究顯示使用 PTCA 發表於次年美國心臟協會 (American Heart Association) 之年度會議。隨後立即，在瑞士之 Zurich 研

究第一位人類病患，接著於舊金山及紐約進行第一位美國人類病患。雖然有關治療患有阻塞性冠狀動脈疾病之病患該程序改變了介入性心臟學(interventional cardiology)操作，但該程序並未提供長期之解決方案。病患僅接受暫時性的減輕因血管阻塞造成之胸部疼痛，因此通常需要重複程序。已確定再狹窄損傷之存在會嚴重的限制此新程序之效益。1980年後期，已導入支架以維持血管擴張術後之血管暢通。90%目前進行之血管擴張術中有90%包含加裝支架。導入支架之前，已藉球囊擴張術治療之病患之再狹窄率為30至50%。加裝支架再狹窄之擴張後再發率在所選擇之病患個體中可高達如70%，但重新置入支架之血管攝影再狹窄率約為20%。放置支架可降低再狹窄率至15%至20%。該百分比似乎代表純粹以機械式支架可獲得之最佳結果。該再狹窄損傷主要係因血管內膜新生增生造成，其與動脈粥樣硬化症在時間過程及組織病理學外觀兩者明顯不同。再狹窄為受損之冠狀動脈壁癒合過程，而血管內膜新生組織會明顯的侵害血管內腔。血管近接療法明顯的可有效的對抗支架再狹窄受損。然而，輻射在實務上受限且昂貴，且會產生安全及耐久性之問題。

支架及合併療法

以介入性裝置類製造及評估藥物溶離支架所經歷之主要結果已經符合降低再狹窄至少50%之原始目的。然而，仍然持續的需要經改善之局部藥物輸送裝置之需求，例如浸入藥物之塗佈有聚合物之支架，其提供用以預防及治療再

狹窄之安全且有效之工具。例如，二種市售之單一藥物溶離支架可降低再狹窄且改善病患結果，但不會消除再狹窄或不會有安全上負面之問題。病患且尤其是處於危險狀態下之病患包含糖尿病，患小血管之病患及患極性冠狀徵候群之病患均可藉局部藥物輸送裝置獲得效益，包含具有改善容量之支架。包含藥物組合之藥物輸送裝置為已知。然而，該技藝並未明顯的教示局部投藥之特別有效之藥物組合，例如自支架溶離。例如且如下文所討論，Falotico教示一種包含雷帕黴素/地塞米松(dexamethasone)組合之塗佈有EVA-PBMA聚合物之支架，其在減少再狹窄面積、狹窄面積百分比及發炎等級上比單獨輸送雷帕黴素或單獨輸送地塞米松之支架"更為無效"(Falotico, 2003)。

【發明內容】

一方面，本發明係有關一種具有支撐結構之藥物輸送系統，其包含至少一種醫藥可接受性載劑或賦型劑，及具有唑塔羅莫(zotarolimus)及紫杉醇或其衍生物、前藥或鹽之治療組合物，其中當該系統植入一個體血管內腔時，相較於對照系統，其血管內膜新生過度增生之形成會減少。該個體包含哺乳動物包含(但不限於)人類或豬。唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7 \leq r \leq 10:0.01$ ，且在某些情況下 $r=10:1$ 。例如，唑塔羅莫濃度包含約 $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ 支架，且紫杉醇濃度包含約 $1 \mu\text{g}/\text{mm}$ 。此藥物輸送系統可包含支架，且可包含第三種-或更多種-藥物或其他治療物質，包含生物製品。其他治療物質包含(但不限於)抗增生劑、抗

血小板劑、類固醇及非類固醇消炎劑、抗血栓形成劑及血栓溶解劑。

另一方面，本發明係有關一種提供用以抑制血管中血管內膜新生過度增生之可控釋出藥物輸送之系統。該系統包含多種治療物質/藥劑，包含唑塔羅莫或其鹽、前藥或衍生物；及紫杉醇或其鹽、前藥或衍生物，且此治療物質/藥劑之活性為互補。唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7 \leq r \leq 10:0.01$ ，且在某些情況下 $r=10:1$ 。例如，唑塔羅莫濃度包含約 $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ 支架，且紫杉醇濃度包含約 $1 \mu\text{g}/\text{mm}$ 。此藥物輸送系統可包含支架、經塗佈之支架，且可包含第三種-或更多種-藥物或其他治療物質，包含生物製品。其他治療物質包含(但不限於)抗增生劑、抗血小板劑、類固醇及非類固醇消炎劑、抗血栓形成劑及血栓溶解劑。

又另一方面，本發明係有關一種醫藥組合物，其包含紫杉醇或其鹽、前藥或衍生物；以及唑塔羅莫或其鹽、前藥或衍生物，其中唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7 \leq r \leq 10:0.01$ ；其中若將此組合物施加於醫藥裝置上之個體血管中，則可減少血管內膜新生過度增生之形成；且其中此組合物係調配為對個體局部輸送。該比例可為 $r=10:1$ ，且此調配物可進一步與醫藥裝置締合，包含支架或經塗佈之支架。唑塔羅莫濃度包含約 $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ 支架，且紫杉醇濃度包含約 $1 \mu\text{g}/\text{mm}$ 支架。該個體可為哺乳動物包含(但不限於)人類或豬。

再又一方面，本發明有關一種組合物，其包含唑塔羅莫或其鹽、前藥或衍生物；以及紫杉醇或其鹽、前藥或衍生物，其中唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7 \leq r \leq 10:0.01$ ；且其中當局部施加時，唑塔羅莫之作用互補紫杉醇之活性，且紫杉醇互補唑塔羅莫之活性。此比例可為 $r=10:1$ ，且此調配物包含醫藥裝置，其包含支架。唑塔羅莫濃度包含約 $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ 支架，且紫杉醇濃度包含約 $1 \mu\text{g}/\text{mm}$ 支架。該個體可為哺乳動物包含(但不限於)人類及豬。

又一方面，本發明有關一種治療方法，係藉由將包含唑塔羅莫或其鹽、前藥或衍生物以及紫杉醇或其鹽、前藥或衍生物之任一前述系統或組合物置於或施加於個體，其中唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7 \leq r \leq 10:0.01$ 。

又一方面，本發明有關一種套組，其包含任一前述之包含唑塔羅莫或其鹽、前藥或衍生物以及紫杉醇或其鹽、前藥或衍生物之系統或組合物，其中唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7 \leq r \leq 10:0.01$ 。

又再一方面，本發明有關一種藥物輸送系統，該系統包含在其表面締合至少一種塗層之支架，該塗層與至少一種包含唑塔羅莫及紫杉醇或其衍生物、前藥或鹽之治療組合物締合，其中當在個體血管內腔中植入此系統時，相較於對照系統，其血管內膜新生過度增生之形成會減少，其中當相較於對照系統時，其血管內膜新生過度增生減少 $\geq 10\%$ ，其中唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7 \leq r \leq 10:$

0.01。該比例 r 可為 $r=10:1$ 且唑塔羅莫濃度包含約 $10\text{ }\mu\text{g/mm}$ 支架，且紫杉醇濃度包含約 $1\text{ }\mu\text{g/mm}$ 。

另一方面，本發明提供一種用以治療或抑制血管中血管內膜新生過度增生之藥物受控釋出輸送之系統，該系統包含支架，該支架與至少一層包含唑塔羅莫或其鹽、前藥或衍生物及紫杉醇或其鹽、前藥或衍生物之塗層締合，其中唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7\leq r\leq 10:0.01$ ；且其中唑塔羅莫互補紫杉醇活性，且紫杉醇互補唑塔羅莫活性。比例 r 可為 $r=10:1$ ，且唑塔羅莫濃度包含約 $10\text{ }\mu\text{g/mm}$ 支架，且紫杉醇濃度包含約 $1\text{ }\mu\text{g/mm}$ 支架。

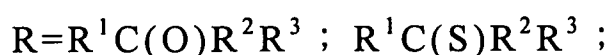
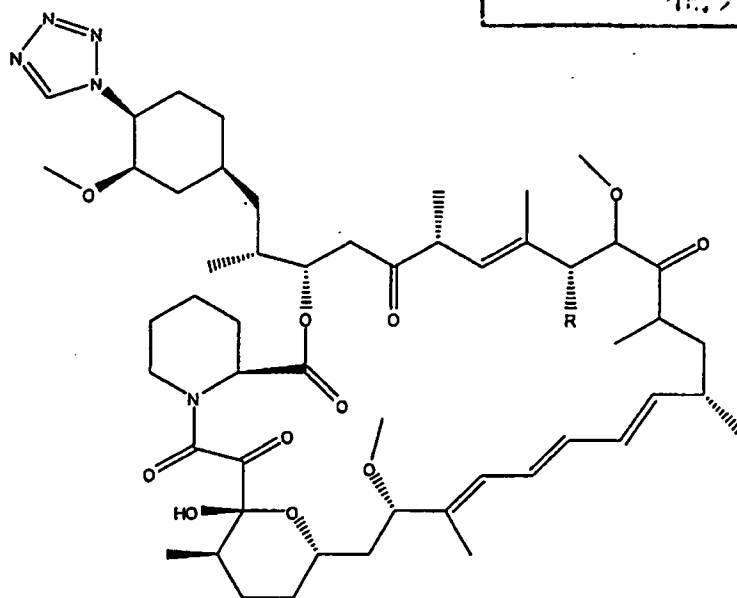
【實施方式】

定義

本文所用之名詞"前藥"係指可於血液中經由水解輕易的於體內轉換成上式之母化合物之化合物。詳細討論見於 Higuchi 及 V. Stella (Higuchi 及 Stella, 1987) 及 Roche (Roche, 1987) 中，該二文獻併入本文供參考。

本文所用之名詞"醫藥可接受性前藥"係指本發明具體例中在合理的醫學判斷範圍內之適用於與人類及低等動物組織接觸而不會有過度毒性、刺激性及過敏反應，且符合合理之效益/風險比，且對於其期望之用途有效之化合物之前藥，以及指本發明化合物之可能兩性離子形式。本發明之其他醫藥可接受性前藥為本發明化合物之 C-31 羥基之前藥酯。又其他具體例中，唑塔羅莫前藥包含：

98年10月	修正 補充
--------	----------



其中 $R^1 = O, S$

$R^2 =$ 不存在、O、N、S、各種烷基、烯基、炔基、雜環、芳基；

$R^3 =$ 不存在、各種烷基、烯基、炔基、雜環、芳基。

烷基、烯基、炔基、雜環、芳基可經取代或未經取代。

本文所用之名詞"前藥酯"係指在生理條件下水解之數種形成酯之基之任一者。前藥酯基實例包含乙醯基、丙醯基、特戊醯基、特戊醯基氧基甲基、乙醯氧基甲基、苯二甲醯基、甲氧基甲基、茚滿基等，以及由天然或非天然胺基酸與本發明化合物之C-31羥基偶合衍生之酯基。

名詞"支撐結構"意指可包含或支撐醫藥可接受性載劑或賦型劑之架構，其中載劑或賦型劑可包含一或多種治療劑或物質，例如一或多種藥物及/或其他化合物。支撐結構通常由金屬或聚合物材料形成。由包含生物可降解聚合物之可包含治療劑或物質之聚合物材料所形成之適宜支撐結

構，包含(但不限於) U.S.專利號6,413,272及5,527,337中所述者，該等文獻併入本文中供參考((Igaki, 2002; Stack等人，1996)。

"互補"代表由至少二種藥物併用且其中由該併用而獲得整體醫藥活性之效益所呈現之表現。某些例中，該併用具有相加活性，雖然另一方面具有分別但有利之活性，於個體(包含哺乳動物)中加入之總體期望醫藥作用，且其中此併用並不會使藥物之生物活性主動下降。

"個體"意指脊椎動物，包含(但不限於)哺乳動物包含猴子、狗、貓、兔、牛、豬、山羊、羊、馬、老鼠、小鼠、天竺鼠及人類。

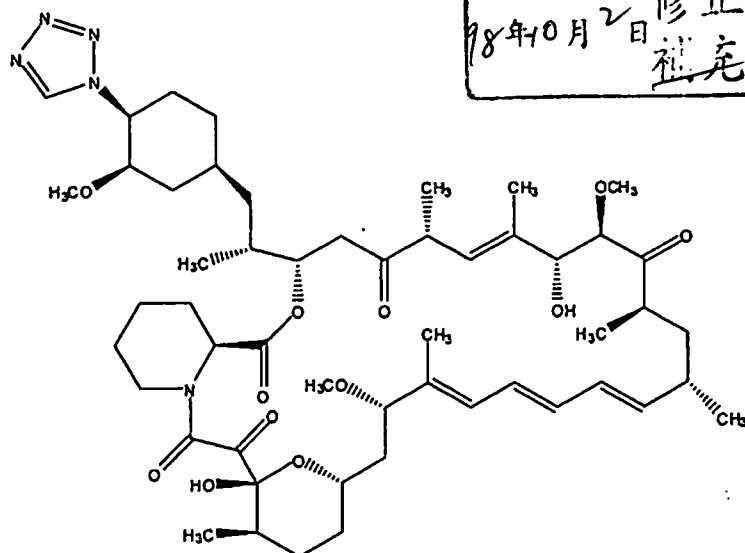
"治療物質"意指當以適當劑量適當施加至個體時，對此個體具有有利作用之任何物質。

本文所用之名詞"締合"係指可呈各種形式之化合物，包含，但不限於，混合、未混合、微球狀、與塗層混合及與支撐結構混合。熟捻此項技藝人士當能領會於藥物、塗層/藥物及藥物/塗層/支撐結構之間互動下所可導致的各種變化。

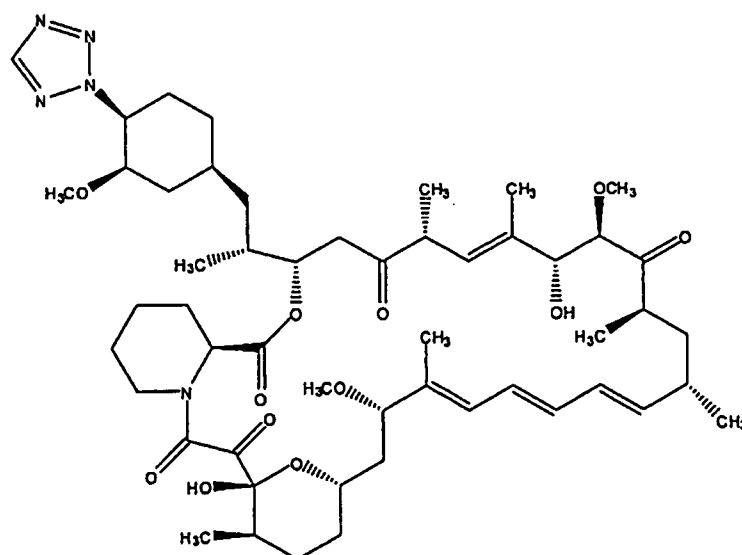
具體例

本發明之具體例為下式之化合物：

98年10月2日 修正
補充



本發明另一具體例為下式之化合物：

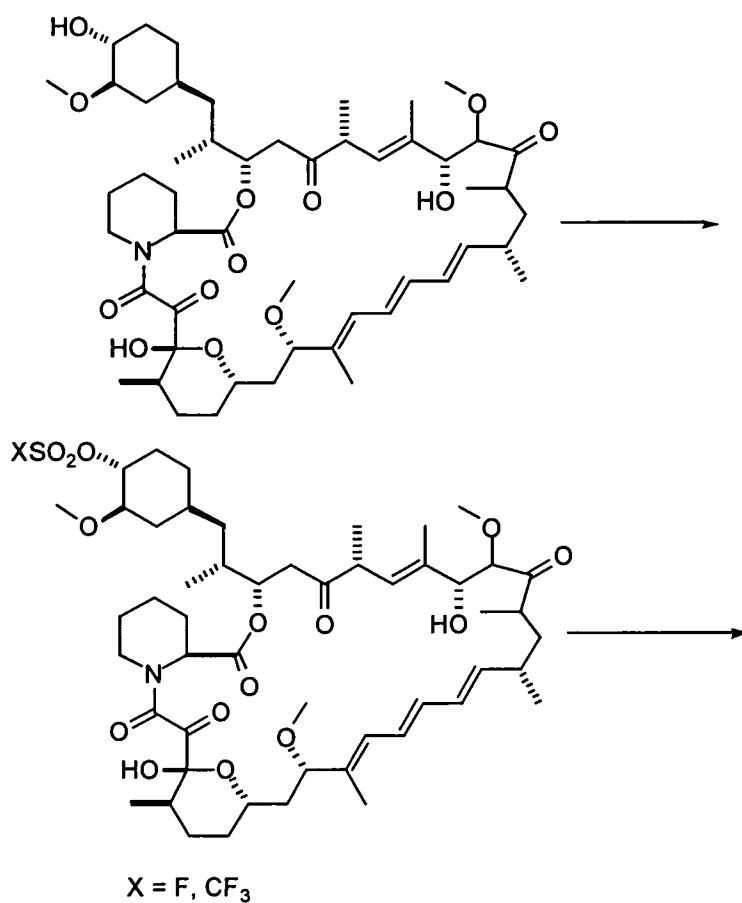


本發明化合物之製備

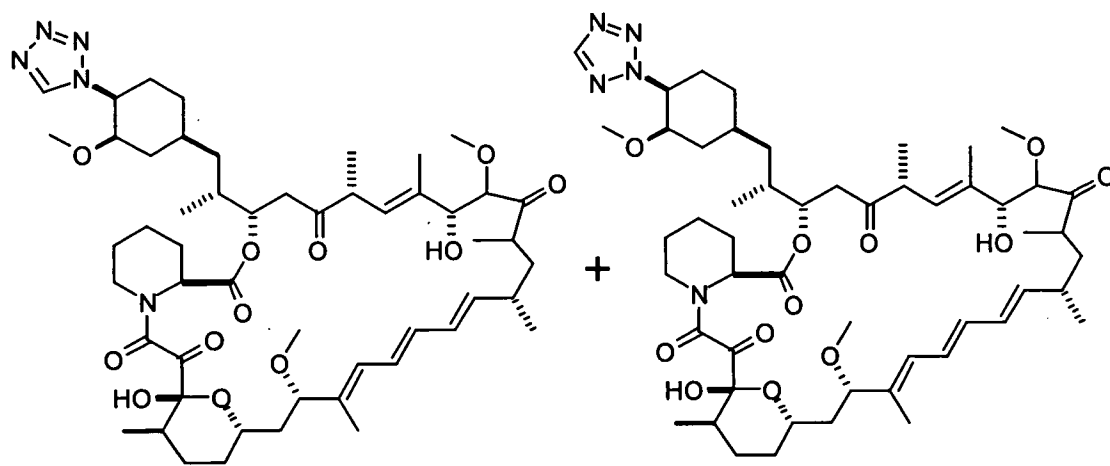
本發明具體例之化合物及方法將配合說明製備本發明化合物之方法之下列合成反應圖更為了解。

本發明化合物可由各種合成路徑製備。代表性程序示於反應圖 1。

反應圖 1



A



異構混合物(B/C)

如反應圖1所示，使雷帕黴素之C-42羥基轉化成三氟甲烷磺酸酯或氟磺酸酯離去基獲得A。在受阻之非親核性鹼(包含2,6-二甲基吡啶、二異丙基乙胺)存在下以四唑置換

離去基，獲得異構物B及C，使之經快速管柱層析分離且純化。

合成方法

前述可參考下列說明製備本發明化合物之方法之實例更清楚的了解，但並非限制附屬申請專利範圍中定義之本發明範圍。

實例 1 42-(2-四唑基)-雷帕黴素(較低極性異構物)

實例 1A

在 -78°C 下及氮氣中依序以2,6-二甲基吡啶(53 μL ，0.46毫莫耳，4.3 eq)及三氟甲烷磺酸酐(37 μL ，0.22毫莫耳)處理含雷帕黴素(100毫克，0.11毫莫耳)之二氯甲烷(0.6毫升)溶液，隨後攪拌15分鐘，升溫至室溫且經矽膠墊(6毫升)以二乙醚溶離。收集包含三氟甲烷磺酸鹽之溶離份且濃縮，獲得所稱化合物之琥珀色發泡體。

實例 1B 42-(2-四唑基)-雷帕黴素(較低極性異構物)

依序以二異丙基乙胺(87毫升，0.5毫莫耳)及1H-四唑(35毫克，0.5毫莫耳)處理含實例1A之乙酸異丙酯(0.3毫升)溶液，且隨後使之攪拌18小時。使該混合物分溶於水(10毫升)及乙醚(10毫升)中。有機相以鹽水(10毫升)洗滌且經脫水(Na_2SO_4)。濃縮有機相獲得黏稠黃色固體，使之在矽膠(3.5克，70-230網目)上以己烷(10毫升)、己烷:乙醚(4:1(10毫升)、3:1(10毫升)、2:1(10毫升)、1:1(10毫升))、乙醚(30毫升)、己烷:丙酮(1:1(30毫升))溶離層析純化。於乙醚溶離份中收集異構物之一。

MS (ESI) m/e 966 (M)⁻。

實例 2 42-(1-四唑基)-雷帕黴素(較高極性之異構物)

在實例 1B 中使用己烷:丙酮(1:1)移動相自層析管柱收集較慢移出之區帶，獲得所稱化合物。

MS (ESI) m/e 966 (M)⁻。

生物活性之體外分析

比較本發明具體例之化合物之免疫抑制劑之活性與雷帕黴素及二種雷帕黴素類似物：40-epi-N-[2'-吡啶酮]-雷帕黴素及 40-epi-N-[4'-吡啶酮]-雷帕黴素，二者均揭示於(Or 等人，1996)中。活性係使用(Kino 等人，1987)所述之人類混合之淋巴細胞反應(MLR)分析。分析結果證明本發明化合物在奈莫耳濃度下為有效之免疫調控劑，如表 1 所示。

表 1

實例	人類MLR IC ₅₀ ± S.E.M.(nM)
雷帕黴素	0.91±0.36
2-吡啶酮	12.39±5.3
4-吡啶酮	0.43±0.20
實例1	1.70±0.48
實例2	0.66±0.19

實例 1 及實例 2 之藥物動力學行為係對獼猴(每一群 n=3)單次施以 2.5 毫克/公斤靜脈劑量後之特性描述。將各化合

物製備成在20%乙醇：30%丙二醇：2%氫化蓖油聚氧乙烯(cremophor) EL：48%葡萄糖5%之水載劑中之2.5毫克/毫升溶液。以緩慢點滴注射(約1-2分鐘)將1毫升/公斤靜脈劑量施加至猴子之靜脈管中。在投藥前及投藥後0.1(僅IV)、0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、9、12、24及30小時後，自各動物之大腿動脈或靜脈取得血液樣品。使以EDTA保存之樣品充分的混合且經萃取供後續分析用。

以包含內部標準之含20%甲醇之水(0.5毫升)使血液之等量樣本(1.0毫升)溶血。以乙酸乙酯及己烷之混合物(1:1(v/v)，6.0毫升)萃取經溶血之樣品。在室溫下以氮氣流將有機層蒸發至乾。使樣品在甲醇:水(1:1，150 μ L)中重組。使用具有UV偵測之逆相HPLC自污染物分離標題化合物(50 μ L注射)。樣品在操作過程中均保持冷卻(4°C)。各研究之所有樣品均在HPLC上以單一批次分析。

使用Sciex MacQuan™軟體測定實例1、實例2及內部標準之曲線下方面積(AUC)測量。校正曲線係由隨機取的血液標準之峰面積比(母藥物/內部標準)，使用比例之最小平方線性回歸對理論濃度而衍生。該方法在估計之定量極限為0.1 ng/ml之標準曲線(校正>0.99)範圍內對二化合物而言均為線性。最大血中濃度(C_{max})及達到最大血中濃度之時間(T_{max})係由所觀察之血中濃度-時間數據直接讀取。將血中濃度數據套入使用CSTRIP之多指數曲線，獲得藥物動力學參數之估計值。估計之參數進一步使用NONLIN84定義。使用線性不等邊四邊型法則，針對血液-時間分佈計

算投藥後0至t小時(最後可測量之血中濃度時間點)(AUC_{0-t})之血中濃度-時間曲線下方面積。將剩餘面積外插至無限，定為最終測量之血中濃度(C_t)除以最後消除速率常數(β)，且加上 AUC_{0-t} 以獲得曲線下之總面積(AUC_{0-t})。

如圖1及表2所示，實例1及實例2兩者在與雷帕黴素比較時均具有意料外之實質上較短之最後消除半生期($t_{1/2}$)。因此，僅本發明化合物可提供足夠有效(表1)及較短之最後半生期(表2)。

表 2

化合物	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (小時)
雷帕黴素	6.87	16.7
2-吡啶	2.55	2.8
4-吡啶	5.59	13.3
實例 1	2.35	5.0
實例 2	2.38	6.9

治療方法

本發明化合物(包含但不限於實例中所稱化合物)對哺乳動物(包含人類)具有免疫調控活性。本發明化合物作為免疫抑制劑可用於治療及預防免疫調控之疾病，包含器官或組織(包含心臟、腎臟、肝臟、骨髓、皮膚、角膜、肺、胰、小腸、四肢、肌肉、神經、十二指腸、小腸、胰島細胞等)之移植抗性；骨髓移植導致之接枝對宿主之疾病；自身免疫疾病包含風濕性關節炎、全身性狼瘡紅斑狼瘡、

橋本氏 (Hashimoto's) 甲狀腺炎、多發性硬化、重症肌無力、第 I 型糖尿病、葡萄膜炎、過敏性腦脊髓炎、腎小球腎炎等。其他用途包含治療及預防發炎及過度增生之皮膚病及免疫調控病患之皮膚出汗症包含牛皮癬、特應性皮膚炎、接觸性皮膚炎及其他濕疹性皮膚炎、皮脂溢皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、大疱性表皮鬆懈、蕁麻疹、血管水腫、脈管炎、紅斑、皮膚性嗜伊紅白血球過多、紅斑狼瘡、粉刺及頭皮圓禿；各種眼睛疾病(自身免疫及其他)包含角膜結膜炎、春季結膜炎、與貝恩氏 (Behcet's) 症有關之葡萄膜炎、角膜炎、皰疹性角膜炎、圓錐角膜、視覺不良上皮層角膜、角膜白斑及眼睛天疱瘡。另外，可逆阻塞性呼吸道疾病，其包含之症狀為氣喘(例如支氣管氣喘、過敏性氣喘、先天性氣喘、內因性氣喘及藥物氣喘)、尤其是慢性或痼疾氣喘(例如長期氣喘及呼吸道過度反應)、支氣管炎、過敏性鼻炎等均為本發明化合物之治療標的。黏膜及血管發炎包含胃潰瘍、因缺血疾病及血栓形成引起之血管受損。再者，本發明化合物可治療或預防過度增生之血管疾病包含內皮平滑肌細胞增生、再狹窄及血管阻塞，尤其是下列生物-或機械-調控之血管受損。

