

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年6月22日(2006.6.22)

【公表番号】特表2002-512951(P2002-512951A)

【公表日】平成14年5月8日(2002.5.8)

【出願番号】特願2000-545514(P2000-545514)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

A 6 1 K 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 38/44 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 9/70 4 0 1

A 6 1 K 9/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 43/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 37/24

A 6 1 K 37/50

【手続補正書】

【提出日】平成18年4月25日(2006.4.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 症状の処置で併用するための製品であって、

身体のある部分の周囲を包み込み得る形態の生物分解性マトリックス材料；

身体のある部分の外膜表面への送達を介して症状を処置するための医薬成分を発現する能力のある核酸であって、該核酸が該マトリックス材料により取り込まれ得る形態にあるもの；および

封鎖材；

を含み、該核酸を内蔵させるときに、封鎖材を使用することにより、該マトリックス材料の周囲に封鎖を形成させる、製品。

【請求項2】 該マトリックス材料が該核酸を内蔵している、請求項1に記載の製品

。

【請求項3】 該マトリックス材料と該核酸とが別々にある、請求項1に記載の製品

。

【請求項4】 封鎖材がにかわである、請求項1ないし3のいずれかに記載の製品。

【請求項5】 無菌的に包装され、請求項1で定義した核酸を内蔵する、請求項1で定義した生物分解性マトリックス材料を含む製品。

【請求項6】 該マトリックス材料の形態が弾力性ストリップである、請求項1ないし5のいずれかに記載の製品。

【請求項7】 該マトリックス材料がコラーゲンを含むものである、請求項1ないし

6のいずれかに記載の製品。

【請求項8】 該身体部分が神経または血管である、請求項1ないし7のいずれかに記載の製品。

【請求項9】 該医薬成分がNOまたはプロスタサイクリン産生を刺激するものである、請求項1ないし8のいずれかに記載の製品。

【請求項10】 外科手術により誘発されるまたは肺動脈高血圧症に伴う、狭窄の処置または予防用である、請求項9に記載の製品。

【請求項11】 外科手術が血管形成術、冠血管バイパス手術、外科的吻合術または動脈内容除去術である、請求項10に記載の製品。

【請求項12】 血管の狭窄または再狭窄の処置または予防用である、請求項8に記載の製品。

【請求項13】 該医薬成分が、VEGFが結合する受容体のアゴニストである、請求項9ないし12のいずれかに記載の製品。

【請求項14】 高血圧症、例えば、本態性高血圧、原発性肺動脈高血圧、または肺心症などの処置用である、請求項9に記載の製品。

【請求項15】 該核酸が、ウイルス性または非ウイルス性ベクターに関連する核酸である、請求項1ないし14のいずれかに記載の製品。

【請求項16】 医薬成分を患者体内の長く延びている部分に適用する方法であって、該身体部分の外科的露出；該部分近辺での外層の適用；該外層と該身体部分の外表面との間で郭される大きさの部分への、該医薬成分を含有する医薬製剤の導入；および手術傷の閉鎖、を含む、方法。

【請求項17】 医薬成分を患者体内の長く延びている部分に適用する方法であって、該身体部分の外科的露出；該部分近辺での該医薬成分を含有するマトリックス材料のストリップの適用；外側封鎖層による該マトリックス材料の被覆；および手術傷の閉鎖、を含む、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

英国特許 - A - 2298577は、動静脈バイパス移植術用の非限定性、多孔性外用ステントを開示している。このステントは、管腔内サイズおよび内側の並びに動脈内膜の肥厚に改善効果を有する。

WO - A - 9423668は、医薬成分を血管中に局所送達するための、その2つの要素間に形成させた貯蔵器を含む装置を開示している。その使用には埋め込み、即ち、血管を切開し次いで血管壁に該装置を固着させることが必要となる。この装置は部分的に多孔性である。貯蔵器は管腔内血流と直接接触している。これは感染リスクを包含するものである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

米国特許 - A - 3797485は、血管の外膜表面に医薬成分を送達するための装置を開示している。それは、医薬成分を液体形態で送達するための、恒久的壁部および皮膚貫通性チューブを備えたものである。それは、医薬成分が他方の部位まで必ず届くよう意図したものである。

米国特許 - A - 5540928および関連特許公告(発明者: Edelman et al)は、中央に孔の開いたポリマーマトリックスを含む、ディスク形態の外部装置を開示している。医薬成分

、例えば、ヘパリンを血管壁に確実に送達させるために、放射状の孔が被覆の中に刻まれていてもよい (Edelman et al, PNAS USA 87:3773-7(May 1990)参照)。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

本発明によれば、医薬成分の適用方法の一態様は、身体部分の外科的露出；該部分近辺での外層またはマトリックス材料の適用；該外層と該身体部分の外表面との間で郭される大きさの部分への、またはマトリックス材料への該医薬成分を含有する医薬製剤の導入（続いてマトリックス材料の周囲に封鎖を提供する）；および手術傷の閉鎖、を含む。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

核酸は、ベクターと結合していない「裸」の状態、あるいは、遺伝子治療ベクターの手段により送達され得る。任意の遺伝子治療ベクターの手段により、それらを送達するのが好ましい。殊に、ウイルス性または非ウイルス性ベクターを使用できる。

本発明が適用できる身体部分は、典型的には管部であり、実質的に管状または円筒状のものが代表的であろう。例えば、それは神経、ファロピオ管、胆汁管、大動脈瘤または血管であり得る。より具体的には、抗凝血成分を血小板や凝固カスケードに、成長因子を神経に、拒絶反応剤を移植器官に作用するように投与し得る。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

