

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5271697号
(P5271697)

(45) 発行日 平成25年8月21日(2013.8.21)

(24) 登録日 平成25年5月17日(2013.5.17)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 L 31/00 (2006.01)

A 6 1 L 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/436

A 6 1 L 31/00

Z

A 6 1 L 29/00

Z

A 6 1 L 29/00

W

A 6 1 P 9/00

請求項の数 38 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-503102 (P2008-503102)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月22日 (2006.3.22)
 (65) 公表番号 特表2008-534058 (P2008-534058A)
 (43) 公表日 平成20年8月28日 (2008.8.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/010307
 (87) 国際公開番号 W02006/102359
 (87) 国際公開日 平成18年9月28日 (2006.9.28)
 審査請求日 平成21年3月19日 (2009.3.19)
 (31) 優先権主張番号 60/664, 328
 (32) 優先日 平成17年3月23日 (2005.3.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507316642
 アボット ラボラトリーズ
 アメリカ合衆国, イリノイ州, アボッ
 ト パーク, アボット パーク ロード
 100
 (74) 代理人 100128381
 弁理士 清水 義憲
 (74) 代理人 100124062
 弁理士 三上 敬史
 (74) 代理人 100107456
 弁理士 池田 成人
 (74) 代理人 100126653
 弁理士 木元 克輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療装置を介する高親油性薬剤の送達

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医療装置であって、

前記医療装置に結合している治療有効量の第一の親油性薬剤を含み、前記第一の親油性薬剤が、体管腔を透過することができ、前記第一の親油性薬剤の移動係数が、少なくとも $5,000(\text{ug/ml})^{-1}$ であり、

前記医療装置が、対象の体管腔に隣接して留置され、治療有効量の第一の親油性薬剤を対象における所望の領域に送達することができ、

前記体管腔が冠動脈であり、

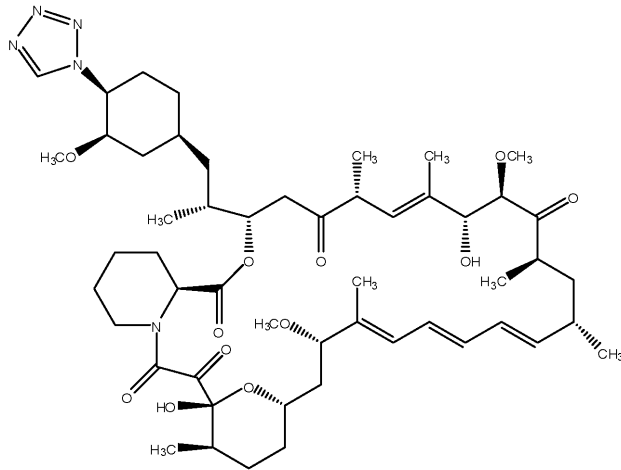
前記医療装置が、冠動脈に隣接して留置される場合、治療有効量の前記第一の親油性薬剤が、前記冠動脈組織中に送達され、心膜囊中に拡散され、

前記第一の親油性薬剤を前記医療装置から前記冠動脈組織に送達する用量は、5日までの期間にわたって 15ug/g から 150ug/g の範囲であり、5日から15日までの期間にわたって 15ug/g から 80ug/g の範囲であり、15日から28日までの期間にわたって 5ug/g から 60ug/g の範囲であり、

前記第一の親油性薬剤が、下記構造を有する化合物の1つである、

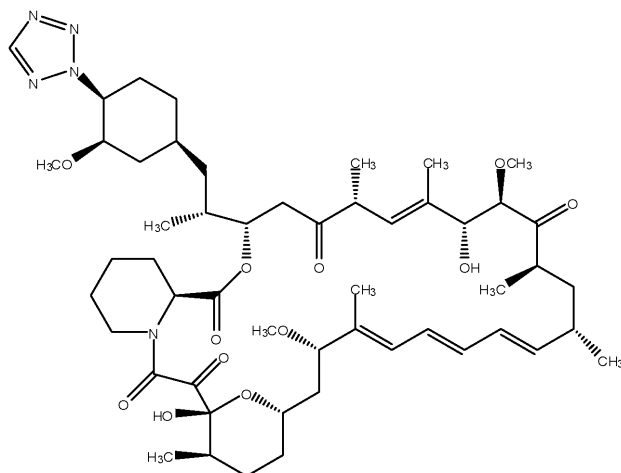
医療装置。

【化 1】



10

又は



20

【請求項 2】

30

少なくとも 1 つの薬学的に許容できる担体又は賦形剤をさらに含み、前記薬学的に許容できる担体又は賦形剤に結合している、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記薬学的に許容できる担体又は賦形剤が、コーティングの形態で前記医療装置に結合している、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記薬学的に許容できる担体又は賦形剤がポリマーである、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 5】

前記薬学的に許容できる担体又は賦形剤が薬剤である、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 6】

40

前記薬学的に許容できる担体又は賦形剤が、生体分解性、生体適合性及び合成を含む特性のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 7】

前記医療装置が、心筋への前記親油性薬剤の実質的に均一な薬物送達を提供する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記第一の親油性薬剤が、対象における血管疾患の治療及び / 又は予防に有用である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記第一の親油性薬剤の送達機構には、ポリマー水和と、後に続く前記第一の親油性薬