本文所述之化合物或藥物可施加於已經塗佈有聚合化合物之支架。將化合物或藥物加於該支架之聚合塗層中可經由將塗佈有聚合物之支架浸泡於包含此化合物或藥物之溶液中足夠長之時間(例如五分鐘)，接著經由例如空氣乾燥

足夠之時間(例如30分鐘)使經塗佈之支架乾燥。可使用施加治療物質之其他方法包含噴佈。包含此化合物或藥物之塗佈有聚合物之支架可自球囊擴張導管經配置再送到血管腔中。除支架以外，可用於將本發明藥物導入血管中之其他裝置包含(但不限於)接枝、導管及球囊。另外，可代替本發明藥物之其他化合物或藥物包含(但不限於)A-94507及SDZ RAD(a.k.a. Everolimus)。

藥物組合

本文所述用於塗佈有聚合物之支架之化合物可與其它藥物併用。將與本發明具體例之化合物併用且有效用以預防再狹窄之藥劑可分成以下類型：抗增生劑、抗血小板劑、消炎劑、抗血栓形成劑及血栓溶解劑。此等種類可進一步再細分。例如，抗增生劑可為抗有絲分裂。抗有絲分裂劑抑制或影響細胞分裂，因此不會發生細胞分裂中涉及之正常製程。抗有絲分裂劑之一次要類型包含長春花生物鹼。長春花生物鹼之代表性實例包含(但不限於)長春新鹼、紫杉醇、滅必治(etoposide)、諾可達唑(nocodazole)、靛玉紅(indirubin)及蒽環素(anthracycline)衍生物例如紅比黴素(daunorubicin)、道諾黴素(daunomycin)及普卡黴素(plicamycin)。其他次類型之抗有絲分裂藥劑包含抗有絲分裂烷化劑如牛磺莫斯汀(tauromustine)、波夫默司汀(bofumustine)及芙莫司汀(fotemustine)，及抗有絲分裂代謝物例如甲氨喋呤(methotrexate)、氟嘧啶二酮(flourouracil)、5-溴脫氧尿苷、6-氮雜胞苷及阿糖胞苷(cytarabine)。抗有絲分裂烷化劑經由使

DNA、RNA或蛋白質共價改質影響細胞分裂，因此抑制DNA複製、RNA轉錄、RNA轉譯、蛋白質合成或前述之組合。

抗有絲分裂劑包含(但不限於)紫杉醇。至於本文所用之紫杉醇包含生物鹼本身及天然形式及其衍生物，以及其合成及半合形式。

抗血小板劑為經由下列作用之治療實體：(1)抑制血小板與表面之黏著，通常為凝血酶原表面，(2)抑制血小板凝聚，(3)抑制血小板活化，或(4)前述之組合。血小板活化為使血小板藉由與凝血酶原表面接觸，自靜止、不動狀態轉化成血小板經歷許多型態改變之狀態之過程。此等改變包含血小板形狀改變，伴隨形成偽足(pseudopods)，結合至薄膜受體、及小分子與蛋白質之分泌物例如ADP及血小板因子4。作為血小板黏著之抑制劑發揮作用之抗血小板劑包含(但不限於)埃替菲巴肽(eptifibatide)、替羅非班(tirofiban)、抑制與gpIIbIIIa或 $\alpha v\beta 3$ 結合之以RGD (Arg-Gly-Asp)為主之肽、阻斷與gpIIbIIIa或 $\alpha v\beta 3$ 結合之抗體、抗-P-選擇素抗體、抗-E-選擇素抗體、阻斷P-選擇素或E-選擇素結合至其個別配位基之化合物、乳清酸及抗-von Willebrand因子抗體。抑制ADP-調控之血小板凝聚之藥劑包含(但不限於)代沙葛凝(disagregin)及西咯他唑(cilostazol)。

亦可使用消炎劑。此等實例包含(但不限於)潑尼松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)、氫可體松(hydrocortisone)、雌二醇(estradiol)、曲安奈德(triamcinolone)、

莫美他松(mometasone)、氟替卡松(fluticasone)、氯倍他索(clobetasol)及非類固醇消炎劑，例如乙醯基胺基苯(acetaminophen)、依必普芬(ibuprofen)、納普山(naproxen)、安達目(adalimumab)及舒林達克(sulindac)。花生四烯酸酯代謝物前列環素或前列環素類似物為血管作用抗增生劑之實例。此等藥劑之其他實例包含阻斷細胞激素活性或抑制細胞激素或趨化激素與同源蛋白受體之結合以抑制因細胞激素或趨化激素轉導之發炎原訊號之藥劑。此等藥劑之代表性實例包含(但不限於)抗-IL1、抗-IL2、抗-IL3、抗-IL4、抗-IL8、抗-IL15、抗-IL18、抗-MCP1、抗-CCR2、抗-GM-CSF、及抗-TNF抗體。

抗血栓形成劑包含可在凝聚路徑中之任一階段介入之化學及生物實體。特定實體實例包含(但不限於)可抑制因子Xa活性之小分子。此外，可直接或間接抑制FXa及凝血蛋白酶之類肝素類藥劑，例如肝素、肝素硫酸鹽、低分子量肝素如商標為Clivarin®之化合物，及合成寡糖例如商標為Arixtra®之化合物。亦包含直接凝血蛋白酶抑制劑，例如美拉加群(melagatran)、新美拉加群(ximelagatran)、阿嘉妥班(argatroban)、伊諾加群(inogatran)及對凝血蛋白酶之該Phe-Pro-Arg纖維素原受質之結合位置之擬肽(peptidomimetics)。可輸送之另一類抗血栓形成劑為因子VII/VIIa抑制劑例如抗因子VII/VIIa抗體、rNAPc2及組織因子路徑抑制劑(TFPI)。

可定義為協助血栓(血塊)降解之藥劑之血栓溶解劑亦可使用作為佐劑，因為使血塊溶解之作用有助於使血栓之纖維蛋白基質中捕捉之血小板分散。血栓溶解劑之代表性實

例包含(但不限於)尿激酶或重組之尿激酶、尿激酶原或重組之尿激酶原、組織血纖維蛋白溶原活化劑或其重組形式及溶栓激酶。

可與本發明化合物併用之其他藥劑為細胞毒性藥物例如凋亡引致劑包含TGF，及拓撲異構酶抑制劑包含10-羥基喜樹鹼(10-hydroxycamptothecin)、依瑞替肯(irinotecan)及多柔比星(doxorubicin)。可與本發明化合物併用之其他類藥物為抑制細胞去分化之藥物及制細胞藥物。

可與本發明化合物併用之其他藥劑包含抗脂質不良症劑，包含非諾貝特(fenofibrate)、基質金屬蛋白酶抑制劑例如貝替米絲特(batimistat)、內皮素-A受體之拮抗劑例如達盧生坦(darusentan)及 $\alpha v \beta 3$ 整合素受體之拮抗劑。

其他可治療之症狀包含(但不限於)缺血性腸道疾病、發炎性腸道疾病、壞死性小腸結腸炎、腸發炎/過敏包含腹腔疾病、直腸炎、嗜伊紅胃腸炎、肥大細胞增生症、科隆氏(Crohn's)症及潰瘍性結腸炎；神經疾病包含多發性肌炎、季納-貝爾(Guillain-Barre)徵候群、梅尼爾氏(Meniere's)症、多神經炎、多發性神經炎、單神經炎及神經根病；內分泌疾病包含甲狀腺機能亢進及貝斯多氏(Basedow's)症；血液疾病包含單純性紅血球再生障礙、再生障礙性貧血、發育不全性貧血、特發性紫斑性血小板減少症、自身免疫溶血性貧血、粒性白血球缺乏症、惡性貧血、巨幼紅細胞性貧血及紅細胞發育不能；骨骼疾病包含骨質疏鬆症；呼吸疾病包含肉狀瘤病、纖維性肺及特發性間質性肺炎；皮膚疾

病包含皮膚炎、尋常性白斑病、尋常性魚鱗癬、光過敏性及皮膚T細胞淋巴瘤；循環疾病包含動脈硬化症、動脈粥瘤硬化症、主動脈炎徵候群、結節性多動脈炎及心肌症；膠原症包含硬皮症、偉格氏(Wegener's)肉芽腫及謝格連氏(Sjogren's)徵候群；肥胖症；嗜酸性筋膜炎；牙周病包含齒齦、齒根膜、齒槽骨格及層牙骨質牙齒之受損；腎病變徵候群包含腎小球性腎炎；藉由預防掉髮或提供生髮及/或促進生髮及頭髮成長之男性禿髮或老年禿髮；肌肉萎縮症；膿性皮膚病及謝勒氏(Sezary's)徵候群；迪生氏(Addison's)症；活化氧調控之疾病例如器官受損包含在保存、移植時發生之器官(例如心臟、肝臟、腎臟及消化道)局部缺血再灌注受損或缺血症(例如血栓形成及心肌梗塞)；臟腑疾病包含內毒素休克、偽膜性結腸炎及因藥物或輻射造成之結腸炎；腎臟疾病包含缺血性急性腎臟功能不全及慢性腎臟功能不全；肺病包含因肺氧或藥物(例如佩拉可(paracort)及伯萊黴素(bleomycins))造成之毒素病、肺癌及肺氣腫；眼睛疾病包含白內障、眼鐵質沉著症、視網膜色素變性、老年性黃斑變性、玻璃體傷痕及角膜強鹼灼傷；皮膚炎包含多型性紅斑、直線IgA大泡型皮膚炎及水泥皮膚炎；及其他包含齒齦炎、牙周病、敗毒病、胰臟炎、因環境污染(例如空氣污染)、老化、致癌物質、癌症之轉移及低氣壓病造成之疾病；因組織胺或白三烯-C4釋出造成之疾病；貝恩氏(Behcet's)症包含腸-、血管-或神經-貝恩氏(Behcet's)症，以及影響口腔、皮膚、眼睛、陰戶、關節、附睪、肺

部、腎臟等之貝恩氏(Behcet's)症。再者，本發明化合物可用於治療及預防肝病包含產生免疫之疾病(例如慢性自身免疫之肝臟疾病包含自身免疫之肝炎、原發性膽汁鬱積性肝硬化及硬化性膽道炎)、部分肝臟切除、急性肝臟壞疽(例如因毒素、病毒性肝炎、中風或缺氧症造成之壞疽)、B-病毒肝炎、非-A/非-B肝炎、肝硬化(包含酒精性硬化)及肝衰竭包含猛爆型肝衰竭、後發性肝衰竭及"慢加急性(acute-on-chronic)"肝衰竭(慢性肝疾病之急性肝衰竭)，且因為其在提高藥物之主要化學療法、抗病毒、消炎及強心作用上之潛在可用活性已經被發現，因此可用於各種疾病。

另外，本發明化合物帶有FK-506拮抗活性。本發明化合物之具體例因此可用於治療免疫抑制現象或涉及免疫抑制現象之疾病。涉及免疫抑制之疾病實例包含AIDS、癌症、黴菌感染、老人癡呆、創傷(包含受傷、手術及休克之痊癒)慢性細菌感染、及某些中樞神經系統疾病。欲治療之該免疫抑制可能因為免疫抑制巨環化合物之過度劑量所造成，例如12-(2-環己基-1-甲基乙烯基)-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧雜-4-氮雜三環[22.3.10]二十八碳-18-烯之衍生物，包含FK-506或雷帕黴素。對於病患而言在其理解在規定之時間時忘記服用醫藥時該醫藥過度劑量相當普遍，且導致嚴重副作用。

本發明化合物治療增生疾病之能力可依據先前所述之方法證明(Bunchman及Brookshire, 1991；Shichiri等人，1991；Yamagishi等

人，1993)。增生疾病包含平滑肌增生、全身性硬化、肝硬化、成年人呼吸窘迫徵候群、特發性心肌症、紅斑狼瘡、糖尿病視網膜症或其他視網膜症、牛皮癬、硬皮症、前列腺過度增生、心肌過度增生、動脈受損或血管之其他疾病狹窄症後之再狹窄。另外，此等化合物可拮抗許多成長因子之細胞反應，且因此具有拮抗性質，使此等可作為控制或逆轉某些腫瘤之成長以及肺臟、肝臟及腎臟之纖維化疾病之藥劑。

本發明具體例之水性液態組合物尤其可用於治療及預防各種眼睛疾病，包含自身免疫疾病(包含例如圓錐角膜、角膜炎、視覺不良(dysopia)上皮層角膜、白斑、穆倫氏(Mooren's)潰瘍、鞏膜炎及格雷氏(Graves')凸眼疾病)及角膜移植排斥。

當用於上述或其他治療時，本發明具體例之化合物之一治療上有效量可以純的形式使用，或以其醫藥可接受性鹽、酯或前藥形式存在之形式使用。或者，化合物可以包含相關化合物與一或多種醫藥可接受性賦型劑併用之醫藥組合物投藥。本發明化合物之"治療有效量"一詞意指在用於任何醫學治療之合理效益/風險比下治療疾病之足量化合物。然而，應了解本發明具體例之化合物及組合物之總每日用量將由主治醫師在合理醫學判斷範圍內決定。針對任何特定病患之特定治療上有效劑量將隨各種因素而定，包含欲治療之疾病及疾病之嚴重性；所用特定化合物活性；所用特定組合物；病患年齡、體重、一般健康狀況、

性別及飲食；投藥時間、投藥路徑及所用特定化合物之分泌率；治療期間；與所用之特定化合物併用或同實施用之藥物；及醫學領域中習知之類似因素。例如，化合物一開始之劑量低於達到所需療效所需之劑量，且逐漸增加劑量直到達到所需效果為止為熟習本技藝者所習知。

投藥予人類或低等動物之本發明具體例之化合物之每日劑量可在約0.01至約10毫克/公斤/天之間。就口服投藥目的而言，劑量可在約0.001至約3毫克/公斤/天之間。就支架之局部輸送目的而言，病患接受之每日劑量取決於支架長度。例如，15 mm之冠狀動脈支架可包含在約1至約120微克間之藥物，且可在數小時至數週內輸送該藥物。若需要，就投藥目的而言，可將有效之每日劑量分成多劑；因此，單劑組合物可包含該量或其約數之量，以構成每日劑量。局部投藥依施用之位置而定可包含0.001至3毫克/公斤/天之劑量。

聚合物

當用於本發明之具體例時，該塗層可包括其中治療劑亦即藥物實質上可溶之任何聚合物物質。此塗層之目的係用做治療劑之受控釋出之載體，或作為在受損位置處輸送治療劑之儲藥囊。此塗層可為聚合物且可進一步為親水性、疏水性、生物可降解或非生物可降解。聚合物塗層之材料可選自由下列組成之群組：聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚羧酸、纖維素聚合物、明膠、聚乙基吡咯啉酮、馬來酸酐聚合物、聚醯胺、聚乙醇醇、聚環氧乙烷、黏多

糖、多糖、聚酯、聚胺基甲酸酯、聚矽氧、聚原酯、聚酸酐、聚碳酸酯、聚丙烯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚己內酯、聚羥基丁酸酯正戊酸酯、聚丙烯醯胺、聚醚及前述之混合物及共聚物。由包含聚胺基甲酸酯分散液(BAYHYDROL等)及丙烯酸乳液分散液之聚合物分散液製備之塗層亦可與本發明具體例之治療劑一起使用。

可用於本發明之生物可降解聚合物包含包括下列之聚合物：聚(L-乳酸)、聚(DL-乳酸)、聚己內醯胺、聚(羥基丁酸酯)、聚乙交酯、poly(diacyanone)、聚(羥基戊酸酯)、聚原酯；共聚物包含聚(乳酸-共-乙交酯)、聚羥基(丁酸酯-共-戊酸酯)、聚乙交酯-共-三亞甲基碳酸酯；聚酸酐；聚磷酯；聚磷酯-胺基甲酸酯；聚胺基酸；聚氰基丙烯酸酯；生物分子包含纖維蛋白、纖維蛋白原、纖維素、澱粉、膠原及玻尿酸；及前述之混合物。適用於本發明之生物穩定之物質包含含下列聚合物：聚胺基甲酸酯、聚矽氧、聚酯、聚烯烴、聚醯胺、聚己內醯胺、聚亞醯胺、聚氯乙烯、聚乙基基甲基醚、聚乙醇、丙烯酸系聚合物及共聚物、聚丙烯腈、乙烯基單體與烯烴之聚苯乙烯共聚物(包含苯乙烯丙烯腈共聚物、乙烯基基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯乙酸乙烯酯)、聚醚、螺聚、纖維素(包含乙酸纖維素酯、硝酸纖維素酯、丙酸纖維素酯、等)、聚對二甲苯及其衍生物；及前述之混合物及共聚物。

可用於本發明具體例之其他聚合物包含(但不限於)具有包含下列之MPC次單元者：聚(MPC_w:LAM_x:HPMA_y:TSMA_z)，

其中 w、x、y 及 z 代表製備此聚合物之饋入物中所用單體之莫耳濃度比；且 MPC 代表單元 2-甲基丙烯酸鹽基氧基乙基磷酸鹽膽鹼，LMA 代表單元甲基丙烯酸月桂酯、HPMA 代表單元甲基丙烯酸 2-羥基丙酯，且 TSMA 代表單元甲基丙烯酸 3-三甲氧基矽烷基丙酯。飽浸藥物之支架可用於維持先前因血栓及/或動脈粥樣硬化血塊阻塞之冠狀動脈之暢通。抗增生劑之輸送可降低支架中再狹窄率。

醫藥組合物

本發明具體例之醫藥組合物包括本發明化合物及醫藥可接受性載劑或賦型劑，其可經口服、直腸、非經腸胃、髓槽內、陰道內、腹膜內、外用(如以粉劑、軟膏、滴劑或經皮貼片)、頰內、以經口或經鼻噴劑、或局部，以放置在血管內之支架、或輸送至末梢空間或輸送到心肌之中或之上而投藥。名詞"醫藥可接受性載劑"意指無毒性固態、半固態或液態填充劑、稀釋劑、包囊材料或任何類型之調配物助劑。本文所用之名詞"非經腸胃"係指除口服以外之所有投藥模式，包含靜脈內、動脈內、肌肉內、腹膜內、胸骨內、皮下及關節內注射、灌注、經皮及放置於如血管內。

非經腸胃注射之本發明醫藥組合物包括醫藥可接受性無菌水溶液或非水性溶液、分散液、懸浮液、奈米顆粒懸浮液或乳液，以及在使用前於無菌注射溶液或分散液中復水之無菌粉劑。適宜之水性或非水性載劑、稀釋劑、溶劑或載體實例包含水、乙醇、多元醇(包含丙三醇、丙二醇、

聚乙二醇等)、羧基甲基纖維素及其適宜混合物、植物油(包含橄欖油)、及包含油酸乙酯之可注射有機酯。適宜之流動性可經由例如使用包含卵磷脂之塗佈材料,藉由在分散液中維持所需之粒徑或經由使用界面活性劑予以保持。

此等組合物亦可包含佐劑,包含保存劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。藉由包含各種抗菌劑及抗真菌劑可確保微生物作用之預防,例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚抗壞血酸等。其亦可能需要包含等滲壓劑,包含糖、氯化鈉等。可注射醫藥形式之延長吸收可經由含有包含單硬脂酸鋁及明膠之延遲吸收劑而達成。

某些情況下,為了延長藥效,希望減緩自皮下或肌肉內注射之藥物吸收。此可經由使用具有不良水溶性之結晶或無定型物質之液態懸浮液達成。藥物吸收速率取決於藥物之溶解速率,其又取決於結晶大小及結晶形式。或者,非經腸胃投藥藥物形式之延遲吸收係經由將藥物溶於或懸浮於油載體中達成。

可注射補充形式可經由在包含聚乳交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物中形成藥物之微膠囊基質而製得。依據藥物對聚合物之比及所用微粒聚合物之性質而定,可控制藥物釋出速率。其它生物可降解聚合物實例包含聚(原酯類)及聚(酸酐類)。補充之可注射調配物亦經由將藥物補集在與身體組織相容之脂質或微乳液中而製備。

可注射調配物可經由例如通過流置細菌之過濾器或經由加入使用前可立即溶解或分散於無菌水或其他無菌注射介

質中之無菌固態組合物形式之殺菌劑予以殺菌。

口服投藥之固態劑型包含膠囊、錠劑、藥丸、粉劑及細顆粒。該固態劑型中之活性化合物與至少一種下列之成份混合：包含檸檬酸鈉或磷酸二鈣之惰性、醫藥可接受性賦型劑或載劑及/或(a)填充劑或稀釋劑包含澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸，(b)結合劑如羧基甲基纖維素、藻膠酸鹽、明膠、聚乙烷基吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠，(c)保濕劑包含甘油，(d)崩解劑包含瓊膠、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、藻膠酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，(e)溶液阻滯劑包含鏈烷，(f)吸收加速劑包含四級銨化合物，(g)濕潤劑例如十四烷基醇及甘油單硬脂酸酯，(h)吸附劑包含高嶺土及膨潤土，及(i)潤滑劑包含滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。若為膠囊、錠劑及藥丸，則劑型亦可包括緩衝劑。

類似類型之固態組合物亦可作為於軟質、半固態及硬質填充膠囊或使用賦型劑如乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇等之液體填充膠囊中之填充劑。

錠劑、糖衣錠、膠囊、藥丸及細顆粒之固態劑型可配合包含醫藥調配領域習知之腸衣塗層及其他塗層之塗層及殼製備。其可視情況包含霧化劑且亦可為僅在腸道或在其某些部位視情況以延遲方式釋出活性成分之組合物。可使用之埋入式組合物實例包含聚合物質及蠟。此等包含藥物之埋入式組合物可置放於包含(但不限於)支架、接枝物、導管及球囊之醫學裝置中。

活性化合物若適當亦可藉一或多種上述賦型劑微膠囊化之形式。

口服投藥之液態劑型包含醫藥可接受性乳液、溶液、懸浮液、糖漿及甘草劑。除活性化合物以外，液態劑型可包含本技藝中慣用之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、溶解劑及乳化劑包含乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧基醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其是棉仔油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及山梨糖醇酐之脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑以外，口服組合物亦可包含佐劑，包含濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、增甜劑、調味劑及芳香劑。

懸浮液除了活性化合物以外可包含懸浮劑例如乙氧化異硬脂基醇、聚氧伸乙基山梨糖醇及山梨糖醇酐酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊膠及特加康斯膠，及其混合物。

局部投藥包含投藥於皮膚或黏膜，包含肺部及眼睛表面。包含吸入用之局部投藥用組合物可製備成經加壓或未加壓之乾燥粉劑。就非加壓之粉劑組合物而言，可使用與包括粒徑至多100微米之較大粒徑之醫藥可接受性惰性載劑之混合物使用之細微形式之活性成分。適宜惰性載劑包含糖類，包括乳糖。較好，活性成分顆粒之至少95 wt%之有效粒徑在0.01至10微米之間。局部用於皮膚上之組合物亦包含軟膏、乳霜、乳液及凝膠。

或者，組合物可經加壓且包含加壓氣體，包含氮氣或液化氣體推進劑。液化推進劑介質及更確切之全部組合物為使得活性成分在本發明具體例中不以任何實質程度溶於其中。經加壓之組合物亦可包含表面活性劑。表面活性劑可為液態或固態非離子性表面活性劑或可為固態陰離子性表面活性劑。其他具體例中，使用固態陰離子性表面活性劑為鈉鹽之形式。

另一種局部投藥之形式為在治療包含自身免疫疾病、過敏性或發炎症狀及角膜移植之眼睛免疫調控症狀時投予眼睛。本發明化合物係以醫藥可接受性眼用載劑輸送，使得化合物保持與眼睛表面接觸足夠之時間，使得化合物滲入眼睛角膜及內部區域中例如前室、後室、玻璃體、水樣液、玻璃狀液、角膜、虹狀體/睫狀體、眼球晶體、脈絡膜/視網膜及鞏膜。醫藥可接受性眼用載劑可為例如軟膏、植物油或經包囊物質。

諸具體例中，直腸或陰道投藥用組合物包含栓劑或駐留灌腸劑，其可經由使本發明化合物與在室溫下為固態但在體內溫度下則為液態且因此溶於直腸或陰道腔中且釋出活性化合物之適宜無刺激性賦型劑或載劑(包含可可亞奶油、聚乙二醇或栓劑用蠟)混合製備。

本發明具體例之化合物亦可以脂質體之形式投藥。如本技藝中已知，脂質體通常係由磷脂或其他脂質物質衍生。脂質體係藉由分散在水性介質中之單-或多-層水合之液晶形成。可形成脂質體之任何無毒、生理上可接受及可新陳

代謝之脂質均可使用。本發明具體例中之組合物為脂質體形式，且除本發明化合物以外，可包含安定劑、保存劑、賦型劑等。本發明具體例中之脂質為天然及合成兩者之磷脂及磷醯膽鹼(卵磷脂)。形成脂質體之方法為本技藝中已知。例如參見(Prescott, 1976)。

本發明具體例中之化合物亦可與一或多種免疫抑制劑藥劑共同投藥。本發明範圍中之免疫抑制劑藥劑包含(但不限於) IMURAN[®] 咪唑硫嘌呤鈉、布奎那鈉(brequinar sodium)、SPANIDIN[®] 胍立莫司(gusperimus)三鹽酸鹽(亦稱為脫氧精胍素(deoxyspergualin))、咪唑立賓(mizoribine)(亦稱為布雷迪寧(bredinin))、CELLCEPT[®] 黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、NEORAL[®] 環孢素A(亦以商標SANDIMMUNE[®]之不同調配物環孢素A銷售)、PROGRAF[®] 塔羅莫(tacrolimus)(亦稱為FK-506)、斥消寧(sirolimus)及RAPAMUNE[®]、伊維莫司(everolimus)、雷福諾脈(leflunomide)(亦稱為HWA-486)、糖皮質素包含強地松(prednisolone)及其衍生物，抗體療法包含原克隆(orthoclone)(OKT3)及Zenapax[®]，及抗胸腺細胞(antithymocyte)免疫球蛋白包含胸腺球蛋白(thymoglobulins)。

使用支架之紫杉醇及唑塔羅莫共同投藥

當使用植入血管中之支架使紫杉醇與唑塔羅莫共同投藥時，唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為使得一種藥物之活性不會減低另一藥物活性(亦即干擾)且共投藥之整體效益為相加且有時具有相乘效果。本發明具體例中可用之唑塔羅莫：紫杉醇之比大於約10:7，約 $10:7 \leq r \leq 10:0.01$ ，約