好ましくは、インプラントは、血管、例えば動脈と直接接触させて設置する。これは、レトロウイルス性ベクターを核酸の送達に使用する場合に、血管の物理的湾曲が平滑筋細胞の増殖を誘発し、それがレトロウイルス性ベクターによる遺伝子の移動効率を増加させるので特に好ましい。この増殖は、肥厚それ自体による増殖のように、医薬成分の送達によって克服されるかまたは少なくとも改善される。同様に、標的細胞が分裂しつつあるとき遺伝子移動効率の増強を示す他のベクターを利用する場合、インプラントを動脈と接触しているようにするのが好ましい。例えば、細胞増殖は、プラスミド/リポソーム複合体による遺伝子移動効率を増強し得る。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

本発明の好ましい態様では、身体部分の外科的露出；医薬成分を含むかまたは含ませようとするマトリックス材料のストリップの該部分周辺への適用；マトリックス材料の外側封鎖層による被覆；および手術傷の閉鎖、を含む処置を含む。

とりわけこの後者の態様では、医薬成分を固体またはゲル状媒体のような媒体中に含有させてもよい。これは該成分が組織中に逃散するのを防ぐのに役立つであろう。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

例えば、生物分解性材料のシートまたはストリップに医薬成分を内蔵させることができる。このストリップを、処置しようとする身体部分の周囲に巻きつける前または後に、所望のサイズにカットする。次いでマトリックス材料の周りを、例えば、組織用糊剤を適用してその場で封鎖する。にかわは、例えば、離れたところから光を当てて活性化してもよい。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

本発明は、添付図を参照して理解するとよく：図1は、動脈吻合術の周辺の場所で本発明を実施した「包み込み」の概略図である。

特に、包帯に弾力性のマトリックス材料のストリップを使用する場合、封鎖材および医薬成分を有するキットとして提供できる。これらの成分は、別々でも、2種またはそれ以上を合わせてあってもよい。従って、医薬成分は、マトリックス材料中に予め内蔵させておいてもよい。この材料は2層形態でもよく、1層がマトリックスであり、他方の層が相対的に非浸透性材料である、例えば、両方ともコラーゲンであるがそれぞれ特性が異なる、ような形態であってもよい。どの成分も、一般に良く知られているようなやり方で別々に包装し、使用に供することができる。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

封鎖材は、通常の「組織用糊剤」、例えば、Tisseal なる商品名で販売されているトロンピングルー、あるいはシアノメタクリレートをベースとするにかわであり得る。

マトリックス材料は、その時間内に製剤中の活性成分が全て出尽きてしまうような所定時間内、例えば、1ないし5日の期間内に、生物学的に分解されてしまえるようなものが有利である。この材料は、周辺の組織からの厳しすぎる反応を促進しないように選択する。本体に好適な材料の例には、ゼラチン、アルギン酸塩またはコラーゲンが含まれる。これらの材料は、本体の弾力性を保持し、かつ装置を成型または押出製造し得るものとする。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

あるいは、医薬成分を、使用に際して、血管と接触している本体の内部表面上に被覆しておいてもよい。あるいは、医薬成分を本体構造全体にわたって分散させておいてもよい。

本装置の本体は、たわみ力に対して抵抗できるほど十分な強度のあるものであることが

望ましい。この目的のため、該本体は、例えば、内層が例えばコラーゲンフィルム、あるいは、縦方向の、横方向の、またはらせん形のリップを有する形状であり得る。各リップは、貯蔵器を再分割して区画室群を提供し、さらなる安定性を提供するものであってもよい。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 5】

本発明によれば、慢性の動脈内膜肥厚を処置または改善すること、あるいは動脈内膜肥厚の発症を予防することが可能である。同様に、動脈内膜肥厚の発症の可能性を低下させること、あるいは慢性の動脈内膜肥厚または発症しようとしている肥厚の重篤性を軽減することが可能である。本発明に従う処置は、外科手術の前、その途中、またはその後を実施して、例えば、術後肥厚の発症確率を減少させることができる。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 7】

適切な医薬製剤には、例えば、抗酸化剤、緩衝剤、抗菌剤、殺菌性抗生物質および、意図する被処置者の血液と製剤を等張性とする溶質を含有し得る水性または非水性滅菌注射液；および、分散させた医薬成分および濃厚化剤を含む水性または非水性滅菌懸濁液、が含まれる。これらの医薬製剤は、単位用量または複数用量コンテナ、例えば、封止アンブルおよびバイアル中に入れて供することができ、さらに使用直前に、滅菌液体担体例えば注射用水の添加だけが必要な、凍結したまたは凍結乾燥した (lyophilized) 状態で貯蔵できる。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 0】

本発明の一態様には、上膝切断術を受けている重篤な末梢血管疾患を有する患者の膝窩筋動脈に、リポソーム的に組合わせたヒト VEGF₁₆₅ 遺伝子を脈管周囲送達することが含まれる。これは、膝窩筋動脈周辺の位置に包み込みの形態で脈管周囲遺伝子送達システムを設置し、組織用糊剤でシールすることを含み得る。

【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 1】

投与する医薬成分、例えば、遺伝子プラスミド/リポソーム複合体の水性溶液は、それを膝窩筋動脈に適用する直前に、コラーゲンシートのストリップを該溶液に浸漬することにより標的組織に局所送達する。

コラーゲンの包帯は、手術用コラーゲンシートから切り出した長さ 25 mm、幅 4 - 5 mm のストリップである。それを、遺伝子プラスミドの用量を含有する医薬成分溶液 2.0ml で飽和させ、次いで膝窩筋動脈の周囲を、長さ 25 mm のセグメント分、包み込む。次いでそれを 2 層の手術用封鎖材で完全に覆う。