$10:7 \leq r \leq 10:0.1$ ，及約 $r=10:1$ 。

當使用包含血管植入用支架之可植入醫藥裝置時，治療物質之典型劑量為 $0.01 \mu\text{g}/\text{mm}$ 至 $100 \mu\text{g}/\text{mm}$ 。典型上，實務上最大值受聚合物、藥物及製造裝置之方法左右。雖然其他劑量有效且可用，但當將唑塔羅莫或紫杉醇施加於支架時，本發明具體例中各成分之典型劑量包含(但不限於) $0.01 \mu\text{g}/\text{mm}$ 至 $50 \mu\text{g}/\text{mm}$ 、 $0.1 \mu\text{g}/\text{mm}$ 至 $30 \mu\text{g}/\text{mm}$ 及 $1 \mu\text{g}/\text{mm}$ 至 $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ 。然而，只要唑塔羅莫：紫杉醇之比維持在 $10:7 \leq r \leq 10:0.01$ ，約 $10:7 \leq r \leq 10:0.1$ ，及 $r=10:1$ 且不會明顯影響生物安全性，則可使用任何攝取劑量。使用唑塔羅莫及紫杉醇比例之可用支架實例包含 $10:7$ (唑塔羅莫：紫杉醇) 支架，其包含(但不限於) $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ 之唑塔羅莫及 $7 \mu\text{g}/\text{mm}$ 之紫杉醇；及 $10:1$ 支架，其中施用 $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ 之唑塔羅莫及施用 $1 \mu\text{g}/\text{mm}$ 之紫杉醇。

醫藥裝置上之聚合物層及治療物質

提供適宜藥物負載層相當有彈性。例如，與受矚目之藥物締合之治療窗參數(通常在治療有效及毒性間之程度)中，併用藥物之比例可彼此相對改變。例如，具體例有全部藥物：聚合物比為 $90:10$ ，而併用藥物之比例可為 $1:1$ 。因此，輸送唑塔羅莫/紫杉醇之支架在具有 $5 \mu\text{g}/\text{mm}$ PC 上層之 PC 聚合物層中可包含 $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ 唑塔羅莫及 $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ 紫杉醇。然而，可減少總藥物：聚合物比，例如 $40:60$ 或更低。總藥物量之上限取決於許多因素，包含選用藥物於選用聚合物中之相溶混性、藥物/聚合物混合物之安定性

例如與殺菌作用之相容性，及混合物之物理性質，例如流動性/加工性、彈性、脆度、黏度(不會在支架之支撐間結網或架橋)、實質上加於支架外形或造成脫層或龜裂或不易捲曲之塗層厚度。本發明具體例包含分開約60-80微米之支架支撐空間，建議之藥物/聚合物/聚合物上塗層之厚度上限約30微米，然而，就本文所述之藥物輸送而言可使用任何支架尺寸；支撐尺寸及分離空間，及/或支架結構。

所需之上塗層厚度(若使用上塗層)應不過度的妨礙藥物之動態釋出。

大體而言，本發明具體例中可用之藥物需不會對併用之其他藥物所需活性造成負面影響。因此，所提組合中之一種藥物將不會抑制另一藥物之所需活性，例如抗增生活性。而且藥物應不會造成或增進另一藥物之降解。然而，事實上可使用因例如在殺菌期間會降解之藥物似乎並不適合，或可能因與另一藥物相互作用而安定化故而不宜之藥物。

植入支架後之安全性及效力試驗

此模型可用於預測人類血管再狹窄之治療。此試驗利用本技藝中可接受之豬隻冠狀動脈過度拉伸模型(Schwartz, 1992)，且通常進行約2-8週。通常，實驗架構包含至少各方面均類似實驗支架，但單一變數(包含治療物質或聚合物)改變之對照組。

一實例中，係在每一隻豬之二主要冠狀動脈中各植入一

個試驗支架，並在第三個主要冠狀動脈中植入對照支架。支架尺寸應相同，或儘可能接近。

支架係使用標準技術植入。研究結果，使動物安樂死，且取出心臟，使用標準組織保存技術(包含福馬林、甲醛等)洗滌且固定。割除加裝支架之血管，接著滲入且埋入切片用之適宜培養基中，包含甲基丙烯酸甲酯(MMA)、鏈烷或克優培養基(cryomedia)中。將包含加裝支架之血管之所有塊體切片，獲得具情報之切片，例如三個含支架之切片及二個對照切片。通常在各高度取一系列薄切片(約5 μm)且著色使之可看到細胞及組織(例如蘇木素及曙紅(HE)及Masson's Verhoeff Elastin (MVE))。使用型態數據收集及量化之影像分析系統或其他本技藝可接受之方法評估各切片且評分。將數據分成血管內膜新生面積、血管內膜新生厚度及狹窄百分比。

實例3

此實例之目的係測定包含支架之豬隻冠狀動脈中血管內膜新生形成之雷帕黴素類似物之作用。此實例說明雷帕黴素類似物唑塔羅莫經混合且自生物可相容之BiodiviYsio PC冠狀動脈支架輸送時可有效的影響豬隻冠狀動脈之血管內膜新生過度增生及內腔尺寸。此發現提示自包含唑塔羅莫之藥物溶離支架之組合若適當用於人類時，經由限制血管內膜新生過度增生而在臨床方面實質上有利。

藥劑唑塔羅莫為雷帕黴素類似物。此實例中所述之研究被設計成分析雷帕黴素類似物唑塔羅莫在減少豬隻冠狀動

脈模型中之血管內膜新生過度增生能力。唑塔羅莫在此模型中之效力將提示其限制及治療在新生血管形成貫通後之支架中之冠狀動脈再狹窄之臨床潛力。使用飼養之豬隻因為此模型似乎可獲得與探索人類標的之限制血管內膜新生過度增生之其他研究相當之結果。

此實例試驗自放置在初生之農場豬隻冠狀動脈支架溶離之唑塔羅莫，且與對照支架比較此等結果。對照支架為經不含藥物之聚合物塗佈。重要的是聚合物本身必須不會實質程度的刺激血管內膜新生過度增生。當溶離之藥物消失時，對聚合物之發炎反應將想像可導致後續"發現(catch-up)現象"，該處再狹窄過程並未停止但減緩。此現象可導致人類個體在後來日子之再狹窄。

支架係植入各豬隻之二血管中。此模型中所用之豬隻通常為2-4個月大，且重量為30-40公斤。二冠狀動脈支架因此以目視估算為1.1-1.2之正常支架：動脈比植入各豬隻中。

程序開始當天，對豬隻口服投予阿斯匹靈(每天325毫克)且於此過程其餘期間持續服用。藉由肌肉內注射接著靜脈注射K他命(ketamine)(30毫克/公斤)及甲苯噻嗪(xylazine)(3毫克/公斤)達到一般之麻醉。誘發時額外之醫藥包含肌肉內投予阿脫品(atropine)(1毫克)及氟希凝(flocillin)(1克)。加裝支架程序期間，投予10,000單位肝素之動脈內點滴劑。

動脈之取得係經由在右外頸動脈切下且放置8F護套獲

得。此程序後，使動物保持無膽固醇或其他特定補給品之正常飲食。

以 3.0 mm 之公稱血管目標尺寸使用 *BiodivYsio* 支架。見圖 2。隨機指定每一豬隻之二冠狀動脈以部署支架。該支架為藥物溶離支架(聚合物加上藥物支架)或僅塗佈聚合物之支架(僅含聚合物之支架)。該等支架藉由標準引導導管及金屬線輸送。使該支架球囊膨脹至適當尺寸歷時少於 30 秒。

各豬隻均具有放置在個別冠狀動脈中之一個僅含聚合物之支架及一個含聚合物加上藥物之支架，使得各豬隻均具有一個藥物用支架及一個對照用支架。

選擇總數 20 隻豬之樣品量以偵測功率為 0.95 且 α 為 0.05 下之血管內膜新生厚度 0.12 mm 且標準差為 0.15 mm 之突起變異。

在 28 天時使動物安樂死供組織病理檢查及定量。自灌注泵系統移除心臟後，去除左動脈週邊以便接近鄰近冠狀動脈。分離受損之冠狀動脈切片使之無心外膜。使包含受損之切片分離，因而使足夠之組織在任一端均包含未參與之血管。經由標準塑料埋入技術埋入長度各約 2.5 cm 之前述片段且經加工。接著將該組織加工且以蘇木素-曙紅及 elastic-van Gieson 技術染色。

使用低及高功率光顯微鏡在藉由經校正之細十字線及與使用校正分析軟體之電腦相連之數位顯微鏡系統顯微觀看之平面中進行長度測量。

以經校正之數位顯微鏡測量血管受損及血管內膜新生反應之嚴重性。內部彈性層整體性之重要性為熟悉本技藝者所習知。加裝支架之血管中之組織病理受損分級已確認有效，因其與血管內膜新生厚度密切相關。此等級與受損之深度有關且如下所示：

等級	受損描述
0	內部彈性層未受損，內皮典型上裸露，培養基被壓縮但未撕裂
1	內部彈性層遭撕裂，培養基典型上遭壓縮但未撕裂
2	內部彈性層遭撕裂，培養基可見的遭撕裂，外部彈性層未受損但遭壓縮
3	外部彈性層遭撕裂，典型上培養基沿著外部彈性層延伸有大撕裂，金屬線圈有時駐留於動脈外膜

對各支架切片之所有支架支撐分析受損之此定量測量。亦使用校正之數位影像以測量各支架支撐位置處之血管內膜新生厚度。亦測量內腔面積(包含內彈性層之面積)及外部彈性層內之面積。

對既定切片中之各支撐測量血管內膜新生之厚度接著予以平均，以測定此切片之血管內膜新生厚度。

使用中間支架片段供測量、分析及比較用。亦對相鄰及未相鄰片段記錄數據(且包含於該報告之數據段落中)。

此研究之數據分析方法並不需要考量遍及治療/對照群組之可變動脈受損，因為輕微至適度受損對於偵測治療差異足夠敏感。進行成對之t-試驗以比較僅含聚合物之支架(對照群組)到含聚合物加藥物支架(治療群組)之變數。此

研究在規劃之時間點之前沒有動物死亡。

表3顯示使用之豬隻及動脈。表3中，LCX意指左冠狀動脈之彎曲分支，LAD意指左前下方之冠狀動脈，且RCA意指右方冠狀動脈。

表 3
使用之豬隻及血管

1	2000-G-693	RCA -對照組	11	2000-G-742	LAD -試驗組
	2000-G-693	LCX -試驗組		2000-G-742	OM (LCX) -對照組
2	2000-G-698	RCA -試驗組	12	2000-G-744	RCA -試驗組
	2000-G-698	LAD -對照組		2000-G-744	LAD -對照組
3	2000-G-702	RCA -試驗組	13	2000-G-748	RCA -試驗組
	2000-G-702	LAD -對照組		2000-G-748	LAD -對照組
4	2000-G-709	RCA -對照組	14	2000-G-749	RCA -對照組
	2000-G-709	LAD -試驗組		2000-G-749	LCX -試驗組
5	2000-G-306	RCA -對照組	15	2000-G-753	RCA -對照組
	2000-G-306	LAD -試驗組		2000-G-753	LAD -試驗組
	2000-G-306	*LCX -試驗組	16	2000-G-754	RCA -試驗組
6	2000-G-672	RCA -試驗組		2000-G-754	LCX -對照組
	2000-G-672	LAD -對照組	17	2000-G-755	RCA -對照組
7	2000-G-712	RCA -對照組		2000-G-755	LAD -試驗組
	2000-G-712	LCX -試驗組	18	2000-G-756	RCA -試驗組
8	2000-G-735	RCA -對照組		2000-G-756	LAD -對照組
	2000-G-735	LAD -試驗組	19	2000-G-757	LAD -對照組
9	2000-G-736	RCA -對照組		2000-G-757	LCX -試驗組
	2000-G-736	LCX -試驗組	20	2000-G-760	LAD -試驗組
10	2000-G-740	RCA -試驗組		2000-G-760	LCX -對照組

表 4 顯示平均受損之所有數據及各支架之血管內膜新生厚度之匯整結果，包含相鄰、中間及不相鄰片段。表 4 亦顯示當以內彈性內膜(IEL)及外彈性膜(EEL)測量時之內腔尺寸、狹窄百分比及動脈尺寸。

表 4
概述：所有測量(不相鄰、中間、相鄰)

ID	相鄰 參考	不相鄰 參考	內腔	IEL	EEL	平均受損	% 狹窄	血管內膜新生面積	NIT
對照組	不相鄰								
平均	4.46	3.96	4.88	7.66	9.00	0.22	36.10	2.79	0.41
SD	1.20	1.16	1.30	1.15	1.10	0.26	15.41	1.29	0.17
對照組	中間								
平均	4.46	3.96	4.94	7.71	9.08	0.08	36.23	2.77	0.38
SD	1.20	1.16	1.44	1.07	1.15	0.14	14.93	1.20	0.16
對照組	不相鄰								
平均	4.46	3.96	5.11	7.89	9.30	0.15	35.35	2.78	0.38
SD	1.20	1.16	1.38	1.33	1.42	0.22	11.94	1.04	0.12
試驗	不相鄰								
平均	4.26	3.41	6.04	7.70	9.01	0.26	22.35	1.66	0.25
SD	1.26	0.96	1.55	1.49	1.47	0.43	8.58	0.58	0.06
試驗	中間								
平均	4.26	3.41	6.35	7.75	8.98	0.04	18.71	1.41	0.22
SD	1.26	0.96	1.29	1.18	1.31	0.07	5.68	0.33	0.05
試驗	相鄰								
平均	2.56	2.15	3.31	4.06	4.66	0.19	16.79	1.29	0.18
SD	1.66	1.37	2.39	3.48	4.15	0.13	9.97	0.80	0.12

試驗群組(聚合物加藥物支架)或對照群組(僅含聚合物之支架)中，就跨過相鄰、中間或不相鄰片段之血管內膜新生面積或厚度在統計上而言並沒有明顯差異。此發現與先前研究相當吻合，且因此針對試驗裝置(聚合物加藥物支架)對於對照裝置(僅含聚合物之支架)統計上之比較可僅使用中間片段。

表 5 顯示在試驗群組及對照群組間之統計學 t-試驗比較。

其血管內膜新生厚度、血管內膜新生面積、內腔尺寸及內腔再狹窄百分比在統計上有明顯的差異，因此藥物溶離之支架明顯的較有利。相反的，對於平均受損等級、外彈性層或內彈性層面積，在試驗組(聚合物加藥物支架)及對照組(僅含聚合物之支架)在統計上並沒有明顯差異。

表 5

試驗組相對對照組參數之統計學比較：中間片段數據(t-試驗統計學)

參數	差異	t-試驗	DF	標準誤差	降低95%	升高95%	p
內腔	-1.17	-2.28	38	0.52	-2.21	-0.13	0.029
IEL	0.03	0.088	38	0.36	-0.71	0.78	0.93
EEL	0.2	0.499	38	0.39	-0.599	0.99	0.62
NI厚度	0.18	5.153	38	0.034	0.106	0.244	<.0001
NI面積	1.21	3.62	38	0.33	0.53	1.88	0.0008
平均受損	0.038	1.137	38	0.033	-0.02	0.106	0.26
狹窄%	14.54	2.97	38	4.9	4.61	24.47	0.005

觀察與放置支架片段相鄰及不相鄰之參考動脈且定量。此等血管在所有情況下均呈現正常，對照組(僅含聚合物之支架)及試驗組(聚合物加藥物之支架)二者均未受損。見圖3A及3B。以下數據顯示對照組之支架及試驗組之支架間在尺寸上並沒有統計上明顯之差異。

	相鄰參考直徑(mm)	不相鄰參考直徑(mm)
對照組 (平均±SD)	4.46±1.20	3.96±1.16
試驗 (平均±SD)	4.26±1.26	3.41±0.96

數據證明在統計上存在明顯之差異，對於溶離出唑塔羅莫之支架有利。本發明之支架可獲得較低之血管內膜新生面積、較低之血管內膜新生厚度及較大之內腔面積。試驗組(聚合物加藥物支架)及對照組(僅含聚合物之支架)中之發炎或受損參數並沒有明顯差異。相較於試驗組，對照組之動脈尺寸(包含支架)並沒有明顯差異。後來之發現提示在包含藥物之聚合物塗層之動脈再造特性並無明顯差異。

至多，在聚合物加藥物之支架及僅含聚合物之支架上發現中度發炎。該發現提示聚合物可呈現滿意之生物相容性，即使未負載藥物亦然。其它研究顯示當藥物自聚合物完全離開時，聚合物本身產生足夠發炎以引起血管內膜新生。該現象可負責臨床上後續再狹窄之發現現象之成因。因為此實例中之聚合物並不會造成冠狀動脈發炎，因此在藥物消耗後與聚合物有關之後續問題並不太可能發生。

總而言之，自聚合物塗層溶離化合物唑塔羅莫之支架當置於冠狀動脈時可減少豬隻模型中之血管內膜新生過度增生。

實例 4

此實例之目的為測定自塗佈有包含磷醯膽鹼側基之生物

可相容聚合物之316L電拋光之不銹鋼薄片(Electropolished Stainless Steel Coupons)釋出唑塔羅莫藥物之速率。

自藥瓶移除HPLC藥瓶蓋子上之橡膠隔膜，且置於玻璃藥瓶中，使之"鐵氟龍"面朝上。此等隔膜可用於支撐試驗樣品。試驗樣品為已經先行塗佈包含磷醯膽鹼側基之生物可相容聚合物(PC聚合物)之316L不銹鋼薄片。冠狀動脈支架通常係由316L不銹鋼製成，且可塗佈以PC聚合物以獲得負載藥物之儲存位置。將用於刺激支架之經塗佈薄片置於該隔膜上。經由使用玻璃Hamilton針筒，將唑塔羅莫及乙醇之溶液(10 μ l)施加於各薄片表面。此溶液包含溶於100%乙醇(3.0毫升)中之唑塔羅莫(30.6毫克)。此針筒在每次施用之間以乙醇清潔。將玻璃藥瓶之蓋鬆鬆的放置在藥瓶上，因此可確保適當的通風。使薄片乾燥最少1.5小時。依該方式放置十二(12)個薄片-六個用於測定負載於裝置上之平均藥物量，且六個用於測量自裝置釋出藥物所需之時間。

為測定負載於薄片上之唑塔羅莫總量，自藥瓶移除薄片且置於50/50乙腈/0.01 M磷酸鹽緩衝液(pH 6.0，5.0毫升)中。將薄片置於5210 Branson超音波中一小時。接著自溶液移開薄片且以HPLC分析溶液。

釋出時間之研究係經由將個別薄片浸在pH 6.0之0.01 M磷酸鹽緩衝液之新鮮母液(10.0毫升)中，且在時間間隔5、15、30及60分鐘後取出。就120、180、240、300、360分鐘之其餘時點而言，係使用5.0毫升體積之緩衝液。為協

助藥物釋出期之期間的混合，因此將樣品置於設定在低速之Eberbach搖動器上。所有溶液母液均在最後樣品之試驗完成後進行HPLC分析。

HPLC分析係以設定如下之Hewlett Packard系列1100設備進行：

注射體積 = 100 µl
 獲取時間 = 40分鐘
 流速 = 1.0 ml/min
 管柱溫度 = 40°C
 波長 = 278 nm
 移動相 = 65% 乙腈/35% H₂O
 管柱 = YMC ODS-A S5 µm, 4.6 x 250 mm 零件編號 A12052546WT

上述實驗結果顯示以下之釋出數據(表6)：

表6

時間(min.)	釋出百分比	標準偏差
0.00	0.00	0.00
5.00	1.87	1.12
15.00	2.97	1.47
30.00	3.24	1.28
60.00	3.29	1.29
120.00	3.92	1.28
180.00	4.36	1.33
240.00	4.37	1.35
300.00	6.34	2.07
360.00	7.88	1.01

實例 5

此實例之目的係自15 mm BiodivYsio藥物輸送支架測定唑

塔羅莫之負載及釋出。

為了以藥物負載支架，因此製備濃度為50毫克/毫升之含唑塔羅莫之乙醇，且分配於十二個藥瓶中。將十二個個別塗佈有聚合物之支架置於設計之治具上，以支撐支架於垂直位置，且將支架垂直浸泡於藥物溶液中五分鐘。自藥瓶移出支架及治具且使支架與吸附材料接觸吸乾過量之藥物溶液。接著使支架在空氣中以倒轉垂直位置乾燥30分鐘。

自治具移開支架，且將各支架置入50/50乙腈/磷酸鹽緩衝液(pH 5.1，2.0毫升)中，且經超音波震動一小時。自此溶液移出支架且分析溶液之藥物濃度，其可計算支架上原有藥物之量。此方法獨立的顯示可自支架塗層移除至少95%之藥物。平均上，支架包含 120 ± 9 微克之藥物。

將負載藥物之支架置於治具上且置於個別藥瓶中之0.01 M 磷酸鹽緩衝液(pH=6.0，1.9毫升)中。將此等樣品置於設定在低速之Eberbach搖動器上，以提供前後攪動。為避免緩衝液中之藥物接近飽和，需將支架在下列時點定期移到新鮮緩衝液藥瓶中：15、30、45、60、120、135、150、165、180、240、390分鐘。在藥物釋出期間研究結束時，以HPLC針對藥物濃度對解離之緩衝液藥瓶進行分析。數據(表示為藥物釋出累積%對時間之函數)顯示於下表(表7)：

表7

時間(min)	藥物釋出累積%
15	0.3
30	1.1
45	2.1
60	3.2
120	4.3
135	5.9
150	6.3
165	6.8
180	7.4
240	10.8
390	13.2

實例 6

唑塔羅莫(雷帕黴素之一種四唑類似物)已在豬的冠狀動脈支架引致之受損中顯示具有抗再狹窄活性，Schwartz, 自豬的冠狀動脈中的生物可相容之Biodiv Ysio PC冠狀動脈支架輸送之雷帕黴素之R.S.效力評估(R.S. Efficacy Evaluation of a Rapamycin Analog (A-179578) Delivered from the Biocompatibles BiodivYsio PC Coronary Stents in Porcine Coronary Arteries)，技術報告，Mayo臨床及基礎，Rochester，MN。此實例之目的係評估唑塔羅莫在健康男性中逐漸增加之單一靜脈內(IV)劑量之安全性及醫藥動力學(PK)。

目前，第一次人體研究係依循在100至900 μg 劑量範圍內唑塔羅莫之靜脈點滴投藥研究唑塔羅莫之安全性及醫藥動力學。靜脈點滴劑量投藥將模擬唑塔羅莫在體內自塗佈藥物之支架最快速的意料外釋出。

此為第1期、單一逐漸增加劑量、雙-盲、隨機、對照安

慰劑之單一中心研究。將六十(60)位成年健康男性分成100、300、500、700及900 µg之5個IV劑量組。對個體之人口統計資料彙整於表9。

表 9
所有個體之人口統計彙整

	平均± SD (N = 60)	最小-最大
平均(年齡)	32.6 ± 7.1	19 – 44
體重(kg)	80.0 ± 10.6	62 – 104
身高(cm)	180.5 ± 7.2	160 – 195
種族	60個高加索人(100%)	

隨機指定個體在加速條件下接受單一靜脈劑量之唑塔羅莫或相符之靜脈安慰劑，如表10中所示之劑量流程所示。

表10

治療組	雙盲治療組	個體數
I	100 µg唑塔羅莫/安慰劑	8/4
II	300 µg唑塔羅莫/安慰劑	8/4
III	500 µg 唑塔羅莫/安慰劑	8/4
IV	700 µg 唑塔羅莫/安慰劑	8/4
V	900 µg 唑塔羅莫/安慰劑	8/4

自前述降低劑量組評估安全性數據後投予較高劑量。治療組間隔至少7天。基於安全理由，將各治療組分成六個個體之二群，且二群劑量至少間隔1天。

劑量係以IV點滴對8個個體投藥歷時3分鐘。各劑量組中4個個體接受唑塔羅莫，且4個個體接受安慰劑。在168小時內針對唑塔羅莫之血中濃度取樣，且使用具有0.20 ng/ml之LOQ之LC-MS/MS測量。

投藥前(0小時)及在研究當天(第1天)投藥後0.083(5分鐘)、0.25、0.5、1、2、4、8、12、16、24、36、48、72、96、120、144及168小時時，以靜脈刺穿收集七(7)-毫升血液樣品於包含乙二胺四乙酸(EDTA)之抽真空收集瓶中。

使用有效之液體/液體萃取HPLC縱排質譜之方法(LC-MS/MS)(Ji等人，2004)測定唑塔羅莫之血中濃度。使用0.3毫升血液樣品對唑塔羅莫定量之下限為0.20 ng/mL。所有校正曲線之測定係數(r^2)值大於或等於0.9923。

以負面事件、生理檢測、維生徵象、ECG、注射位置及實驗室測試分析為準評估安全性。

使用非區隔之方法評估唑塔羅莫之醫藥動力學參數值。此等參數包含：唑塔羅莫投藥後5-分鐘之濃度(C_5)、劑量公稱化 C_5 、消除速率常數(β)、半生期($t_{1/2}$)、血中濃度對時間曲線之自時間0至最後可測量濃度之時間作圖下方之面積($AUC_{0-最後}$)、劑量公稱化 $AUC_{0-最後}$ 、血液濃度對時間之曲線外插至無限時間下方之面積($AUC_{0-無限}$)，劑量公稱化之 $AUC_{0-無限}$ ，完全清除(CL)及分佈體積(Vd_β)。

唑塔羅莫經靜脈投藥後之平均血中濃度時間曲線分別以直線規格及自然對數-直線規格列於圖4及5。

二次攝取每次投藥後，唑塔羅莫之平均 $\pm$ SD醫藥動力學參數列於表11中。

表11
唑塔羅莫之平均±SD藥物動力學參數

藥物動力學參數	唑塔羅莫劑量				
	100 µg (N=8)	300 µg (N=8)	500 µg (N=8)	700 µg (N=8)	900 µg (N=8)
C ₅ (ng/mL)	13.48 ± 2.87	36.71 ± 9.82*	56.50 ± 27.54*	88.73 ± 5.00	110.78 ± 15.91*
C ₅ /劑量(ng/mL/µg)	0.13 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.11 ± 0.05	0.13 ± 0.01	0.12 ± 0.02
AUC _{0-最後} (ng·h/mL)	24.57 ± 5.89	77.79 ± 13.70	146.04 ± 32.39	207.92 ± 19.44	240.80 ± 19.19
AUC _{0-最後} /劑量 (ng·h/mL/µg)	0.25 ± 0.06	0.26 ± 0.05	0.29 ± 0.06	0.30 ± 0.03	0.27 ± 0.02
AUC _{0-無限} (ng·h/mL)	35.28 ± 6.15	91.17 ± 14.68	162.44 ± 29.58	221.77 ± 19.60	254.47 ± 17.60
AUC _{0-無限} /劑量(ng·h/mL/µg) [#]	0.35 ± 0.06	0.30 ± 0.05	0.32 ± 0.06	0.32 ± 0.03	0.28 ± 0.02
β (1/h) [#]	0.027 ± 0.006	0.019 ± 0.002	0.017 ± 0.003	0.020 ± 0.001	0.018 ± 0.002
t _{1/2} (h) ^{\$}	26.0 ± 6.0	35.9 ± 4.6	40.2 ± 7.8	35.0 ± 2.4	39.0 ± 3.9
CL (L/h)	2.90 ± 0.44	3.36 ± 0.50	3.17 ± 0.58	3.18 ± 0.28	3.55 ± 0.24
Vd _β (L) [#]	113 ± 23	175 ± 23	190 ± 49	161 ± 15	202 ± 29

\$ 調和平均值±擬標準偏差; 估算的t_{1/2}係基於對β之統計學試驗; A>10%對個體201、304及512之5-分鐘樣本所發生之取樣時間偏差;對該等個體之C₅濃度未予計算(N=7); #劑量相關之統計學有意義單調趨勢

為研究劑量比例及直線醫藥動力學之問題，因此進行共變異數分析(AVCOCA)。個體以劑量分類，且以體重作為共變異數。變數分析包含β、Vd_β、劑量公稱化之C₅及劑量公稱化之AUC_{0-最後}與劑量公稱化之AUC_{0-無限}之對數。劑量不變前提之主要試驗係針對劑量之單調函數以良好之功率對劑量水平效果進行試驗。另外，在ANCOVA架構下比較最高及最低劑量水平。

圖6敘述唑塔羅莫C_{max}、AUC_{0-最後}及AUC_{0-無限}之劑量比例。由該圖中可看出，發現該等參數中提示劑量比例增加之劑量公稱化C_{max}及AUC_{0-最後}在統計上並沒有明顯之單調趨勢。針對唑塔羅莫之劑量公稱化AUC_{0-無限}(p=0.0152)發現劑量在統計上明顯的單調趨勢。然而，所有組之劑量公稱AUC_{0-無限}之成對比較顯示僅100 µg劑量公稱化之AUC_{0-無限}與900 µg及300 µg(分別為p=0.0032及p=0.0316)在統計上明顯不同。亦發現β在統計上明顯的單調趨勢。該偏離可能

係因為對於100 µg劑量組之 β 稍微過度估算。平均唑塔羅莫 C_5 (在5分鐘時之濃度)及 $AUC_{0-\infty}$ 隨劑量成比例增加，如表12所示。

表12

藥物動力學參數	劑量(µg) (N = 8)				
	100	300	500	700	900
C_5 (ng/mL)	13.48± 2.87	36.71± 9.82	56.50± 27.54	88.73± 5.00	110.78± 15.91
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	35.28± 6.15	91.17± 14.68	162.44± 9.58	221.77± 19.60	254.47± 17.60
CL (L/h)	2.90± 0.44	3.36± 0.50	3.17± 0.58	3.18± 0.28	3.55 ± 0.24

研究劑量之平均半生期範圍在26.0-40.2小時之間且在300-900 µg劑量範圍內沒有明顯差異。唑塔羅莫在所有劑量均可充分承受且在臨床上不會發現明顯的生理檢驗結果、維生徵象或實驗測量。

安全性

與唑塔羅莫有關之最常見治療突然出現之負面事件(由任一治療群組中之二或多個個體所報導)為注射部位反應及疼痛。

大部分負面事件在嚴重性上為溫和且可自發性的獲得緩解。

此研究並未提出嚴重之負面事件。

此研究期間之生理檢驗觀察、維生徵象、臨床實驗或ECG參數在臨床上並沒有明顯改變。

結論

IV 唑塔羅莫之醫藥動力學對於 C_5 及 $AUC_{0-\infty}$ 在 100-900 μg 之劑量範圍內與劑量成正比。整體而言，唑塔羅莫之醫藥動力學在 100 μg 至 900 μg 之劑量範圍內基本上呈線性，如 C_5 、 $AUC_{0-\infty}$ 及 $AUC_{0-\infty}$ 之劑量比例增加所說明。至多 900 μg 之單劑 IV 點滴劑可在沒有安全性考量下投藥。

所研究之劑量範圍內唑塔羅莫之平均排除半生期範圍為 26.0 至 40.2 小時。平均清除性及分佈體積範圍分別為 2.90 至 3.55 L/h 及 113 至 202 L。 β 之線性動態所觀察之偏離及 Vd_β 之明顯限度係由於 100 μg 劑量組之 β 過度估算。

單劑 100 至 900 μg 之唑塔羅莫通常可被個體完全承受。

實例 7

此研究係設計以評估唑塔羅莫在多次投藥後之醫藥動力學，且分析當健康個體在最大之全身性暴露下之安全性。主要目的為明顯高於自經塗佈之支架溶離之藥物預期量之唑塔羅莫總暴露量。此研究係檢驗唑塔羅莫於第 1 期、經 200、400 及 800 μg 劑量多次靜脈注射後之多次劑量漸增量研究，對健康個體每日進行持續 14 天之醫藥動力學及安全性。

方法

第 1 期、多次漸增量、雙盲、安慰劑對照之隨機研究。對均分成 3 組之每日一次 (QD) 攝取 (200、400 或 800 μg QD，每攝取有 16 個活性劑及 8 個安慰劑) 之 72 個個體投予 60-分鐘 QD IV 灌注之唑塔羅莫持續 14 天。第一次投藥後 24

小時內、第10、11、12、13天投藥前及14天投藥後168小時之時，收集血液樣品。第1、14、16、18及20天之24小時內收集尿液樣品。使用有效之LC/MS/MS法測定血液及尿液之唑塔羅莫濃度。以區隔分析測定醫藥動力學參數。計算所有天數之 $AUC_{0-\infty}$ (包含全部14天劑量之時間0至無限之血中濃度-時間曲線下方之面積)。評估劑量與時間-線性度及穩定態之達成。測定尿液中藥物消失之分率。

此研究中登記健康狀況大體上良好之七十二(72)位男性及女性個體。統計資料彙整於表13中。

表13

對所有隨機分配之組I、組II及組III個體之人口統計學概述

	平均± SD (N = 72)	最小-最大
年齡(歲)	36.9±7.8	19 – 59
體重(kg)	78.0±8.2	61 – 97
身高(cm)	178.5±6.3	163 – 193
性別	70位男性(97%)、2位女性(3%)	
種族	71位白人(99%)、1位黑人(1%)	

將個體在二不同位置隨機分成三組(第I、II及III組)，如表14中所示。各組中，在二研究位置將個體均分且位置登記12位個體(八位個體為唑塔羅莫，四位個體為安慰劑)。各劑量組之劑量流程如下所列：

表14
劑量流程

組	個體數	雙盲IV治療
I	16 ⁺	200 µg唑塔羅莫歷時60分鐘QD共計14天
	8	安慰劑歷時60分鐘QD共計14天
II	16	400 µg唑塔羅莫歷時60分鐘QD共計14天
	8	安慰劑歷時60分鐘QD共計14天
III	16	800 µg唑塔羅莫歷時60分鐘QD共計14天
	8	安慰劑歷時60分鐘QD共計14天

+ 個體2112過早中斷該研究;在研究第9天個體撤回承諾

在禁食條件下，分別在研究之第1到第14天使個體接收每天一次60-分鐘(QD)靜脈注射200、400或800 µg之唑塔羅莫，或對第I、II及III組靜脈注射相符合之安慰劑。藥物係經與y-位置裝置相連之注射泵投藥，其亦於60分鐘內注射125-150毫升之5%葡萄糖水溶液(D5W)。該等組以與先前組最終劑量隔開至少7天連續投藥，且分析自前一組之安全數據分析期間次一組之第一劑量。漸增劑量取決於較低劑量組之安全性分析。

於包含鉀EDTA之試管中收集五(5)-毫升血液樣品，以評估投藥前(0小時)，及在研究第1至14天開始注射後之0.25、0.5、1.0、1小時5分鐘、1.25、1.5、2、3、4、8、12、18及24小時時之唑塔羅莫濃度。在研究第14天開始灌注後之36、48、72、96、120、144及168小時時及在第10、11、12及13天投藥之前收集額外樣品。於下列期間將尿液收集在沒有保存劑之容器中：在研究第1、14、16、18及20天開始灌注後之0至6、6至12、12至18及18至24小

時。

使用適宜之液體/液體萃取 HPLC 縱排質譜法 (LC-MS/MS)⁵ 測定唑塔羅莫之血液及尿液濃度。唑塔羅莫定量下限使用 0.3 mL 血液樣品為 0.20 ng/mL，且使用 0.3 mL 尿液樣品為 0.50 ng/mL。

基於負面事件、生理檢驗、維生徵象、ECG、注射位置及實驗室試驗分析為主評估安全性。

結果

以具有第一順序排除之三個區隔開放模型敘述所有個體之唑塔羅莫血液濃度-時間數據。就研究攝取整體而言，平均區隔之醫藥動力學參數之範圍為：CL 4.0-4.6 L/h; V_1 11.3-13.1 L; V_{ss} 92.5-118.0 L，及最終排除 $t_{1/2}$ 24.7-31.0 h。唑塔羅莫醫藥動力學在第 1 及 14 天之研究攝取上與計量之線性度相符。同時套用第 1 及 14 天之數據之醫藥動力學模型顯示時間-線性醫藥動力學。所研究之攝取之天-AUC_{0-∞}均在 677-2395 ng•hr/mL 之間。平均而言，在投藥後 24 小時內可在尿液中回收 0.1% 之唑塔羅莫劑量。

醫藥動力學及統計分析

對個別個體使用區隔分析評估唑塔羅莫之醫藥動力學參數值。針對各個個別個體同時進行研究第 1 天之第一次劑量、研究第 14 天之最後一次劑量及研究第 10、11、12 及 13 天之最低 (trough) 濃度之數據模型。測定之參數為：中心區隔之體積 (V_1)、最終排除之數率常數 (γ)、清除性 (CL)、穩定態時之分佈體積 (V_{ss})、半生期 ($t_{1/2}$)、最大濃度

($C_{\max}$)、最大濃度之時間($T_{\max}$)、14天之血液濃度對時間曲線下方之面積(AUC_{τ})及相對應之劑量公稱化之 $C_{\max}$ 及 AUC_{τ} 。使用各個體之最佳模型預估14天之個別濃度-時間概況，以估算研究期間之慢性暴露，亦即 $C_{\max}$ 及所有天- $AUC_{0-\infty}$ (考量研究中全部14個劑量之預定血液濃度-時間概況之時間0至無限大以下之面積)。

為分析研究第14天劑量之劑量比例，因此進行劑量-公稱化之 $C_{\max}$ 、劑量-公稱化之AUC及最終排除之速率常數自然對數之共變異數分析(ANCOVA)。中心及劑量為因素且體重為共變異數。為解決是否達到穩定之問題，因此以研究第10-14天之劑量公稱化投藥前濃度為準進行以中心及劑量水平作為因素之重複測量分析。

醫藥動力學

以具有第一級排除之三個區隔開放模型描述所有個體之唑塔羅莫血液濃度-時間數據。第1天、第14天及第1至14天之唑塔羅莫之平均血液濃度列於圖7。唑塔羅莫之醫藥動力學參數之平均 $\pm$ SD值列於表15。

表15
唑塔羅莫之平均 $\pm$ SD區隔之醫藥動力學參數

醫藥動力學參數(單位)		投藥組		
		200 μ g QD (N = 15)	400 μ g QD (N = 16)	800 μ g QD (N = 16)
V_1	(L)	11.4 $\pm$ 1.7	11.3 $\pm$ 1.0	13.1 $\pm$ 3.2
γ	(h-1)	0.028 $\pm$ 0.005	0.022 $\pm$ 0.003	0.023 $\pm$ 0.003
$C_{\max}^*$	(ng/mL)	11.2 $\pm$ 1.1	21.4 $\pm$ 2.4	38.7 $\pm$ 6.3
$C_{\max}/Dose^*$	(ng/mL/ μ g)	0.056 $\pm$ 0.006	0.053 $\pm$ 0.006	0.048 $\pm$ 0.008

AUC _τ *	(ng.h/mL)	49.0 ± 6.2	104.2 ± 19.0	179.5 ± 17.4
AUC _τ /Dose*	(ng.h/mL/μg)	0.245 ± 0.031	0.260 ± 0.047	0.224 ± 0.022
t _{1/2} \$*	(h)	24.7 ± 4.6	31.0 ± 4.6	30.0 ± 4.1
CL*	(L/h)	4.2 ± 0.6	4.0 ± 0.9	4.6 ± 0.4
V _{ss} *	(L)	92.5 ± 13.0	111.5 ± 21.1	118.0 ± 18.7

\$ 調和之平均± 擬標準偏差

* 後續預測參數

因整個研究攝取之觀察對預定診斷作圖中沒有發現偏差，因此整個研究劑量攝取之區隔醫藥動力學參數範圍極為狹窄，且後續參數中之整個研究劑量攝取中並未發現有意義之趨勢，對整個研究劑量攝取推斷唑塔羅莫之劑量線性度。

下列圖式顯示唑塔羅莫第14天 C_{max}及 AUC_{0-24h}之劑量比例性。圖8a、8b及8c分別顯示第1天、第14天及第1-14天針對200、400及800 μg QD劑量組之平均唑塔羅莫血液濃度-時間分佈圖。對各劑量組而言，此模型適當描述第1天以及第14天之數據，且列舉於圖9中(套入800 μg QD劑量組數據後平均觀察及預測之血液濃度對時間作圖之實例)。以假設線性動態之3-區隔模型觀察第1到14天之唑塔羅莫濃度-時間數據最佳之套用顯示唑塔羅莫呈現出不隨時間而變之清除度。

如圖9中所示，研究第10-14天未發現劑量公稱化投藥前濃度統計上之差異。

200、400及800 μg QD劑量組之中值 C_{max}分別為11.4、22.1及38.9。對應之平均所有天-AUC_{0-∞}分別為677、1438及

2395 ng•h/mL。

針對800 µg之QD劑量組計算尿液中去除之唑塔羅莫劑量分率。平均而言，第1天及第14天於24-小時內可於尿液中回收約0.1%之唑塔羅莫。

安全性

與唑塔羅莫有關之最常見之治療-緊急負面事件為疼痛、頭痛、注射部位反應、皮膚乾燥、腹部疼痛、腹瀉及出疹。主要負面事件之嚴重性屬中等且可自發性解緩。該研究中並未報告有嚴重負面事件。尤其，沒有個體呈現出任何在免疫抑制、QTc延長之臨床上或生物化學跡象或臨床上明顯負面事件。

結論

唑塔羅莫醫藥動力學在靜脈投藥持續14天下在整個研究之劑量攝取範圍內與劑量成比例且不隨時間變動。

唑塔羅莫QD劑量之穩定態在第10天達到，此時為測量第一個最低樣品之日期。

因每天尿液中未改變藥物排出約0.1%劑量，因此腎臟之排泄並非排除唑塔羅莫之主要路徑。

唑塔羅莫通常在持續14天給予200、400及800 µg之多次劑量時被完全承受。

實例8 唑塔羅莫及紫杉醇之抗增生活性

進行實驗以研究唑塔羅莫(ABT-578)與紫杉醇合併投藥時之作用。使用體外增生分析測定紫杉醇及唑塔羅莫對人類冠狀動脈平滑肌(hCaSMC)及內皮細胞(hCaEC)之抗增生活

性之效果。血管平滑肌細胞增生及轉移到血管內膜新生為再狹窄損害中發現之特有疾病反應(Lafont及Libby, 1998)。結果，尤其測量選用之抗再狹窄化合物對人類冠狀動脈平滑肌及內皮細胞之抗增生活性之體外分析可預測體內可能之抗再狹窄活性。

如於體外以併入氙之分析測量，可減弱成長因子調控之人類冠狀動脈平滑肌細胞(hCaSMC)增生之化合物或化合物之組合為可候選之抗再狹窄劑。併入氙之分析為測定細胞數量及增生之精確且敏感之方法。此分析係用於測定單獨證明具抗增生活性之藥劑是否同樣亦可證明併用時之活性。另外，證明抗增生活性效力較低之藥劑可阻斷多種有效抗增生藥劑之合併投藥時活性。唑塔羅莫之抗增生活性被塔羅莫(tacrolimus)所弱化為此作用之明顯實例(圖10A)。為測定唑塔羅莫與紫杉醇併用之潛在抗再狹窄活性，在各化合物存在下及併用下測量hCaSMC之增生作用。

紫杉醇會干擾微小管之解聚合，阻斷S期之細胞進展(Schiff及Horwitz, 1980)。唑塔羅莫，如雷帕黴素(rapamycin)，經由mTOR抑制作用阻斷與環素有關之激酶，且在G1-S期抑制細胞循環進展(Marx 等人, 1995; Sehgal, 1998; Sehgal, 2003)。

為了測定紫杉醇是否會弱化或增強唑塔羅莫活性，因此測定紫杉醇及唑塔羅莫單獨使用及併用對成長因子誘發之增生之效果。使用等效測量分析法及合併指數分析針對相加性分析數據。等效劑量分析法為併用獲得特定效力水準之劑量成對之Cartesian作圖。其為圖示顯示藥物併用之結果

及類似研究之便利方法，因為落在連接軸心點之線下方或上方之實驗點之成對值分別顯示相乘性及非相乘性作用。

增生分析法

³H-胸苷之攝取

細胞增生作用係經由將³H-胸苷加於以血清及成長因子刺激之細胞新合成DNA中而追蹤。將指數型生長之hCaSMCs以5,000個細胞/孔(對hCaECs而言為10,000個細胞/孔)播入96-孔平底組織培養盤中。使細胞附著隔夜。隔日移除成長培養基，且以未補充之(基礎)培養基洗滌細胞二次，以移除微量血清及成長因子。將基礎培養基(200 μl)添加於各孔中，且使細胞在缺乏成長因子及血清之下培育，使其匱乏同時使其處於G0狀態。在缺乏血清及成長因子之培養基中匱乏後(就hCaSMCs而言為48小時且就hCaECs而言為39小時)，細胞以200 μl不含或含有藥物之補充培養基再補充。所有孔中二甲基亞砷(DMSO)之最終濃度維持在0.1%。經72小時培育期後，於各孔中添加25 μl(1 μCi/孔)之³H-胸苷(Amersham Biosciences; Piscataway, NJ)。使細胞在37°C下培育16-18小時，且使用細胞收取器(Harvester 9600, TOMTEC; Hamden, CT)將細胞收取在包含經結合之玻纖過濾器之96-孔盤中。過濾器盤經空氣乾燥隔夜，且於各過濾器孔中添加MicroScint-20 (25 μl; PerkinElmer; Wellesley, MA)，且使用TopCount微盤閃爍計數器(PerkinElmer)計數該盤。對照組僅包含培養基、匱乏細胞及在完全培養基中之細胞。經由測定加於新合成之DNA中之³H-胸苷相對於完全培養基

中生長之細胞之抑制作用而建立藥物活性。

數據係以加入 ^3H -胸苷相對於經載劑處理之對照組之抑制百分比而表示，且以3-4次實驗之平均 $\pm$ SEM提供。產生各實驗之平均抑制值對藥物濃度之半自然對數作圖，且藉由相對於不含藥物之完全培養基中培養之細胞外插50%抑制程度測定各實驗之 IC_{50} (中值抑制濃度(細胞之增生減少50%之濃度))。最終之 IC_{50} 值為3-4次實驗之平均。

此等實驗中，x-軸代表藥物變化濃度。各圖包含單獨使用唑塔羅莫及單獨紫杉醇之曲線。各圖中曲線組係經由以固定濃度將紫杉醇添加於所示濃度之唑塔羅莫中產生。各曲線代表在所示固定濃度之紫杉醇存在下之唑塔羅莫(濃度示於x-軸)之劑量反應。

使用二種方法以分析唑塔羅莫及紫杉醇對增生之組合效果。等效劑量分析法係在數個有效量下產生(Tallarida等人，1989)。濃度反應曲線係以非線性回歸(Prism, GraphPad Software; San Diego, CA)套入，獲得 EC_{50} 及Hill斜率值。引出特定抗增生作用之濃度係使用四參數方程式(方程式1)測定：

$$Y = \text{底部} + (\text{頂端} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Hill斜率}))}$$

X為濃度之自然對數。Y為反應。

或者

$$Y = \text{底部} + \frac{(\text{頂端} - \text{底部})}{1 + \frac{\text{EC}_{50}^{\text{Hill斜率}}}{[X]^{\text{Hill斜率}}}}$$

[1]

其中X=獲得Y反應之藥物濃度之自然對數，且頂端及底

部值分別限制為100及0。除等效劑量分析法之外，使用有下列例外之Chou及Talalay (Chou及Talalay, 1984)方法針相乘機制進行分析。使用對各曲線產生之回歸模型代替中值效果數據(對數-對數作圖)，因為非線性四參數方程式更精確的描繪出濃度-反應曲線。中值效果之作圖受到低於0.2且大於0.8之分率佔據值嚴重的影響。依據方程式2計算獲得25%、50%、60%及75%之數種藥物組合之組合指數(CI)。

$$(D)_1/(D_x)_1 + (D)_2/(D_x)_2 + ((D)_1(D)_2)/(D_x)_1(D_x)_2 = CI \quad [2]$$

當在特定作用程度下，(D)₁及(D)₂為組合中藥物1及2之濃度，且(D_x)₁及(D_x)₂為藥物1單獨及藥物2單獨之濃度。CI值反映了假定各藥物依據其自身效力發揮作用之組合時的綜合效果。方程式2描述二個彼此間非排外化合物之組合時之預測作用。若各藥物均依據其本身劑量相關分率佔據性導致組合作用，則CI等於1。CI值低於1則視為相乘作用，且值明顯超過1則視為低於相加作用。因為CI間之關連性，且相乘、相加或相減作用均與作用量有關，因此CI係在數個作用量之下使用多重藥物組合測定。CI值係以所計算之作用量(或fa)之函數作圖。CI值(類似等效劑量分析法)之分析係與作用量有關，且隨著作用改變之量改變，因此比較CI值而考慮作用量係相當重要。CI值之精確度則與其計算中所用之濃度值相關。此研究中，係使用精確方法(以GraphPad軟體反覆的曲線套入)在數個作用量下自各累積的劑量反應曲線計算藥物濃度。可將可證明少許劑量相關之活性的數據套入劑量反應曲線中。此在高濃度試驗藥

劑之一存在下分析產生之劑量反應曲線尤其明顯。在此等條件下由劑量反應曲線測定藥物濃度之誤差可能在低作用量(fa)下獲得高的CI值。因此，由接近或超過半-最大值(half-maximum)(亦即 fa 約0.5)作用之充分定義之劑量反應曲線產生之CI值為藥物濃度之活性最精準之預測值。在此等條件下，低於1之CI值視為超過相加作用且值明顯超過1者則視為低於相加作用。值接近1則視為相加作用。

結果

此研究解決與再狹窄、人類冠狀動脈平滑肌(hCaSMC)及內皮細胞(hCaEC)有關連之二種細胞類型之藥劑活性。結果列於圖10及表16。圖10顯示塔羅莫於體外阻斷唑塔羅莫對平滑肌細胞之抗增生活性(圖10A)。亦顯示於體外唑塔羅莫、紫杉醇(P)及組合在平滑肌細胞(圖10B)及內皮細胞(圖10C)中之抗增生活性。圖10D-G顯示平滑肌細胞中之組合抗增生活性之等效劑量分析。產生特定程度之抗增生活性之濃度係由數據平均套入非線性曲線產生之劑量反應曲線測定。圖10H-K顯示唑塔羅莫及紫杉醇之組合在內皮細胞中之抗增生活性之等效劑量分析。產生特定活性程度之化合物濃度係由平均數據測定。圖10L-M顯示ABT-578及紫杉醇之組合在hCaSMC及hCaEC中之抗增生活性之組合指數(CI)分析。CI值係使用Chou及Talalay (Chou及Talalay, 1984)之方法自平均數據測定。

個別藥劑單獨之數據顯示唑塔羅莫及紫杉醇二者係劑量相關的抑制各細胞類型之增生。圖10B顯示以唑塔羅莫抑

制增生並未被紫杉醇阻斷。增加紫杉醇及唑塔羅莫二者之濃度幾乎可完全抑制 hCaEC及hCaSMC增生。此等數據顯示在低作用量(亦即增生之抑制作用 $\leq 50\%$)下，合併紫杉醇及唑塔羅莫之作用係預測為其個別活性之總和。此關聯性，除了在高程度抑制作用以外，可維持最大之抑制量。在高抑制量下，抗增生活性稍超過以各藥劑單獨活性預測之活性。hCaSMC數據之等效劑量分析及CI分析均顯示包含紫杉醇(2.5 nM)及唑塔羅莫之組合證明在高作用量(60及75%)下潛在之超過相加作用抗增生活性。

表16

以唑塔羅莫、紫杉醇及組合抑制hCaSMC及hCaEC之細胞增生			
藥物	hCaSMC	藥物	hCaEC
	IC ₅₀ (nM) 平均 $\pm$ SEM		IC ₅₀ (nM) 平均 $\pm$ SEM
ABT-578	4.2 $\pm$ 1.7	ABT-578	3.6 $\pm$ 0.2
PAC	3.0 $\pm$ 0.5	PAC	4.6 $\pm$ 0.3
ABT-578 + 0.1 nM PAC	5.0 $\pm$ 0.7	ABT-578 + 1 nM PAC	3.6 $\pm$ 0.3
ABT-578 + 1 nM PAC	4.0 $\pm$ 1.4	ABT-578 + 2.5 nM PAC	2.1 (n=2)
ABT-578 + 5 nM PAC	N.D.*	ABT-578 + 5 nM PAC	N.D.*
ABT-578 + 10 nM PAC	N.D.*	ABT-578 + 10 nM PAC	N.D.*

N.D.* 此等實驗中在 5 nM或超過 5 nM之單獨紫杉醇濃度可抑制增生大於 ABT-578之IC₅₀之 50%預防計算

此等數據顯示紫杉醇並不會阻斷唑塔羅莫之抗增生活性。另外，高濃度之唑塔羅莫及紫杉醇顯示呈現相乘作用之抗增生活性。

實例9 有利藥劑之溶離實驗

以 PC1036塗佈支架

進行任何實驗之前，先製備經塗佈之支架。此等為3.0 mmx15 mm 316L之電拋光不銹鋼支架。各支架均使用經過濾之20 mg/mL之含磷醯膽鹼聚合物PC1036(Biocompatibles Ltd.; Farnham, Surrey, UK)之乙醇(EtOH)溶液噴霧塗佈。此等支架先經空氣乾燥再於70℃下硬化16小時。接著使該等支架在<25 KGy下進行 γ 射線照射。

以治療物質負載支架

此等實驗中，將藥劑負載於支架上且檢視溶離分佈。大體而言，該程序如下。以各藥劑組合溶液負載多個經PC-塗佈之支架。藥物之溶液通常範圍為在100%乙醇中之2-20 mg/mL之唑塔羅莫及1.0-7.0 mg/mL之紫杉醇，且於溶液中添加約10%之PC1036以促進薄膜形成。以雙種藥物及單一藥物負載支架可經由在隔離單元內將適宜藥物以單次通過噴霧系統噴霧負載於支架上而達成。所有DES支架均由Abbott Laboratories TriMaxx N5製作，設計成15 mmx3.0 mm之支架，且所有導管均由Medtronic (Minneapolis, MN) OTW製造，15 mmx3.0。針對各組合所製造之數值包含用於加速溶離、藥物負載含量、雜質分佈及動物效力試驗之單元。支架在負載藥物溶液之前先經稱重。所有支架均自以比例91:9之適用藥物及PC1036包含於乙醇之溶液噴霧負載至其目標藥物含量。對紫杉醇:唑塔羅莫組合而言，係製備下列支架；7 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之紫杉醇與10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之唑塔羅莫，3.5 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之紫杉醇與5 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之唑塔羅莫，1 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之紫杉醇與10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之唑塔羅莫，單獨7 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之紫杉醇及單

獨 10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之唑塔羅莫。負載後，所有支架在開放藥瓶中於設定 40°C 之烘箱中烘乾 30 分鐘，且稱重測定藥物負載。接著再藉由以含 10 mg/ml 聚合物之乙醇溶液，以 5 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之 PC1036 上塗該負載有藥物之支架。

上塗之後，使支架在 70°C 下於烘箱中硬化二小時，接著稱重以測定上塗層重量。藥物負載後，將支架組裝於導管上，捲繞在囊球上。接著對塗層及物理缺陷目視檢查該支架。將支架/導管插入包裝環中且將支架/導管置於 Tyvek 袋中。該袋以 Vertrod (San Rafael, CA) 脈衝熱封口機密封。將支架辨識標籤置於袋之前側底部角落，包含該產物之密封區外面。接著將產物置於標識有產物詳細資料之白色盒中，且送至 EtO 殺菌。經殺菌後，將產物包裝於包含氧清除劑及乾燥劑之金屬箔袋中。該袋標示有支架辨識編號及產品詳細說明。將該袋密封且以氮氣衝填。

自支架萃取藥物

對各藥物使用三個支架以評估總藥物負載量。將等支架浸在 6 mL 之 50% 乙晴、50% 水溶液中且經超音波震盪 20 分鐘。以高壓液體層析 (HPLC) 分析萃取溶液中各藥物濃度。

以下討論之溶離實驗結束時，自溶離介質取出支架且浸在 50% 乙晴、50% 水溶液中且經超音波震動 20 分鐘。此等藥瓶中各藥物濃度顯示在此溶離實驗結束時留在支架上之藥物量。

溶離製程

就體外藥物溶離分析而言，展開支架(對各組 $n=3$)接著

置於在 USP Type II 溶解裝置中加熱至 37°C 之具有 1% Solutol HS 15 (BASF; Florham Park, NY) 之 10 mM 乙酸鹽緩衝液 (pH=4.0) 之溶液中。因為藥物之水溶解度極低因此需要溶解劑。該溶解介質係經緩衝使在 pH 超過 6 發生之羅莫類 (olimus) 藥物降解為最小。在 pH 4 下緩衝可解決該問題。因為此等藥物在此等 pH 範圍下之解離為最小，因此 pH 對溶離速率之衝擊應僅有少許。在選定之時間間隔下使用僅裝置鐵氟龍、不銹鋼或玻璃表面之注射取樣器自溶解容器抽取出樣品。在 15 min、30 min、1 hr、2 hr、4 hr、6 hr、8 hr、12 hr 及 24hr 後收集母液。樣品以 HPLC 分析唑塔羅莫及紫杉醇濃度。數據以溶離出之藥物以微克表示及以溶離出之平均百分比表示。

於 HPLC 法中，需要使用管柱切換使分析管柱之 Solutol 污染為最小，且洗滌該監視管柱，否則，系統變成經 Solutol 塗佈且戲劇性的改變層析駐留時間。先將樣品注入監控管柱中。一旦分析峰自監控管柱溶離出且通道分析管柱，則將監控管柱切換脫離分析路徑。接著洗滌監控管柱以在下一次注射之前移除 Solutol。

結果

圖 11-13 說明依下列負載唑塔羅莫及紫杉醇之支架之加速溶離速率：7 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之紫杉醇與 10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之唑塔羅莫，3.5 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之紫杉醇與 5 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之唑塔羅莫，1 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之紫杉醇與 10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之唑塔羅莫，僅 7 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之紫杉醇，及僅 10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 之唑塔羅莫如上述般與 5 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 上塗之聚合物

PC1036一起負載至支架上。

圖 11 中，顯示之 24 小時溶離分佈為其中一種有益藥劑為紫杉醇且第二種有益藥劑為唑塔羅莫。溶離係如上述般進行。紫杉醇單一藥物支架顯示二種釋出分佈之組合，最初大量釋出(約 60%)後接著變慢為零級釋出速率，但同時包含紫杉醇及唑塔羅莫之雙重藥物支架並未突然大量釋出。

圖 12 呈現與圖 11 相同之數據，但已藉最終支架萃取後對支架所測定之總藥物公稱化。由此可看出，自支架塗層回收 100% 之二種藥物，且回收之總藥物與藥物負載製程期間支架吸入重量所預測之藥物負載極為一致。此等數據，以及藥物效力及自相同批次對支架試驗之相關物質，顯示當如上述般製造時，藥物於聚合物塗層為穩定。小的標準偏差顯示雙重藥物溶離支架可以再現性之溶離動力學製造。

圖 13 中，四條曲線分別為唑塔羅莫單獨及在紫杉醇存在下，在相同條件下之溶離分佈(微克釋出量相對於時間)。由此可看出，屬於具有 10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 唑塔羅莫單獨或與紫杉醇併用之支架之三條曲線極為類似。此顯示紫杉醇對於唑塔羅莫之溶離分佈之影響極微小。預期第四條曲線(PTX3.5 及 Zota 5)可如其他支架一樣溶離一半之藥物---如其所進行。

實例 10 植入支架後體內血管內膜新生之形成

進行豬的冠狀動脈過度拉伸模型研究(Schwartz, 1992)以檢視植入支架後 28 天之血管內膜新生形成。此研究評估數種

隨機之藥物溶離支架對於對照組唑塔羅莫負載 (10 $\mu\text{g}/\text{mm}$, ZoMaxx™) 支架。意外地，自支架輸送之唑塔羅莫及紫杉醇之組合物高度有效，可對廣用之豬的冠狀動脈過度拉伸模型提供改善之減少血管內膜新生過度增生。

實驗設計及方法

在各豬隻中，二個主要冠狀動脈中各植入一試驗支架，且於第三條主要冠狀動脈中植入一塗佈唑塔羅莫 (10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 或 1.69 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) 之 ZoMaxx™ 支架。此外，三豬隻各植入比較用之三個無藥物之包含 TriMaxx™ 支架 (Abbott Laboratories; Abbott Park, IL) (總計 9 個支架)。供比較之支架包含 ZoMaxx™ 支架 (3.0x15 mm)，市售之希羅莫 (sirolimus) (8.5 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 或 1.40 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) 聚合物塗佈之 Cypher® 支架 (3.0 x 13 mm; Cordis Corp.; Miami, FL) 及紫杉醇 - (6.8 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 或 1.0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) 聚合物塗佈之 Taxus® 支架 (3.0 x 16 mm; Boston Scientific; Natick, MA)。其餘組的支架為 3.0x15 mm。此研究包含具有相同藥物負載如 Taxus (7 $\mu\text{g}/\text{mm}$) 但負載有 PC-1036 作為輸送載劑之紫杉醇支架 (PTX-7)。此外，塗佈三組組合支架，但改變負載之唑塔羅莫及紫杉醇量，如表 17 所示。

表 17

實例 10 中所用之組合藥物溶離之支架

支架	唑塔羅莫($\mu\text{g}/\text{mm}$)	紫杉醇($\mu\text{g}/\text{mm}$)
1	10	7
2	5	3.5
3	10	1

最後，包含非藥物溶離之 TriMaxx 支架以確定血管內膜新

生形成之基準線。

如定量冠狀動脈血管攝影術測定般以囊球/動脈比1.30植入支架。該研究並無與心臟或支架有關之致死率。28天後，使動物安樂死，移除心臟且在約100 mmHg下以乳酸鹽化之Ringer's溶液固定灌注，直到血液澄清為止，接著以10%中性緩衝之福馬林灌注。割除加裝支架之血管，接著滲入並埋入甲基丙烯酸甲酯(MMA)中。將所有包含加裝支架血管之塊體切片，因而取得三個含支架之切片及二個對照切片。在各程度下取得二連續薄的切片(約5 μm)且以蘇木素及曙紅(HE)及Masson's Verhoeff Elastin (MVE)染色。評估各切片且使用BIOQUANT TCW98影像分析系統(Bioquant; Nashville, TN)分級。

結果

於八組中對血管內膜新生面積、血管內膜新生厚度及百分比面積狹窄之所有支架之平均值分別列於圖14-16(以平均 $\pm$ s.e.m表示；p值係相對於TriMaxx計算；方塊內之數值顯示支架/群組之數)。ZoMaxxTM、Cypher[®]及Taxus[®]支架對於血管內膜新生之形成以相較於TriMaxxTM支架之型態測量所示，在統計上具有同等下降。包含10 $\mu\text{g/mm}$ 唑塔羅莫及1 $\mu\text{g/mm}$ 紫杉醇(Zot/PTX 10/1)之組合支架顯示相對於TriMaxxTM支架在血管內膜新生過度增生方面明顯降低。此外，Zot/PTX 10/1組合支架亦顯現相對於ZoMaxxTM、Cypher[®]及Taxus[®]支架在降低血管內膜新生方面的進一步改善。表18彙整相對於TriMaxxTM以ZoMaxxTM及Zot/PTX 10/1組合藥物支架獲得之改善，

該比較以圖式呈現於圖 17(血管內膜新生面積)及圖 18(狹窄面積百分比)。

各本技藝狀態中，單一藥物支架、ZoMaxx™、Cypher®及Taxus®顯示相對於TriMaxx™對照支架戲劇性地減少血管內膜新生形成。例如相對於對照支架，就ZoMaxx™支架而言，血管內膜新生平均降低34.5%。Zot/PTX 10/1組合支架對於以市售且經臨床試驗之最佳單一藥物支架所發現之血管內膜新生降低可獲得進一步之改善。Zot/PTX 10/1組合藥物溶離之支架與TriMaxx™無藥物溶離之支架相比較時，其血管內膜新生過度增生平均下降46.8%。與ZoMaxx™、Cypher®及Taxus®比較，血管內膜新生形成之額外戲劇性降低分別為18.8、21.7及21.5%(表 19)。圖式表示顯示於圖 19a-19e 中，其顯示代表各組之平均血管內膜新生面積之顯微照像。

表 18

型態測量相對於TriMaxx™無藥物溶離支架之改善

支架	血管內膜新生面積 (mm ²)	血管內膜新生 厚度(μm)	% 面積狹窄	平均
ZoMaxx™	34.7%	36.0%	32.7%	34.5%
Zot/PTX 10/1	46.3%	48.5%	45.5%	46.8%

表 19

相較於ZoMaxx™、Cypher®及Taxus®對唑塔羅莫(10 μg/mm)及紫杉醇(1 μg/mm)組合藥物溶離支架之血管內膜新生過度增生之改善

比較測定物	血管內膜 新生面積	血管內膜 新生厚度	% 面積狹窄	平均
ZoMaxx™	17.8%	19.6%	19.1%	18.8%
Cypher®	24.1%	21.9%	19.2%	21.7%
Taxus®	25.2%	23.2%	16.1%	21.5%

塗佈 10 μg/mm 唑塔羅莫及 7 μg/mm 紫杉醇之支架 (Zot/PTX

10/7)對於血管內膜新生形成之減少在統計學上與ZoMaxx支架相等(圖14-16)。羅莫類藥物與紫杉醇衍生物之理想比例之具體例包含10:7及10:0.01(重量)之間，10:0.1且比例等於10:1。總藥物劑量降至5 µg/mm之唑塔羅莫及3.5 µg/mm之紫杉醇(Zot/PTX 5/3.5)可獲得等於無藥物溶離之TriMaxx支架之次佳性能(圖14-16)。因此，羅莫類及紫杉醇衍生物之最佳總劑量對於15 mm之支架，當羅莫類對紫杉醇之比約接近10:7時不應落在低於約150 µg。

以(Falotico, 2003; Suzuki等人, 2001)先前公告之數據為準，結論為組合羅莫類藥物與第二種藥物無法獲得益處。自此等實驗之觀察令人訝異且出乎意料之外，顯示適當組合唑塔羅莫及紫杉醇極為有效，可獲得在本技藝接受之豬隻冠狀動脈過度拉伸模型中之血管內膜新生過度增生之進一步降低。圖15及16證明以唑塔羅莫及紫杉醇(Zot/PTX 10/1)發現之結果及以希羅莫(sirolimus)與地塞米松之先前公佈之結果(Falotico, 2003; Suzuki等人, 2001)間之顯著差異。先前公佈之實驗顯示在組合之支架及單一藥物溶離之支架間並沒有效益。即使對照組TriMaxx™相對於BX Velocity®之戲劇性改善，對於以相同過度拉伸比之豬隻模型中，此實例中之組合產物實質上均優於對照支架，且在實質上及統計上明顯的優於單一藥物溶離支架ZoMaxx™。

實例11(預言之)臨床應用

輸送單一抗增生藥劑之支架的介紹及隨後普及用途在一般臨床人口中已降低再狹窄率至低於10%。然而，自支架

輸送適宜藥物組合以治療一般之臨床人口及各種心血管疾病之病患以降低再狹窄率及使負面臨床事件仍可進一步降低存在有清楚之論點。例如，已充分體會出對於加裝支架之糖尿病病患相較於沒有該疾病者再狹窄率有明顯增加，且對加裝支架之發炎反應同時存在於糖尿病及沒有糖尿病之病患中 (Aggarwal *et al.*, 2003)。此外，發炎為罹患急性冠狀動脈徵候群 (ACS) (定義急性心肌缺血性症狀範圍之名詞，包含不穩定心絞痛、非-ST段升高之心肌梗塞以及與持續性ST-段升高有關之梗塞) 之病患特徵。此等病患經常為支架配置之主要候選者，且相對於經歷經皮穿刺 (PCI) 之一般病患人口具有明顯較高比率之再發性局部缺血、再梗塞及後續對重複PCI程序之需求。最後，肥胖症經常與發炎原狀態及內皮功能不良有關。二種症狀已知均與冠狀動脈支架配置後早期再狹窄之獨立預測。事實上，已針對肥胖症、因脂肪細胞及冠狀動脈疾病之介白素-6 (IL-6) 產生間之關聯造成之情況提示該發炎細胞激素之升高與病患次族群中CAD發展間有關連 (Yudkin等人，2000)。

糖尿病患呈現比非糖尿病病患較高量之發炎標誌物，c-反應性蛋白質 (CRP) (Aggarwal等人，2003; Dandona及Aljada, 2002)。此蛋白質已明確鑑定為患有冠狀動脈疾病之病患主要之發炎調控劑且為患有嚴重不穩定心絞痛病患負面事件之預測 (Biondi-Zoccai 等人，2003)。CRP刺激人類內皮細胞產生單核細胞趨化因子蛋白質 (MCP-1)。此調控劑之釋出伴隨有單核細胞流入，導致明顯之發炎狀態，因為此等細胞

經活化且移動到內皮細胞下方空間，在該處其形成包含氧化低密度脂蛋白(LDL)之發泡細胞。血漿IL-6及腫瘤壞死因子- α (TNF- α)為亦會在肥胖症病患以及第2型糖尿病中升高之發炎細胞激素。事實上，高敏感性CRP、IL-6或血清血管細胞黏附分子-1(VCAM-1)之升高與增加罹患冠狀動脈疾病之病患死亡率有關(Roffi及Topol, 2004)。由於已顯示血管內膜新生形成(再狹窄過程之特徵)會因發炎而加重，對局部血管環境使用輸送包含唑塔羅莫及紫杉醇之具有消炎及抗增生活性之藥劑之組合之支架預期對糖尿病病患具有明顯利用性。

粥樣斑塊之崩解主要會引發急性冠狀動脈徵候群(Grech及Ramsdale, 2003)。斑塊破裂可能係因為增加由發泡細胞所分泌之基質金屬蛋白酶濃度所引致，導致斑塊不穩定且最後造成覆蓋發展中之損傷之薄纖維蓋破裂。此外，組織因子(在發泡細胞表面上表現)活化凝聚因子VII，導致形成凝血蛋白酶。此蛋白質之產生導致血小板活化且凝聚，以及使纖維素原轉化成纖維蛋白，且清楚的形成血栓。有關此設定中配置支架之最初考量似乎未被發現，因為支架配置及技術之改善已顯示加裝支架之病患較少有再發性局部缺血、類似之再梗塞率且重複血管造型術之需求降低(Grech及Ramsdale, 2003)。冠狀動脈受損之發炎與發展之間之密切關聯性使之可將輸送包含唑塔羅莫及紫杉醇之具有消炎及抗增生活性之藥劑組合物之支架用於局部血管環境中以治療此等病患。

本文所述之支架將被配置在由於冠狀動脈之狹窄受損而診斷有缺血性心臟疾病及處於再發性冠狀動脈疾病高度危險性及其他負面臨床事件之病患中。插管之其他標的包含末梢血管疾病包含股淺動脈、腎臟動脈、腸骨及膝蓋以下之血管之狹窄。插管程序之標的血管將使用經皮穿刺脈管接近法，經股動脈或繞動脈而達成，且將引導導管插入血管中。標的受損接著以導線穿過，且在導線上或使用快速交換系統插入球囊擴張導管。醫師將決定藉線上定量冠狀動脈血管攝影術(QCA)或目視評估欲植入之支架之適當尺寸。支架將使用支架說明所示之適當壓力配置，且接著獲得程序後之血管造影像片。當此程序完成後，例行監控病患之心絞痛狀況及存在之任何負面事件。若評估重覆進行該程序之需要性。

需了解前面之詳細敘述及所附實例僅用以說明，並不用於限制主要以附屬之申請專利範圍及其附屬項定義之本發明範圍。針對所揭示之具體例進行之各種改變及改良均為熟悉本技藝者所了解。該等改變及改良，包含(但不限於)與本發明所用之化學結構、取代基、衍生物、中間物、合成、調配物及/或方法有關之改變及改良，均不脫離本發明之精神及範圍。

參考文獻

Aggarwal, A., D.J. Schneider, B.E. Sobel及H.L. Dauerman. 2003. Comparison of inflammatory markers in patients with diabetes mellitus versus those without before and after coronary

arterial stenting. *Am J Cardiol.* 92:924-9 .

Baker, H., A. Sidorowicz, S.N. Sehgal, and C. Vezina. 1978. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. III. In vitro and in vivo evaluation. *J Antibiot (Tokyo).* 31:539-45 .

Bierer, B.E., S.L. Schreiber, and S.J. Burakoff. 1991. The effect of the immunosuppressant FK-506 on alternate pathways of T cell activation. *Eur J Immunol.* 21:439-45 .

Biondi-Zoccai, G.G., A. Abbate, G. Liuzzo, and L.M. Biasucci. 2003. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 41:1071-7 .

Brown, E.J., M.W. Albers, T.B. Shin, K. Ichikawa, C.T. Keith, W.S. Lane, and S.L. Schreiber. 1994. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. *Nature.* 369:756-8 .

Bunchman, T.E., and C.A. Brookshire. 1991. Smooth muscle cell proliferation by conditioned media from cyclosporine-treated endothelial cells: a role of endothelin. *Transplant Proc.* 23:967-8 .

Caufield. 美國專利號5,023,262. 1991. 氫化雷帕黴素衍生物 .

Caufield. WO 92/05179. 1992. 雷帕黴素之羧酸酯類 .

Chou, T.C., and P. Talalay. 1984. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regul.* 22:27-55 .

Dandona, P., and A. Aljada. 2002. A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin

resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 90:27G-33G .

Dumont, F.J., M.R. Melino, M.J. Staruch, S.L. Koprak, P.A. Fischer, and N.H. Sigal. 1990. The immunosuppressive macrolides FK-506 and rapamycin act as reciprocal antagonists in murine T cells. *J Immunol.* 144:1418-24 .

Eng. US Patent No. 4,401,653. 1983. Combination of Rapamycin and Picibanil for the Treatment of Tumors .

Failli. EPO 467606. 1992a. Rapamycin Derivatives .

Failli. US Patent No. 5,120,842. 1992b. Silyl Ethers of Rapamycin .

Failli. US Patent No. 5,177,203. 1993. Rapamycin 42-Sulfonates and 42-(N-Carboalkoxy) Sulfamates Useful as Immunosuppressive Agents .

Falotico, R. Publication No. US 2003/0216699. 2003. Coated medical devices for the prevention and treatment of vascular disease .

Fretz, H., M. Albers, A. Gala, R. Standaert, W. Lane, S. Burakoff, B. Bierer, and S. Schreiber. 1991. Rapamycin and FK506 binding proteins (immunophilins). *J. Am. Chem. Soc.* 113:1409-1411 .

Grech, E.D., and D.R. Ramsdale. 2003. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *Bmj.* 326:1259-61 .

Harding, M.W., A. Galat, D.E. Uehling, and S.L. Schreiber. 1989. A receptor for the immunosuppressant FK506 is a cis-trans peptidyl-prolyl isomerase. *Nature*. 341:758-60 .

Hayward, C., D. Yohannes, and S. Danishefsky. 1993. Total synthesis of rapamycin via a novel titanium-mediated aldol macrocyclization reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 115:9345-9346 .

Higuchi, T., and V. Stella. 1987. Pro-drugs as Novel Delivery systems .

Igaki, K. US Patent No. 6,413,272. 2002. Stent for vessel .

Ji, Q., M. Reimer, and T. El-Shourbagy. 2004. 96-Well liquid-liquid extraction liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitative determination of ABT-578 in human blood samples. *Journal of Chromatography B*. 805:67-75 .

Kao. US Patent No. 5,120,725. 1992a. Bicyclic Rapamycins .

Kao. US Patent No. 5,120,727. 1992b. Rapamycin Dimers .

Kino, T., N. Inamura, F. Sakai, K. Nakahara, T. Goto, M. Okuhara, M. Kohsaka, H. Aoki, and T. Ochiai. 1987. Effect of FK-506 on human mixed lymphocyte reaction in vitro. *Transplant Proc.* 19:36-9 .

Lafont, A., and P. Libby. 1998. The smooth muscle cell: sinner or saint in restenosis and the acute coronary syndromes? *J Am Coll Cardiol*. 32:283-5 .

Luly. 1995. Macrocyclic Immunomodulators .

Martel, R.R., J. Klicius, and S. Galet. 1977. Inhibition of the immune response by rapamycin, a new antifungal antibiotic. *Can J Physiol Pharmacol.* 55:48-51 .

Marx, S.O., T. Jayaraman, L.O. Go, and A.R. Marks. 1995. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 76:412-7 .

Miller, M.L., and I. Ojima. 2001. Chemistry and chemical biology of taxane anticancer agents. *Chem Rec.* 1:195-211 .

Morris, R. 1992. Rapamycins: antifungal, antitumor, antiproliferative, and immunosuppressive macrolides. *Transplant. Rev.* 6:39-87 .

Morris, R., and B. Meiser. 1989. Identification of a new pharmacologic action for an old compound. *Med. Sci. Res.* 17:609 .

Nicolaou, K., T. Chakraborty, A. Piscopio, N. Minowa, and P. Bertinato. 1993. Total synthesis of rapamycin. *J. Am. Chem. Soc.* 115:4419-4420 .

Okuhara, M., T. Hirokazu, G. Toshio, K. Tohru, and H. Hiroshi. EP Patent No. 0184162. 1986. Tricyclo compounds, a process for their production and a pharmaceutical composition containing the same .

Or, Y., J. Luly, and R. Wagner. US Patent No. 5,527,907. 1996. Macrolide immunomodulators .

Paiva, N.L., A.L. Demain, and M.F. Roberts. 1991. Incorporation of acetate, propionate, and methionine into rapamycin by

Streptomyces hygroscopicus. *J Nat Prod*. 54:167-77 °

Prescott, D.M.e. 1976 *In* Methods in cell biology. Vol. XIV. Academic Press., San Diego [etc.]. 33 *et seq* °

Rakhit. US Patent No. 4,316,885. 1982. Acyl Derivatives of Rapamycin °

Roche, E. 1987. Bioreversible Carriers in Drug Design. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

Roffi, M., and E.J. Topol. 2004. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 25:190-8 °

Romo, D., S. Meyer, D. Johnson, and S. Schrieber. 1993. Total synthesis of (-)-rapamycin using an Evans-Tishchenko fragment coupling. *J. Am. Chem. Soc.* 115:7906-7907 °

Sabatini, D.M., H. Erdjument-Bromage, M. Lui, P. Tempst, and S.H. Snyder. 1994. RAFT1: a mammalian protein that binds to FKBP12 in a rapamycin-dependent fashion and is homologous to yeast TORs. *Cell*. 78:35-43 °

Schiff, P.B., and S.B. Horwitz. 1980. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 77:1561-5 °

Schwartz, R. 1992. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol*. 19:267-274 °

Sehgal, S.N. US Patent No. 3,929,992. 1975. Rapamycin and

Process of Preparation •

Sehgal, S.N. US Patent No. 3,993,749. 1976. Rapamycin and Process of Preparation •

Sehgal, S.N. 1998. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem.* 31:335-40 •

Sehgal, S.N. 2003. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc.* 35:7S-14S •

Sehgal, S.N., H. Baker, C.P. Eng, K. Singh, and C. Vezina. 1983. Demethoxyrapamycin (AY-24,668), a new antifungal antibiotic. *J Antibiot (Tokyo).* 36:351-4 •

Sehgal, S.N., H. Baker, and C. Vezina. 1975. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo).* 28:727-32 •

Shichiri, M., Y. Hirata, T. Nakajima, K. Ando, T. Imai, M. Yanagisawa, T. Masaki, and F. Marumo. 1991. Endothelin-1 is an autocrine/paracrine growth factor for human cancer cell lines. *J Clin Invest.* 87:1867-71 •

Siekierka, J.J., S.H. Hung, M. Poe, C.S. Lin, and N.H. Sigal. 1989. A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature.* 341:755-7 •

Stack, R., H. Clark, W. Wlaker, and J. McElhaney. US Patent No. 5,527,337. 1996. Bioabsorbable stent and method of making the same .

Stella. US Patent No. 4,650,803. 1987. Prodrugs of Rapamycin .

Surendra. US Patent No. 4,885,171. 1989. Use of Rapamycin in Treatment of Certain Tumors .

Suzuki, T., G. Kopia, S. Hayashi, L.R. Bailey, G. Llanos, R. Wilensky, B.D. Klugherz, G. Papandreou, P. Narayan, M.B. Leon, A.C. Yeung, F. Tio, P.S. Tsao, R. Falotico, and A.J. Carter. 2001. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*. 104:1188-93 .

Tallarida, R.J., F. Porreca, and A. Cowan. 1989. Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. *Life Sci*. 45:947-61 .

Vezina, C., A. Kudelski, and S.N. Sehgal. 1975. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)*. 28:721-6 .

Yamagishi, S., C.C. Hsu, K. Kobayashi, and H. Yamamoto. 1993. Endothelin 1 mediates endothelial cell-dependent proliferation of vascular pericytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 191:840-6 .

Yudkin, J.S., M. Kumari, S.E. Humphries, and V. Mohamed-Ali. 2000. Inflammation, obesity, stress and coronary heart

修正
101年9月3日
補充

第 095137944 號專利申請案
中文說明書替換頁(101 年 9 月)

disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 148:209-14。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示對猴子施加包含四唑之雷帕黴素類似物之血中濃度 $\pm$ SEM(n=3)。

圖 2 為顯示適用於本發明之支架之正面側視圖。

圖 3A 為其中放置僅塗佈有聚合物之支架之血管片段剖面圖。

圖 3B 為其中放置塗佈有聚合物加上藥物之支架之血管片段剖面圖。

圖 4 顯示對人類靜脈施加單一漸增量唑塔羅莫 (zotarolimus) 之直線刻度之平均血中濃度-時間作圖(平均 ABT-578 血中濃度-時間分佈圖，直線刻度)。

圖 5 顯示對人類靜脈施加單一漸增量唑塔羅莫後之 log-線性刻度平均血中濃度-時間作圖(平均 ABT-578 血中濃度-時間輪廓，Log-直線刻度)。

圖 6 顯示對人類靜脈施加單一漸增量唑塔羅莫後之 C_{max} 及 AUC 參數之劑量比例圖(平均 ABT-578 血中濃度-時間輪廓，Log-直線刻度)。

圖 7 顯示對人類多重靜脈施加唑塔羅莫後之平均血中濃度-時間作圖(在第 14 天之平均 $\pm$ SD C_{max} 及 AUC_{0-24} 對劑量作圖)。

圖 8a-c 顯示對 200、400 及 800 微克 QD(每日)劑量組之第 1 天(圖 8a)、第 14 天(圖 8b)及第 1-14 天(圖 8c)之平均唑塔羅莫血中濃度-時間分佈圖(對 200、400 及 800 微克 QD 劑量群之

第 1 天、第 14 天及第 1-4 天之平均 ABT-578 血中濃度-時間分佈圖)。

圖 9 顯示對 800 微克 QD 組在第 1 天至第 14 天觀察之唑塔羅莫濃度-時間作圖套入 800 微克 QD 劑量組數據時之平均所觀察及預測血中濃度濃度對時間作圖。

圖 10A-I 顯示塔羅莫(tacrolimus)阻斷體外平滑肌細胞中唑塔羅莫之抗增生活性(圖 10A)。亦顯示唑塔羅莫、紫杉醇(P)及其組合在體外之平滑肌細胞(圖 10B)及內皮細胞(圖 10C)中之抗增生活性。增生係經由測量將³H-胸苷併入以血漿及成長因子刺激之細胞的新合成 DNA 中決定。數據為 3 次實驗之平均±SEM，除非另有說明。圖 10D-G 顯示平滑肌細胞中之組合抗增生活性之等效劑量分析法分析。產生特定抗增生活性程度之濃度係由數據平均值套入非線性曲線產生之劑量-反應曲線加以決定。圖 10H-K 顯示內皮細胞中唑塔羅莫及紫杉醇之組合的抗增生活性之等效劑量分析。產生特定活性程度之化合物濃度係由該平均數據決定。圖 10L-M 顯示在 hCaSMC 及 hCaEC 中之 ABT-578 及紫杉醇之組合之抗增生活性之合併指數(CI)分析。CI 量係使用 Chou 及 Talalay(Chou 及 Talalay, 1984)之方法自平均數據測定。

圖 11 顯示由僅負載紫杉醇(7 μg/mm)；負載紫杉醇(7 μg/mm)及唑塔羅莫(10 μg/mm)；負載紫杉醇(3.5 μg/mm)及唑塔羅莫(5 μg/mm)；或負載紫杉醇(1 μg/mm)及唑塔羅莫(10 μg/mm)之支架所釋出之紫杉醇。

圖 12 顯示由僅負載紫杉醇(7 μg/mm)；負載紫杉醇(7

$\mu\text{g}/\text{mm}$)及唑塔羅莫(10 g/mm)；負載紫杉醇(3.5 $\mu\text{g}/\text{mm}$)及唑塔羅莫(5 $\mu\text{g}/\text{mm}$)；或負載紫杉醇(1 $\mu\text{g}/\text{mm}$)及唑塔羅莫(10 $\mu\text{g}/\text{mm}$)之支架所釋出之紫杉醇百分比。

圖 13 顯示由僅負載唑塔羅莫(10 $\mu\text{g}/\text{mm}$)；負載紫杉醇(7 $\mu\text{g}/\text{mm}$)及唑塔羅莫(10 g/mm)；負載紫杉醇(3.5 $\mu\text{g}/\text{mm}$)及唑塔羅莫(5 $\mu\text{g}/\text{mm}$)；或負載紫杉醇(1 $\mu\text{g}/\text{mm}$)及唑塔羅莫(10 $\mu\text{g}/\text{mm}$)之支架所釋出之唑塔羅莫。

圖 14 顯示在豬血管中植入藥物溶離(單次及多次)及非藥物溶離之支架 28 天後之血管內膜新生面積(30%過度拉伸)；方塊內之數值表示每一群之支架數。

圖 15 顯示在豬血管中植入藥物溶離(單次及多次)及非藥物溶離之支架 28 天後之血管內膜新生厚度(30%過度拉伸)；方塊內數值表示每一群之支架數。

圖 16 顯示在豬血管中植入藥物溶離(單次及多次)及非藥物溶離之支架 28 天後之狹窄面積百分比(30%過度拉伸)；方塊內數值表示每一群之支架數。

圖 17 顯示對 28-天齡之豬隻研究之組合支架之血管內膜新生面積測量(30%過度拉伸)之比較。

圖 18 顯示對 28-天齡之豬隻研究之組合支架之狹窄面積百分比測量(30%過度拉伸)之比較。

圖 19a-e 顯示自豬隻研究之代表性血管剖面之顯微照相，代表各群組之平均血管內膜新生面積。圖 19a，TriMaxx™ 支架；圖 19b，ZoMaxx™ 支架；圖 19c，Cypher® 支架；圖 19d，Taxus® 支架；圖 19e，唑塔羅莫：紫杉醇，10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ ：1 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 支架。

十、申請專利範圍：

公告本

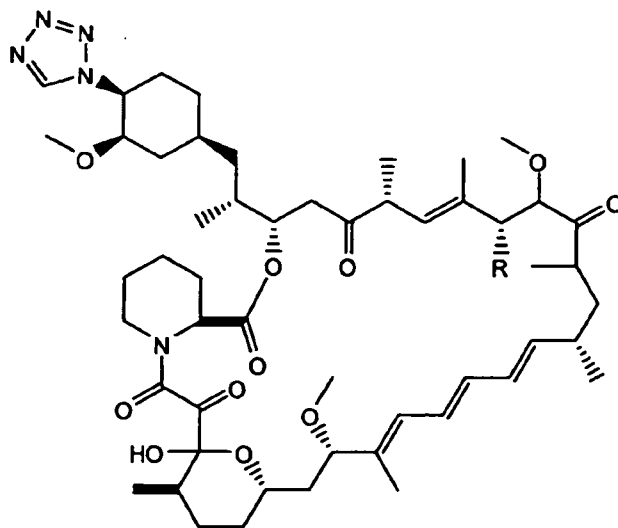
1. 一種藥物輸送系統，其包括：

一支撐結構，其包含至少一種醫藥可接受性載劑或賦型劑；

一治療組合物，其包含唑塔羅莫(zotarolimus)或其前藥或鹽；及紫杉醇或鹽；且

其中當該系統植入一個體之血管內腔時，相較於對照系統，血管內膜新生過度增生會減少，其中該對照系統係不包含該治療組合物之系統；

其中該唑塔羅莫之前藥係由唑塔羅莫之 C-31 羥基及選自由以下所組成之羣之基團所形成之酯：乙醯基、丙醯基、特戊醯基、特戊醯基氧基甲基、乙醯氧基甲基、苯二甲醯基、甲氧基甲基、茚滿基、及天然及非天然胺基酸，或為下式之化合物



其中

$R = R^1C(O)R^2R^3$ 或 $R^1C(S)R^2R^3$ ；

其中 $R^1 = O$ 或 S ；

R^2 = 不存在、O、N、S、烷基、烯基、炔基、雜環、或芳基；

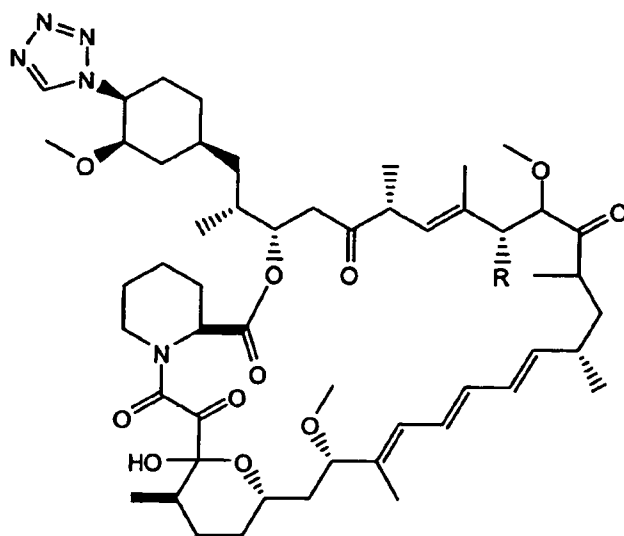
R^3 = 不存在、烷基、烯基、炔基、雜環、或芳基，

其中烷基、烯基、炔基、雜環、芳基可經取代或未經取代；

其中唑塔羅莫及紫杉醇以比例 r 存在，其中該比例為 $10:7 \leq r \leq 10:0.01$ 。

2. 如請求項1之系統，其中相較於對照系統，血管內膜新生過度增生減少 $\geq 10\%$ 。
3. 如請求項1之系統，其中相較於對照系統，血管內膜新生過度增生減少 $\geq 15\%$ 。
4. 如請求項1之系統，其中相較於對照系統，血管內膜新生過度增生減少 $\geq 21\%$ 。
5. 如請求項2、3或4之系統，其中該過度增生的減少係藉至少一種選自下列所組成群組之方式所測量：血管內膜新生面積測量、血管內膜新生厚度測量及狹窄面積百分比測量。
6. 如請求項1之系統，其中該個體為豬。
7. 如請求項1之系統，其中該個體為人類。
8. 如請求項1之系統，其中唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7 \leq r \leq 10:0.1$ 。
9. 如請求項8之系統，其中 $r = 10:1$ 。
10. 如請求項1之系統，其中該藥物輸送系統包括一支架。

11. 如請求項10之系統，其中該唑塔羅莫濃度為約10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 支架，且該紫杉醇濃度為約1 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 。
12. 如請求項1之系統，其進一步包括一第三種治療物質。
13. 如請求項12之系統，其中該第三種治療物質係選自下列所組成之群組：抗增生劑、抗血小板劑、消炎劑、抗血栓形成劑及血栓溶解劑。
14. 如請求項13之系統，其中該消炎劑係選自下列所組成之群組者：類固醇及非類固醇消炎劑及生物劑，其包含地塞米松(dexamethasone)、氫可體松(hydrocortisone)、雌二醇(estradiol)、乙醯基胺基苯(acetaminophen)、依必普芬(ibuprofen)、納普山(naproxen)、氟替卡松(fluticasone)、莫美他松(mometasone)、曲安奈德(triamcinolone)、氯倍他索(clobetasol)、安達目(adalimumab)及舒林達克(sulindac)。
15. 如請求項13之系統，其中該第三種治療物質包括抗體。
16. 一種提供用以抑制血管中血管內膜新生過度增生之藥物之受控釋出輸送之系統，包括：
 - 一種組合物，其包含多種治療物質，其包含唑塔羅莫或其鹽或前藥；及紫杉醇或其鹽；且
 - 其中該治療劑之活性為互補；
 - 其中該唑塔羅莫之前藥係由唑塔羅莫之C-31羥基及選自由以下所組成之群之基團所形成之酯：乙醯基、丙醯基、特戊醯基、特戊醯基氧基甲基、乙醯氧基甲基、苯二甲醯基、甲氧基甲基、節滿基、及天然及非天然胺基酸，或為下式之化合物



其中

$R = R^1C(O)R^2R^3$ 或 $R^1C(S)R^2R^3$;

其中 $R^1 = O$ 或 S ;

$R^2 =$ 不存在、 O 、 N 、 S 、烷基、烯基、炔基、雜環、或芳基 ;

$R^3 =$ 不存在、烷基、烯基、炔基、雜環、或芳基 ,

其中烷基、烯基、炔基、雜環、芳基可經取代或未經取代

其中唑塔羅莫及紫杉醇以比例 r 存在 , 其中該比例為 $10 : 7 \leq r \leq 10 : 0.01$ 。

17. 如請求項 16 之系統 , 進一步包括一第三種藥物 , 其中唑塔羅莫或紫杉醇與該第三種藥物之活性互補。
18. 如請求項 16 之系統 , 其中該組合物與一醫藥裝置締合。
19. 如請求項 18 之系統 , 其中該醫藥裝置包括一支架。
20. 如請求項 19 之系統 , 其中該支架進一步在其表面上與至少一種塗層締合。

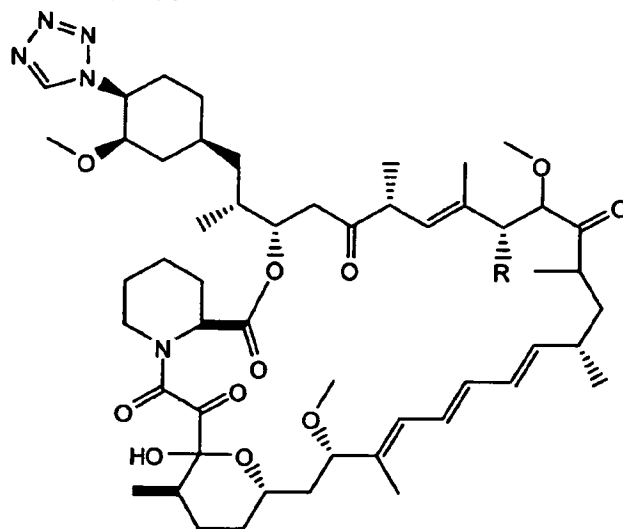
21. 如請求項20之系統，其中該塗層與該組合物締合。
22. 如請求項16之系統，其中唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7 \leq r \leq 10:0.1$ 。
23. 如請求項22之系統，其中 $r=10:1$ 。
24. 如請求項19之系統，其中該唑塔羅莫濃度為約 $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ 支架，且該紫杉醇濃度為約 $1 \mu\text{g}/\text{mm}$ 支架。
25. 如請求項16之系統，進一步包括一第三種治療物質。
26. 如請求項25之系統，其中該第三種治療物質係選自下列所組成之群組：抗增生劑、抗血小板劑、消炎劑、抗血栓形成劑及血栓溶解劑。
27. 如請求項26之系統，其中該消炎劑係選自下列所組成之群組者：類固醇及非類固醇消炎劑，其包含地塞米松、氫可體松、雌二醇、乙醯基胺基苯、依必普芬、納普山、氟替卡松、氯倍他索、安達目、曲安奈德、莫美他松及舒林達克。
28. 如請求項25之系統，其中該第三種治療物質包括抗體。
29. 如請求項20之系統，其中該塗層為聚合性者。
30. 一種醫藥組合物，其包含紫杉醇或其鹽；以及唑塔羅莫或其鹽或前藥，其中唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7 \leq r \leq 10:0.01$ ；

其中若將該組合物施加於醫藥裝置上之個體血管中，則血管內膜新生過度增生會減少；且

其中該組合物係調配為對個體局部輸送；

其中該唑塔羅莫之前藥係由唑塔羅莫之C-31羥基及選

自由以下所組成之群之基團所形成之酯：乙醯基、丙醯基、特戊醯基、特戊醯基氧基甲基、乙醯氧基甲基、苯二甲醯基、甲氧基甲基、茚滿基、及天然及非天然胺基酸，或為下式之化合物



其中

$R = R^1C(O)R^2R^3$ 或 $R^1C(S)R^2R^3$;

其中 $R^1 = O$ 或 S ;

$R^2 =$ 不存在、 O 、 N 、 S 、烷基、烯基、炔基、雜環、或芳基；

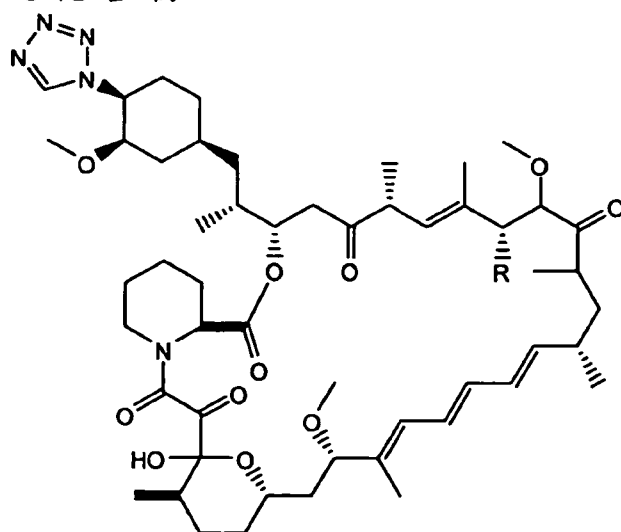
$R^3 =$ 不存在、烷基、烯基、炔基、雜環、或芳基，

其中烷基、烯基、炔基、雜環、芳基可經取代或未經取代。

31. 如請求項30之組合物，其中 $r = 10 : 1$ 。
32. 如請求項30之組合物，其中該組合物與一醫藥裝置締合。
33. 如請求項32之組合物，其中該醫藥裝置包括一支架。

34. 如請求項33之組合物，其中該支架在其表面上包括至少一種塗層，且其中該塗層與該組合物締合。
35. 如請求項34之組合物，其中該唑塔羅莫濃度為約10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 支架，且該紫杉醇濃度為約1 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 支架。
36. 如請求項30之組合物，其中該個體為人類。
37. 如請求項30之組合物，其中該醫藥組合物係經動脈內投藥。
38. 一種用於減少個體中血管內膜新生過度增生之組合物，其包含唑塔羅莫或其鹽或前藥；以及紫杉醇或其鹽；其中唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7 \leq r \leq 10:0.01$ ；且其中當局部施加時，唑塔羅莫之作用互補紫杉醇之活性，且紫杉醇互補唑塔羅莫之活性；

其中該唑塔羅莫之前藥係由唑塔羅莫之C-31羥基及選自由以下所組成之群之基團所形成之酯：乙醯基、丙醯基、特戊醯基、特戊醯基氧基甲基、乙醯氧基甲基、苯二甲醯基、甲氧基甲基、茛滿基、及天然及非天然胺基酸，或為下式之化合物



其中

$R = R^1C(O)R^2R^3$ 或 $R^1C(S)R^2R^3$;

其中 $R^1 = O$ 或 S ;

$R^2 =$ 不存在、 O 、 N 、 S 、烷基、烯基、炔基、雜環、或芳基 ;

$R^3 =$ 不存在、烷基、烯基、炔基、雜環、或芳基 ,

其中烷基、烯基、炔基、雜環、芳基可經取代或未經取代。

39. 如請求項38之組合物，其中 $r = 10 : 1$ 。

40. 如請求項38之組合物，其中該調配物係與一醫藥裝置締合。

41. 如請求項40之組合物，其中該醫藥裝置包括一支架。

42. 如請求項41之組合物，其中該支架在其表面上包括至少一種塗層，且其中該塗層與該組合物締合。

43. 如請求項42之組合物，其中該唑塔羅莫濃度為約 $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ 支架，且該紫杉醇濃度為約 $1 \mu\text{g}/\text{mm}$ 支架。

44. 如請求項38之組合物，其中該個體為人類。

45. 如請求項38之組合物，其中該醫藥組合物係經下列方式投藥：直腸、非經腸胃、髓槽內、陰道內、腹膜內、外用、頰內、動脈內、肌肉內、皮下、關節內、經皮及經心肌內投藥。

46. 一種如請求項30之組合物於製備用於治療個體之藥物之用途。

47. 一種套組，包括如請求項1或16之系統。
48. 一種套組，包括如請求項30或38之組合物。
49. 一種藥物輸送系統，包括：

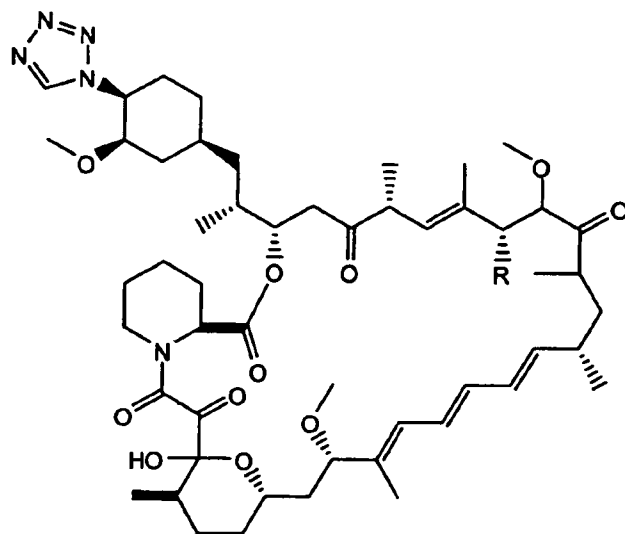
一支架，在其表面包括至少一種塗層，該塗層進一步包括包含唑塔羅莫或其前藥或鹽；及紫杉醇或鹽之治療組合物，

其中當在個體血管內腔中植入該系統時，相較於對照系統，血管內膜新生過度增生會減少，其中該對照系統係不包含該治療組合物之系統；

其中當相較於對照系統時，血管內膜新生過度增生減少 $\geq 10\%$ ；

其中唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10:7 \leq r \leq 10:0.01$ ；

其中該唑塔羅莫之前藥係由唑塔羅莫之C-31羥基及選自由以下所組成之群之基團所形成之酯：乙醯基、丙醯基、特戊醯基、特戊醯基氧基甲基、乙醯氧基甲基、苯二甲醯基、甲氧基甲基、茚滿基、及天然及非天然胺基酸，或為下式之化合物



其中

$R = R^1C(O)R^2R^3$ 或 $R^1C(S)R^2R^3$;

其中 $R^1 = O$ 或 S ;

$R^2 =$ 不存在、 O 、 N 、 S 、烷基、烯基、炔基、雜環、或芳基；

$R^3 =$ 不存在、烷基、烯基、炔基、雜環、或芳基，

其中烷基、烯基、炔基、雜環、芳基可經取代或未經取代。

50. 如請求項49之系統，其中 $r = 10 : 1$ 。

51. 如請求項49之系統，其中該唑塔羅莫濃度為約 $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ 支架，且該紫杉醇濃度為約 $1 \mu\text{g}/\text{mm}$ 。

52. 一種提供用以治療或抑制血管中血管內膜新生過度增生之藥物受控釋出輸送之系統，包括：

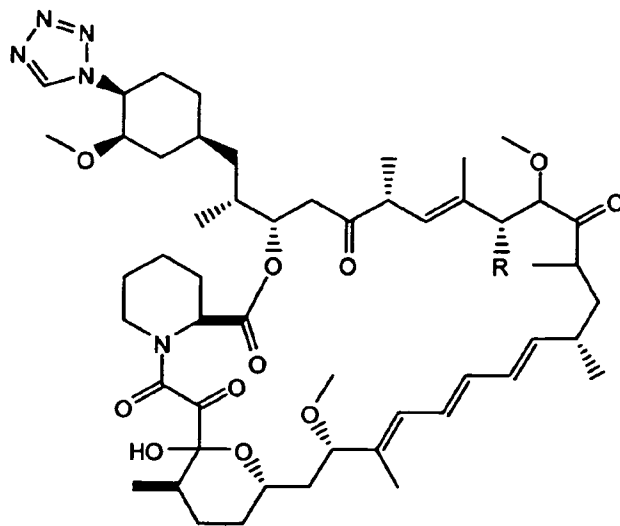
一支架，該支架與至少一種塗層締合，該塗層包括唑塔羅莫或其鹽或前藥及紫杉醇或其鹽；

其中唑塔羅莫：紫杉醇之重量比 r 為 $10 : 7 \leq r \leq 10 :$

0.01；且

其中唑塔羅莫互補紫杉醇活性，且紫杉醇互補唑塔羅莫活性；

其中該唑塔羅莫之前藥係由唑塔羅莫之C-31羥基及選自由以下所組成之群之基團所形成之酯：乙醯基、丙醯基、特戊醯基、特戊醯基氧基甲基、乙醯氧基甲基、苯二甲醯基、甲氧基甲基、茚滿基、及天然及非天然胺基酸，或為下式之化合物



其中

$R = R^1C(O)R^2R^3$ 或 $R^1C(S)R^2R^3$ ；

其中 $R^1 = O$ 或 S ；

$R^2 =$ 不存在、 O 、 N 、 S 、烷基、烯基、炔基、雜環、或芳基；

$R^3 =$ 不存在、烷基、烯基、炔基、雜環、或芳基，

其中烷基、烯基、炔基、雜環、芳基可經取代或未經取代。

△

53. 如請求項52之系統，其中 $r=10:1$ 。

54. 如請求項53之系統，其中該唑塔羅莫濃度為約 $10\text{ }\mu\text{g/mm}$ 支架，且紫杉醇濃度為約 $1\text{ }\mu\text{g/mm}$ 支架。

十一、圖式：

公告本

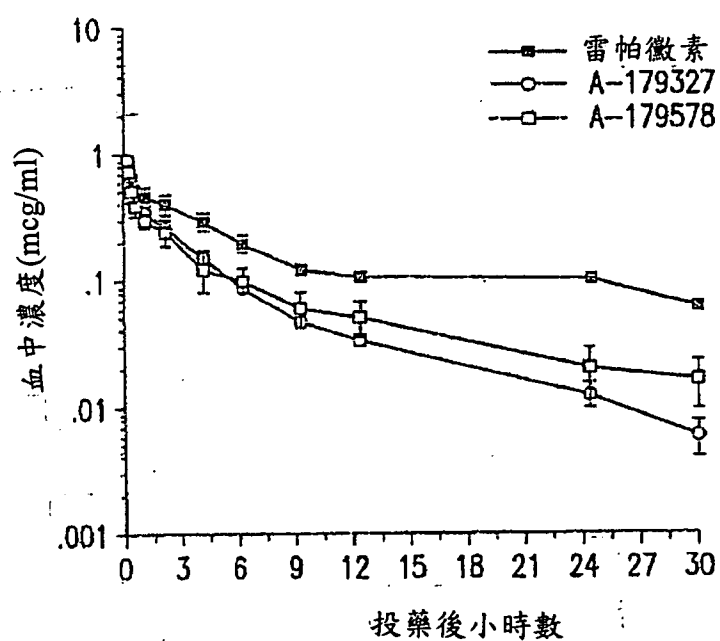


圖 1

Biodiv Ysio PC-塗佈之支架

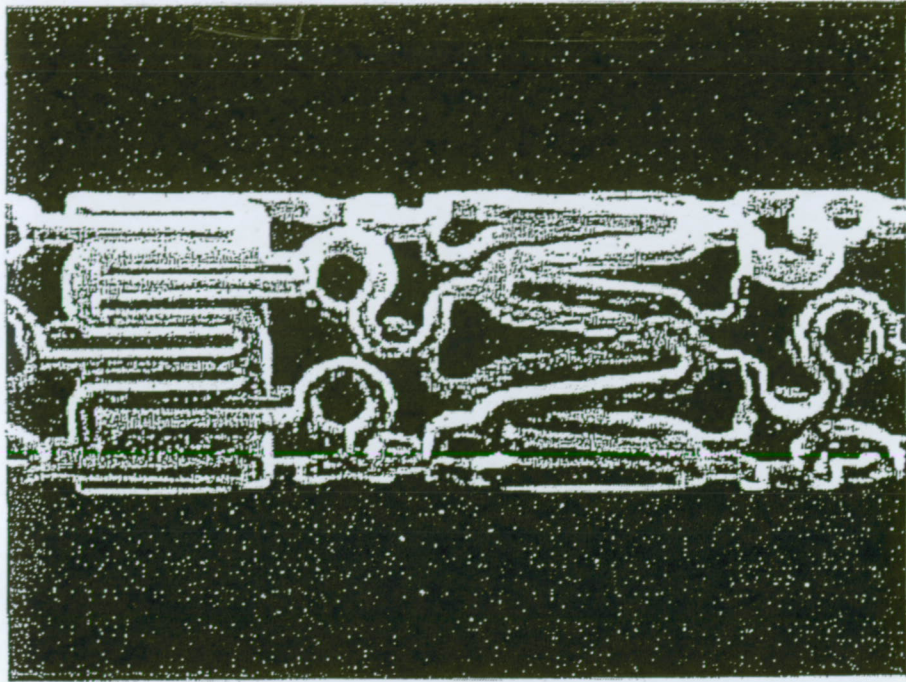


圖2

僅聚合物

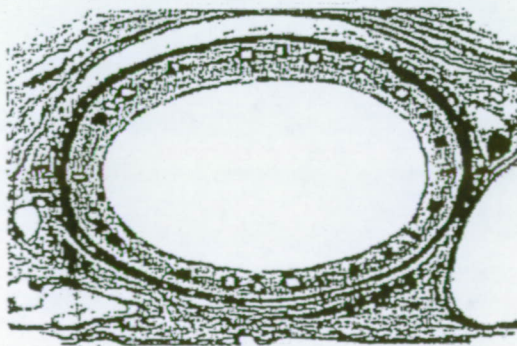


圖3A

聚合物加上藥物

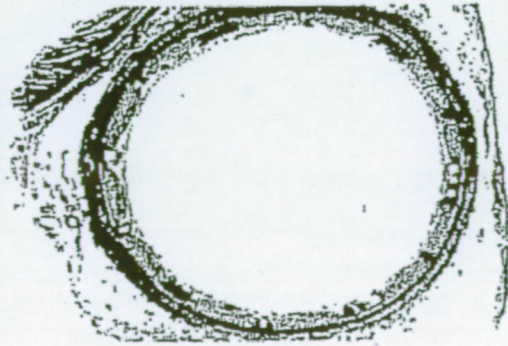


圖3B

101年9月3日 修正
補充

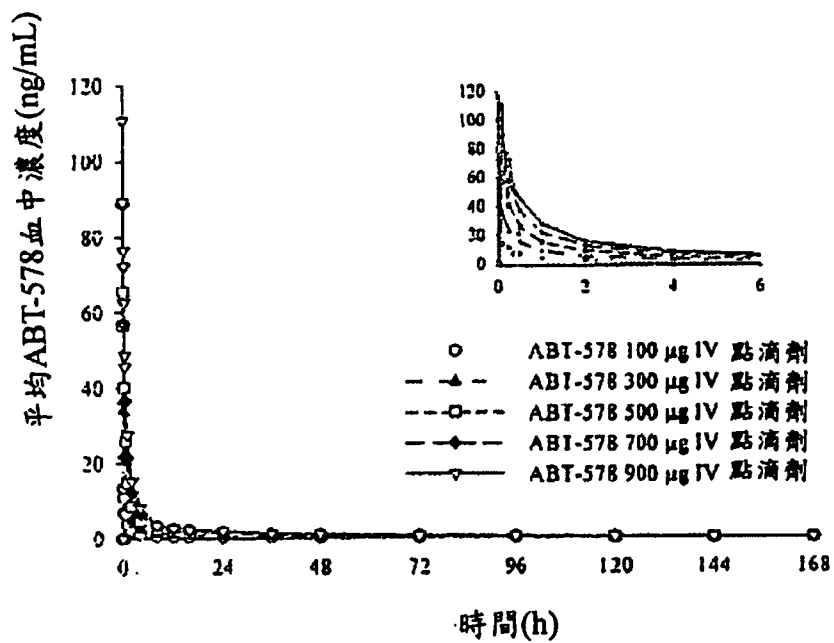


圖4

修正
101年9月3日
補充

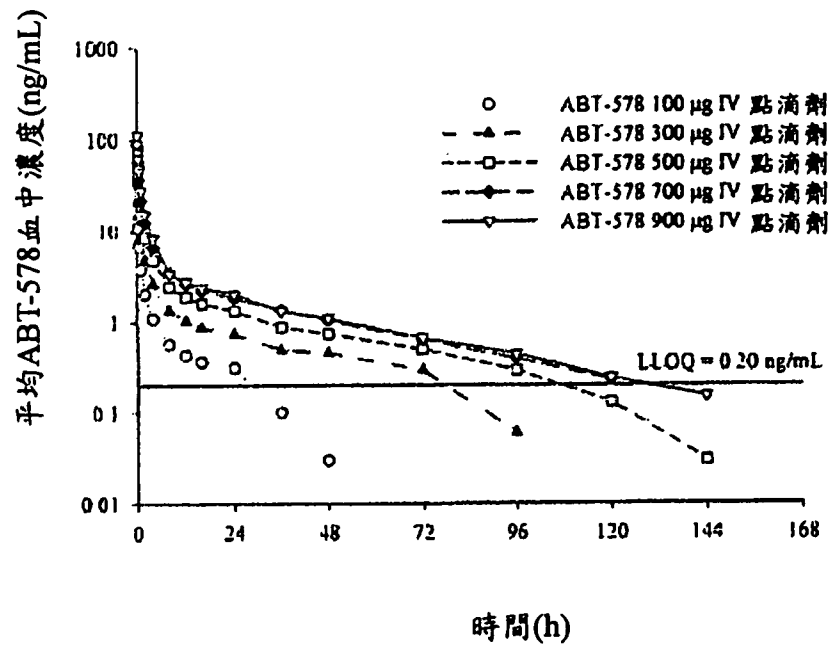


圖5

101年9月3日 修正
補充

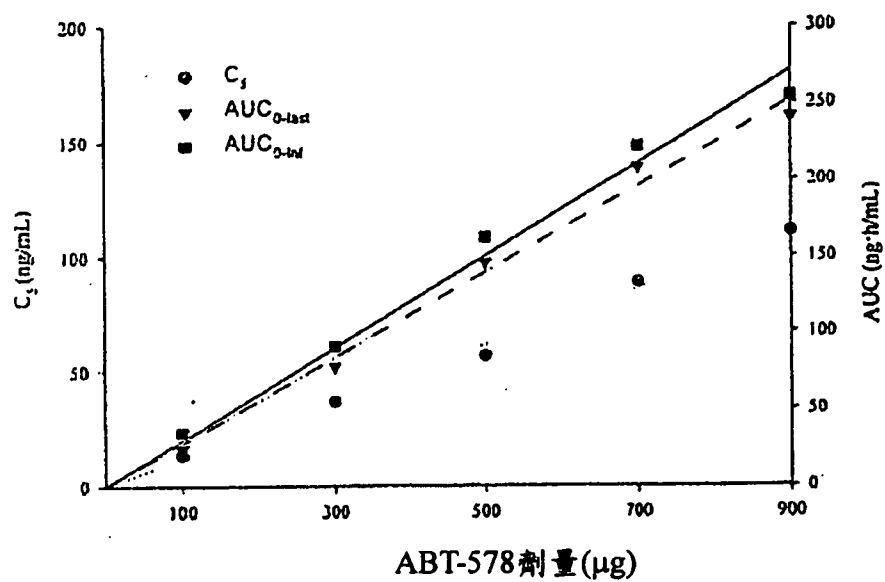


圖6

101年9月3日 修正
補充

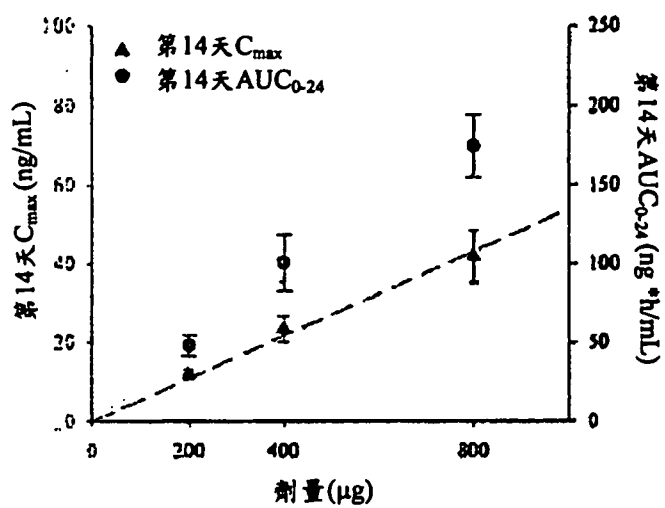


圖7

101年9月3日 修正
補充

圖 8a

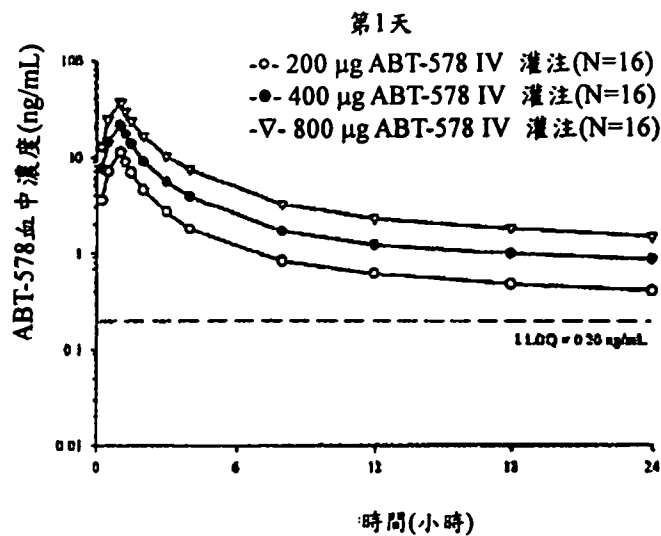


圖 8b

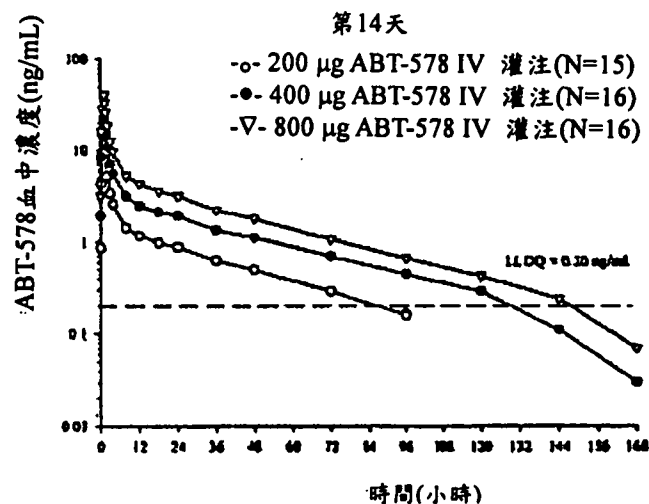
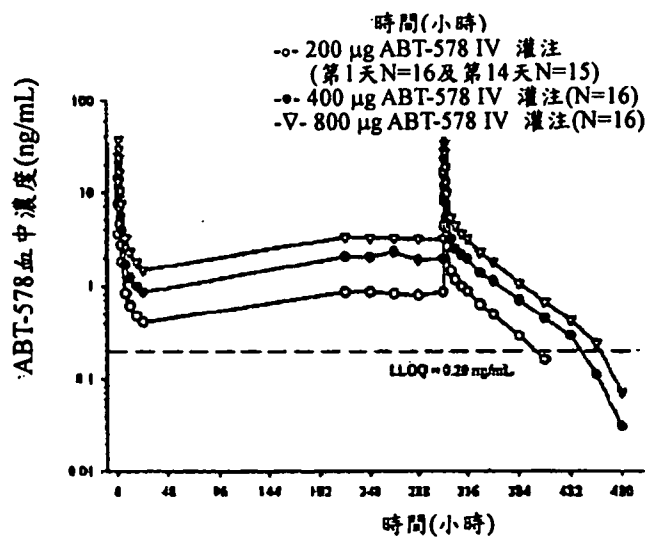


圖 8c



101年9月3日 修正
補正

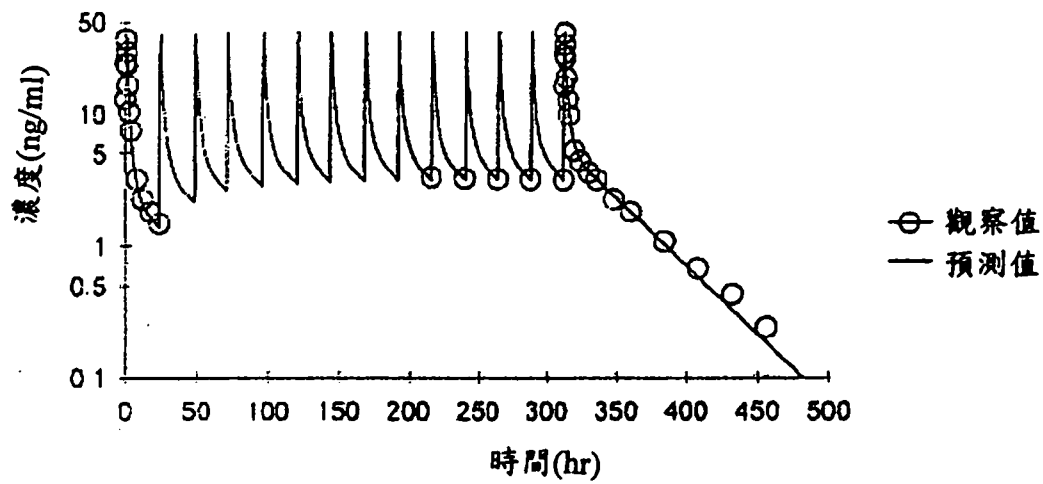


圖9

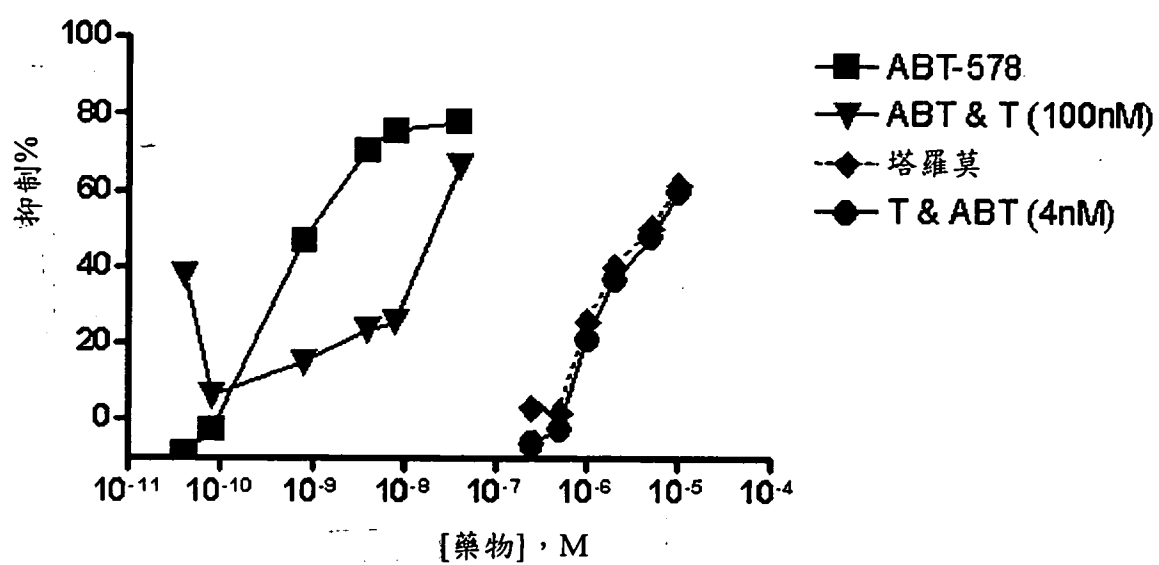


圖 10A

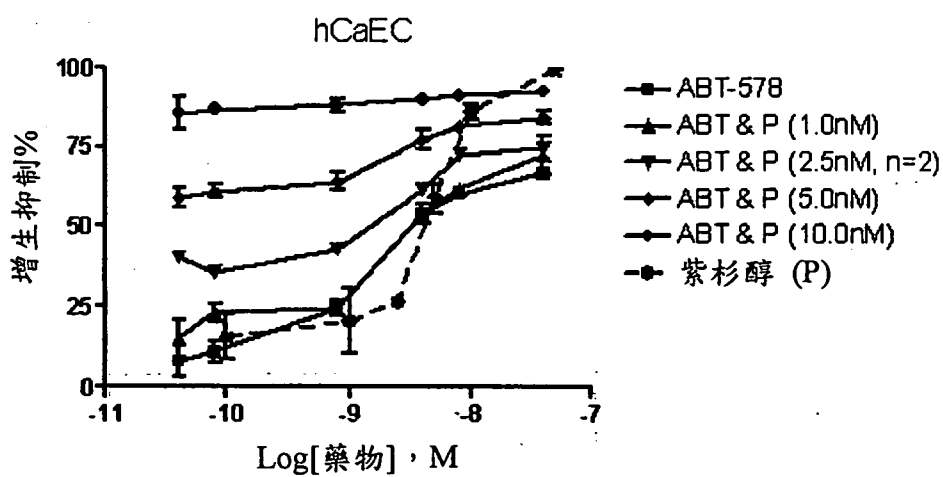
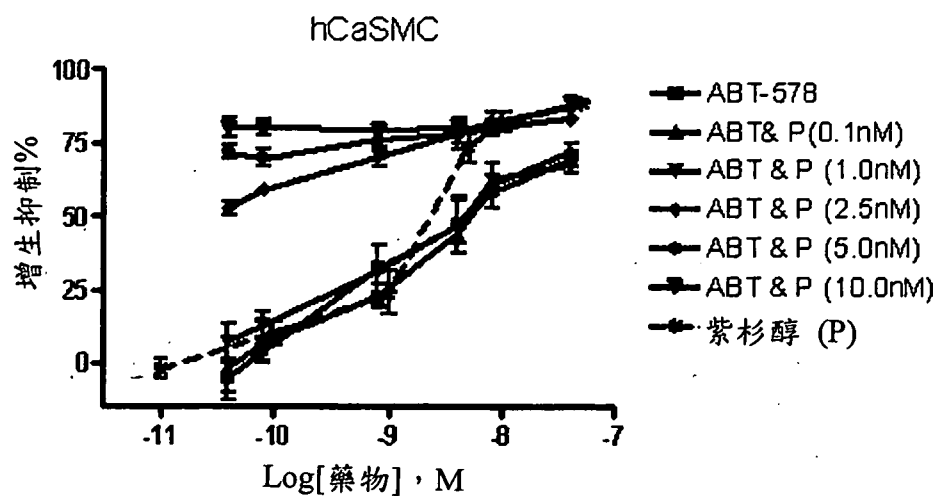


圖 10B-C

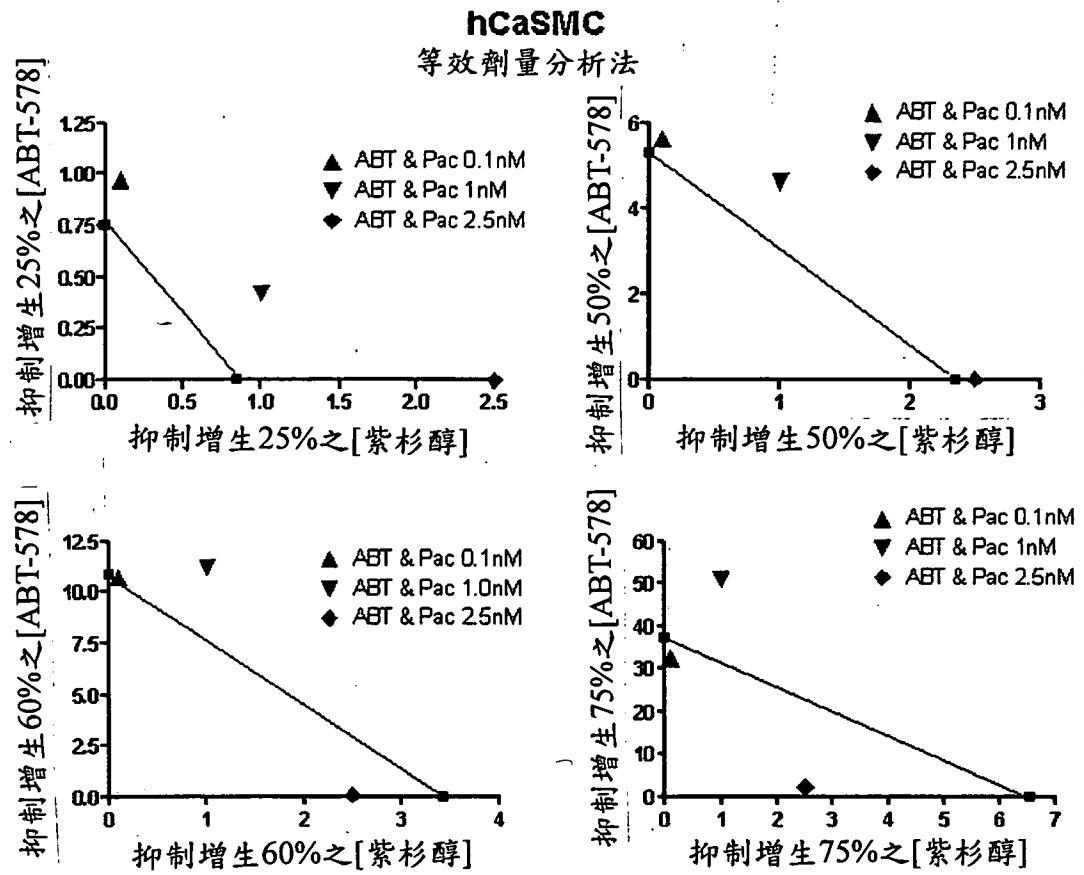


圖 10D-G

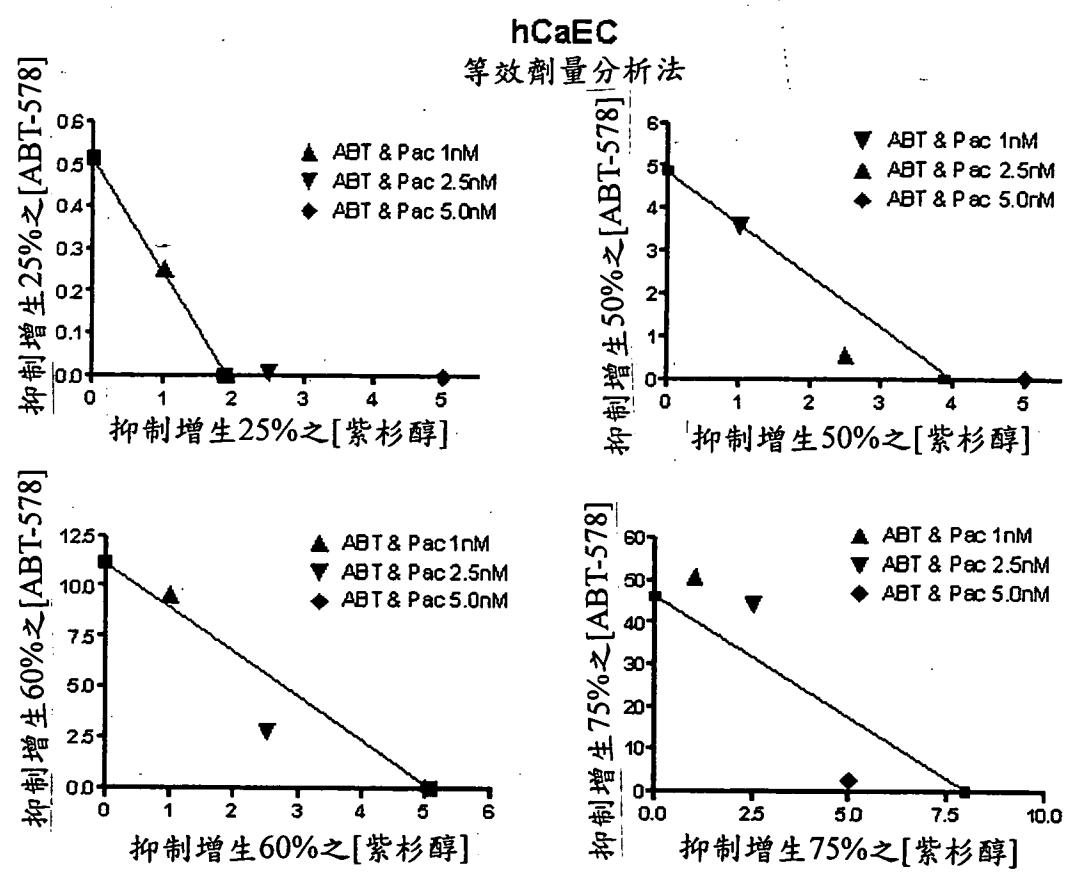


圖 10H-K

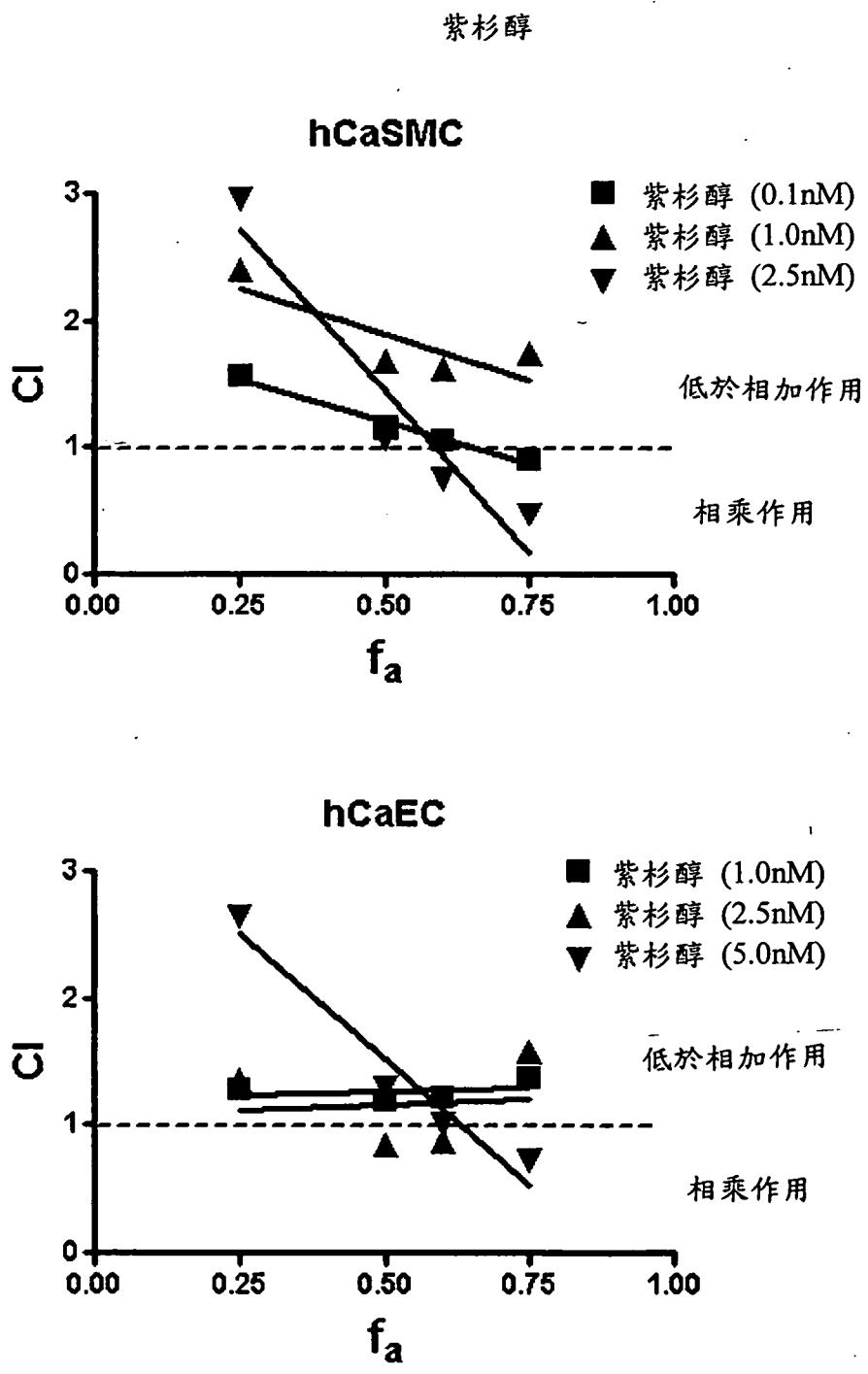


圖 10L-M

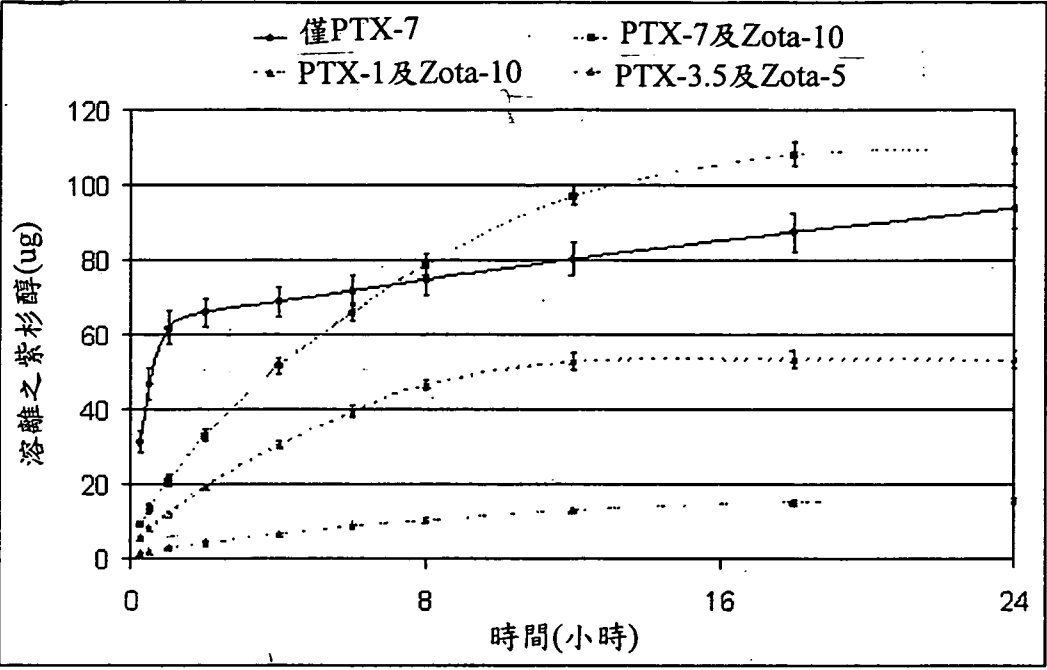


圖 11

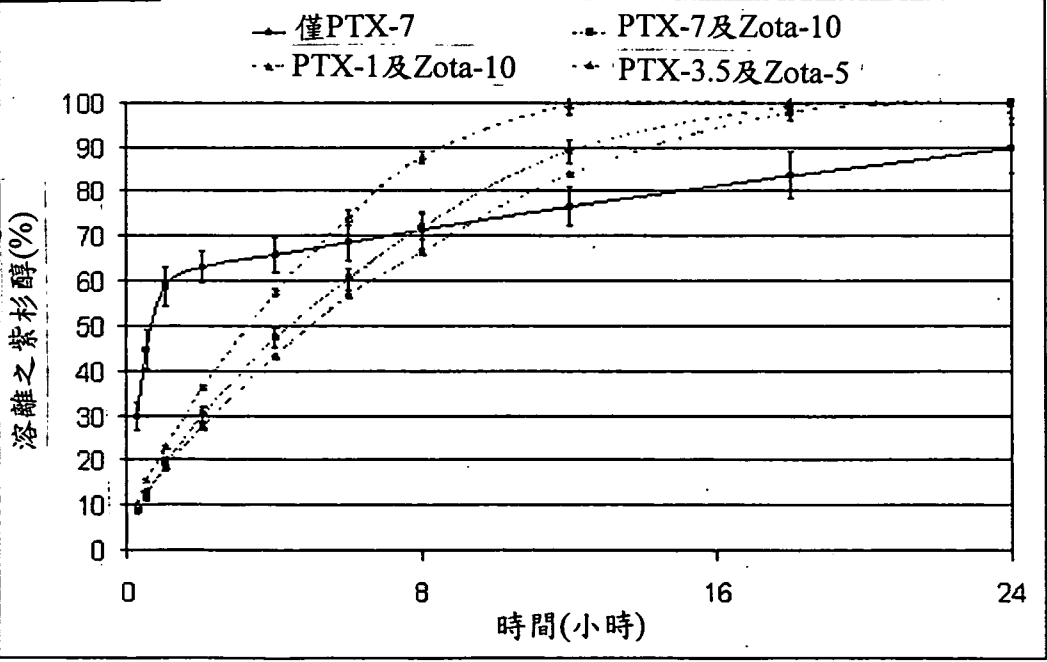


圖 12

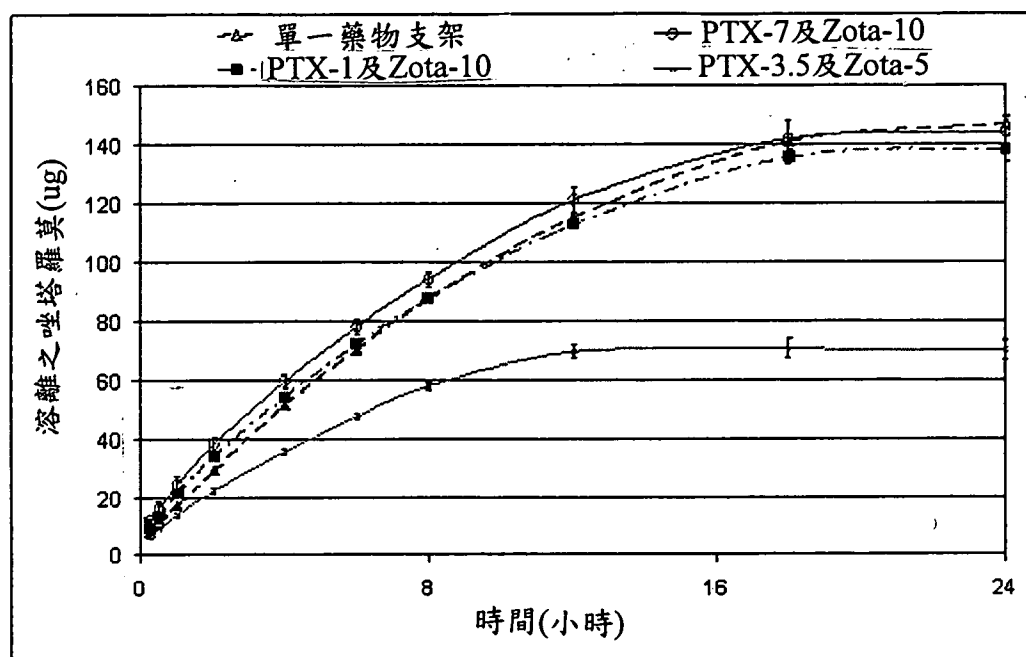


圖13

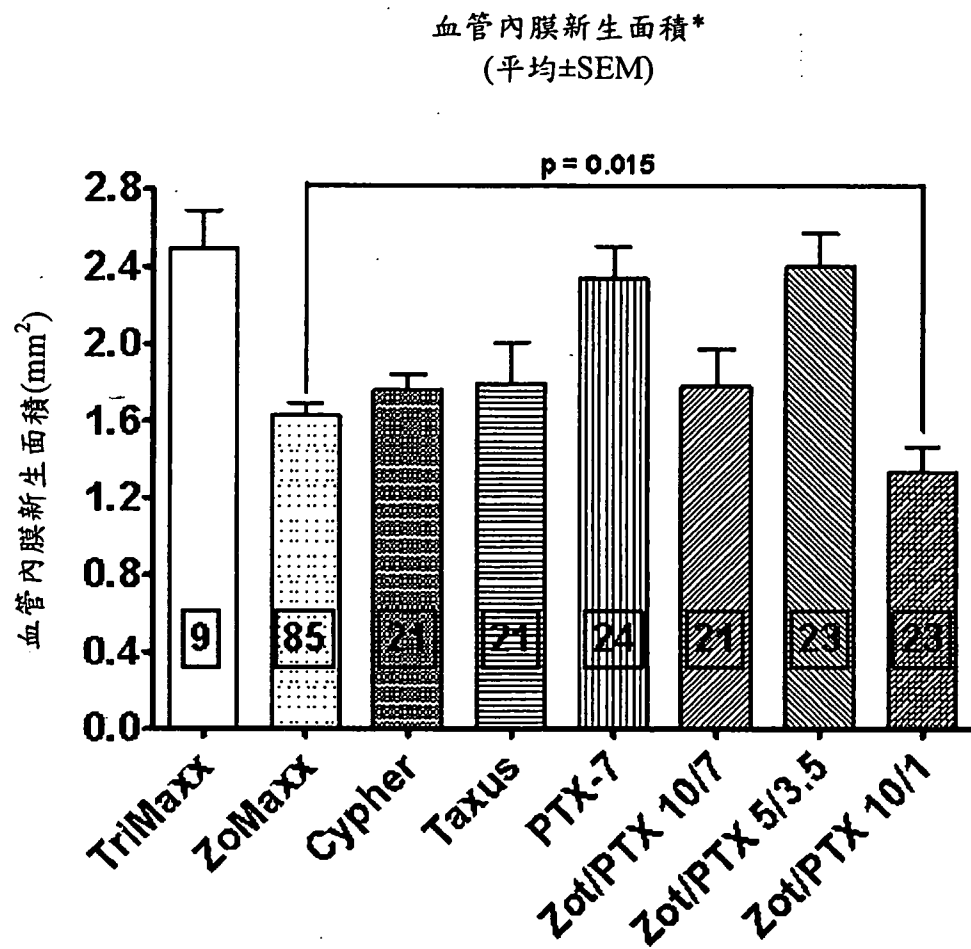


圖 14

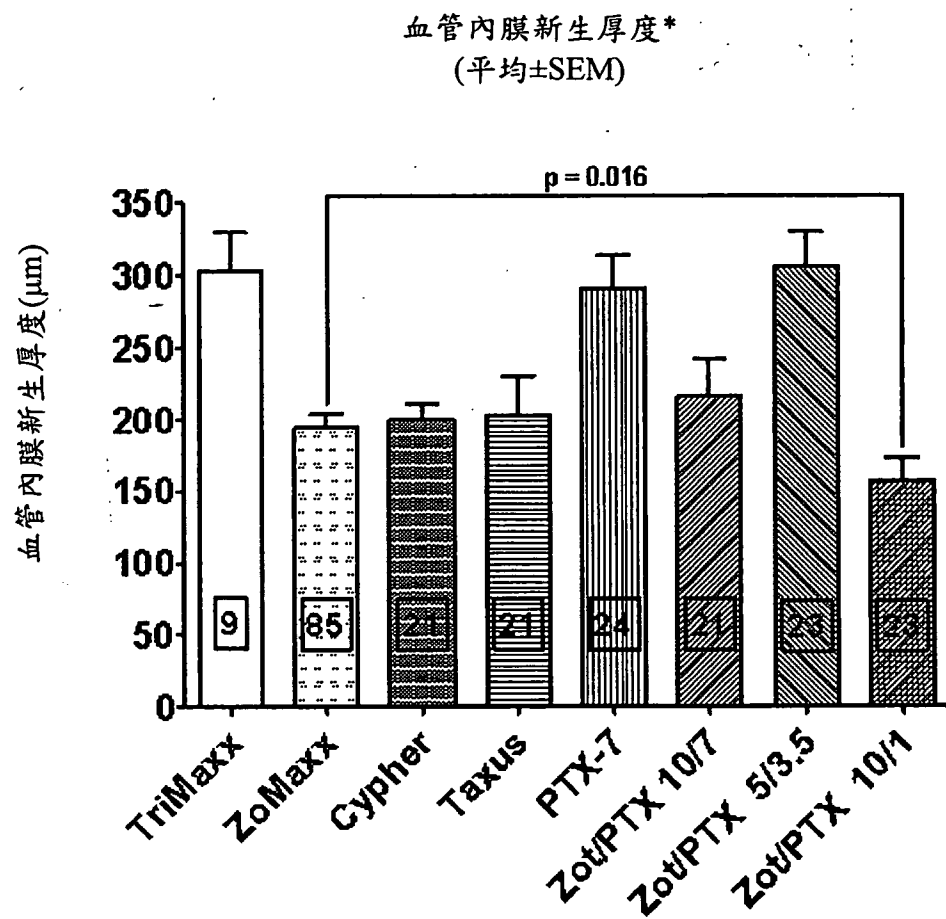


圖 15

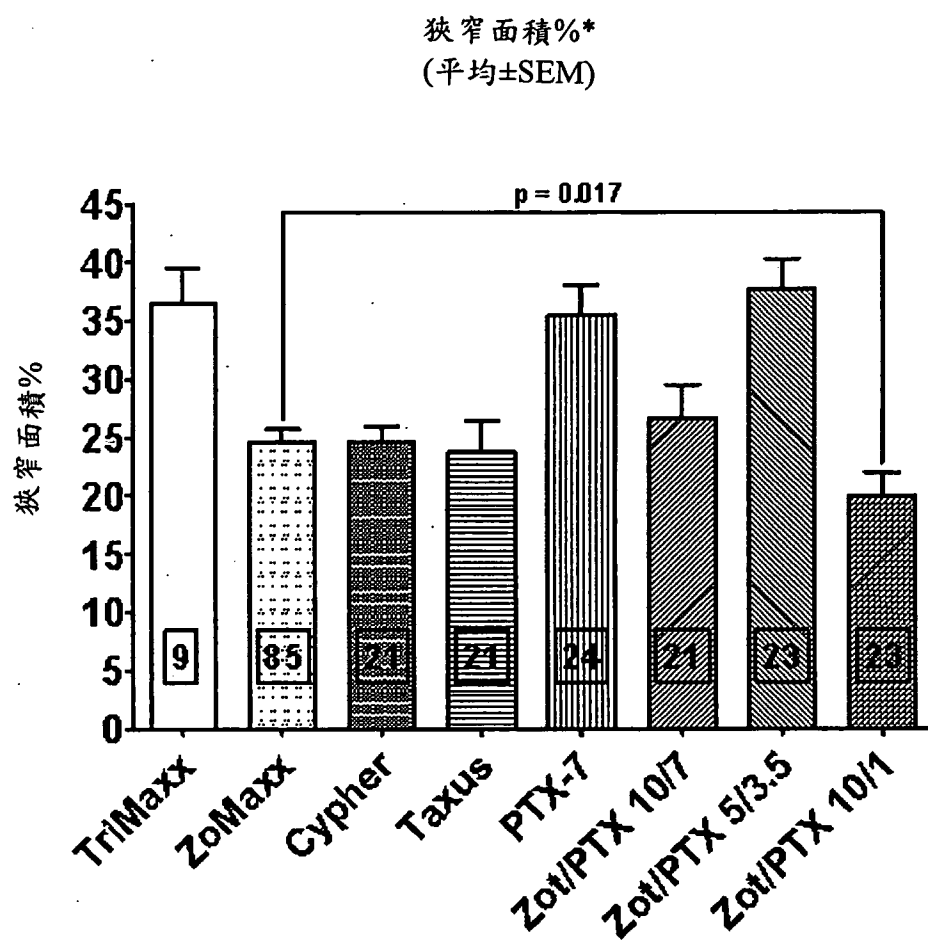


圖 16

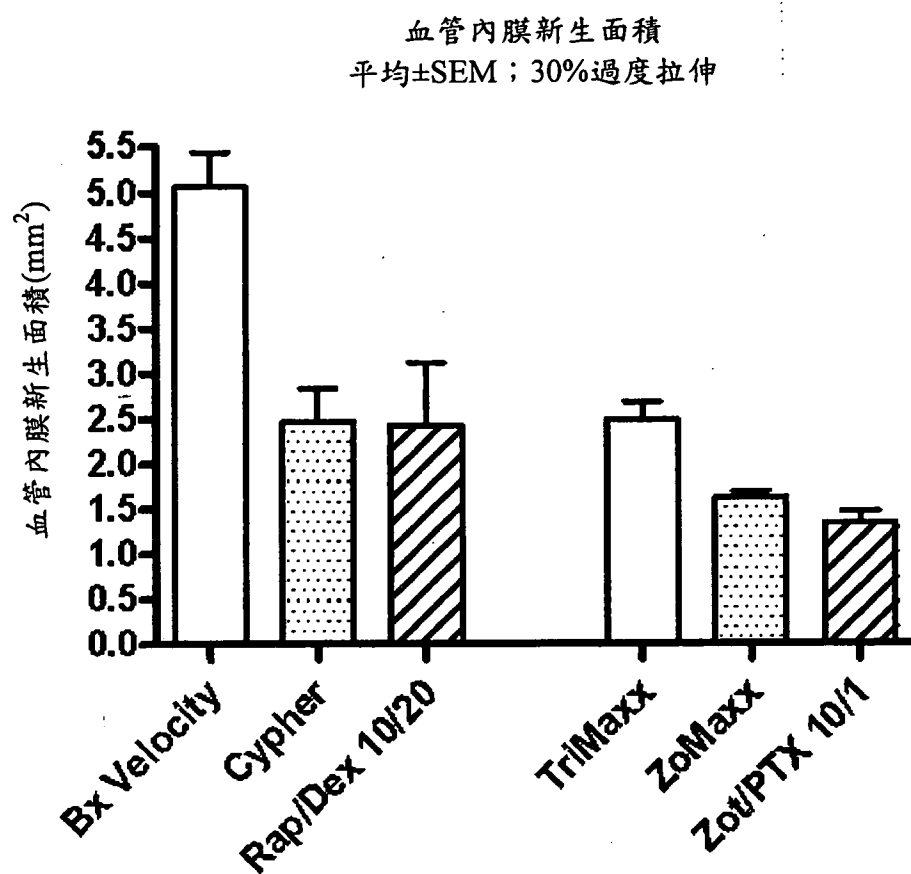


圖 17

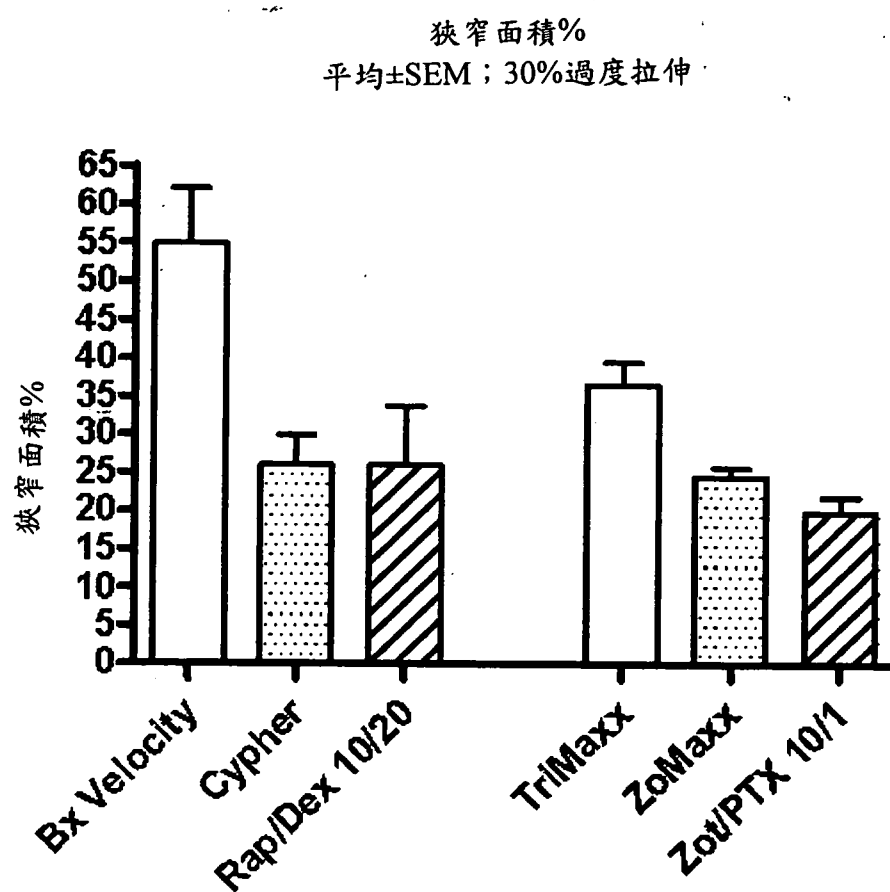


圖 18

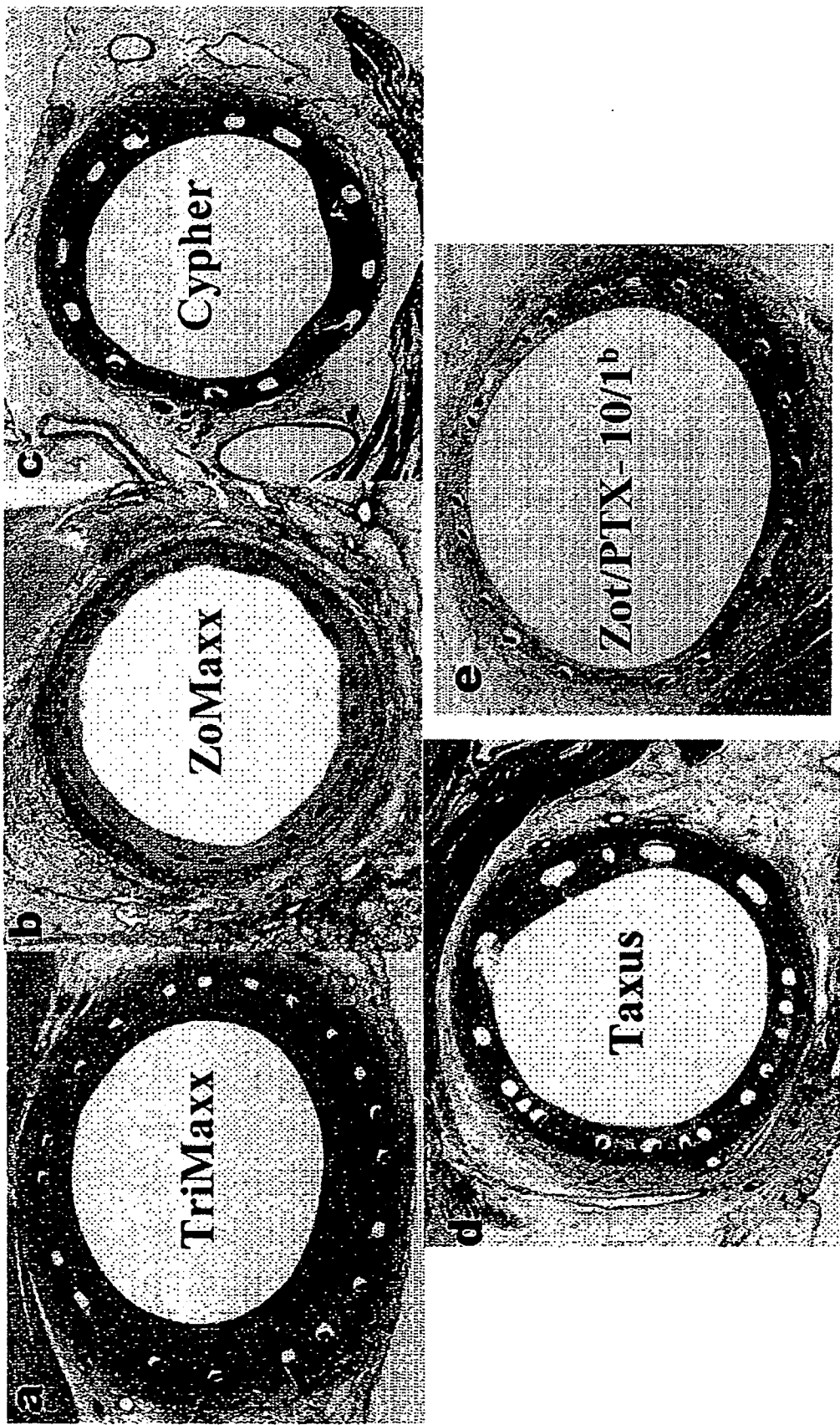


圖 19