50

剤の溶解が含まれ、その後、前記第一の親油性薬剤が、前記体管腔中に送達される、請求項 4 に記載の装置。

【請求項 1 0】

前記第一の親油性薬剤の送達機構には、前記体管腔への前記第一の親油性薬剤の溶出速度を制御する親油性薬剤 / ポリマーマトリックスが含まれる、請求項 4 に記載の装置。

【請求項 1 1】

少なくとも 1 つの第二の親油性薬剤をさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 2】

少なくとも 1 つの親油性プロドラッグをさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 3】

少なくとも 1 つの親油性透過促進剤をさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 4】

前記親油性透過促進剤が医薬品である、請求項 1 3 に記載の装置。

【請求項 1 5】

前記体管腔中に送達される前記第一の親油性薬剤の濃度が治療有効量である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 6】

前記第一の親油性薬剤と組み合わせた前記第二の親油性薬剤の濃度が治療有効量で前記体管腔中に送達される、請求項 1 1 に記載の装置。

【請求項 1 7】

前記第一の親油性薬剤がゾタロリムスである、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 8】

少なくとも 1 つの有益薬剤をさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 9】

前記第一の親油性薬剤には、オクタノール - 水分配係数 (P) が 2 0 , 0 0 0 を超えるものが含まれる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 0】

前記第一の親油性薬剤には、オクタノール - 水分配係数 (P) が 2 0 , 0 0 0 を超えるものが含まれ、前記親油性薬剤が、3 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 未満の溶解度を有する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 1】

前記第一の親油性薬剤には、少なくとも 4 . 3 の $\text{Log } P$ のものが含まれる (P はオクタノール - 水分配係数)、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 2】

前記装置が、少なくとも 1 5 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の溶解度を有する第一の親油性薬剤を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 3】

前記装置が、少なくとも 1 0 , 0 0 0 ($\mu\text{g} / \text{mL}$) $^{-1}$ の移動係数を有する第一の親油性薬剤を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 4】

前記装置が、少なくとも 1 5 , 0 0 0 ($\mu\text{g} / \text{mL}$) $^{-1}$ の移動係数を有する第一の親油性薬剤を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 5】

前記第一の親油性薬剤が、遠位心筋、ステント非留置心筋、下部心筋中、ステント非留置及び遠位冠動脈中のうちの少なくとも 1 つを含む前記対象における標的領域において治療的に意味のある濃度に達し、2 8 日の期間を通してそれらの濃度を維持する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 6】

前記医療装置が、永久的又は一時的に対象の体内に埋め込まれる、請求項 1 に記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 27】

前記第一の親油性薬剤が非晶質形態である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 28】

抗血栓薬、抗凝固薬、抗血小板剤、抗脂質剤、血栓溶解薬、抗増殖薬、抗炎症薬、過形成を阻害する薬剤、平滑筋細胞阻害剤、抗生物質、成長因子阻害剤、細胞接着阻害剤、細胞接着促進剤、抗有糸分裂薬、抗フィブリン薬、抗酸化薬、抗新生物薬、内皮細胞回復を促進する薬剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、抗新生物薬、抗代謝薬、抗アレルギー物質、ウイルスベクター、核酸、モノクローナル抗体、チロシンキナーゼの阻害剤、アンチセンス化合物、オリゴヌクレオチド、細胞浸透促進剤、及びそれらの任意の組合せのうちの少なくとも 1 つを含む有益薬剤をさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 29】

血糖降下剤、脂質低下剤、タンパク質、核酸、赤血球生成刺激に有用な薬剤、血管新生剤、抗潰瘍 / 抗逆流剤、及び抗嘔吐薬 / 制吐薬、PPAR- 作動薬、及びそれらの任意の組合せのうちの少なくとも 1 つを含む有益薬剤をさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 30】

ヘパリンナトリウム、LMWヘパリン、ヘパロイド、ヒルジン、アルガトロバン、フォルスコリン、バプリプロスト、プロスタサイクリン及びプロスタサイクリン類似体、デキストラン、D - p h e - p r o - a r g - クロロメチルケトン（合成アンチトロンビン）、糖タンパク質 I i b / I i a（血小板膜受容体拮抗薬抗体）、組換えヒルジン、トロンビン阻害剤、インドメタシン、サリチル酸フェニル、 - エストラジオール、ビンブラスチン、ABT - 627（アストラセンタン）、テストステロン、プロゲステロン、パクリタキセル、メトトレキセート、フォテムスチン、RPR - 101511A、シクロスポリンA、ピンクリスチン、カルベジオール、ビンデシン、ジピリダモール、メトトレキセート、葉酸、トロンボスポンジン模倣薬、エストラジオール、デキサメタゾン、メトリザミド、イオパミドール、イオヘキサール、イオプロミド、イオビトリドール、イオメプロール、イオペンツール、イオベルソール、イオキシラン、イोजキサノール、イオトロラン並びにそれらのプロドラッグ、類似体、誘導体、及び任意の組合せのうちの少なくとも 1 つを含む有益薬剤をさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

20

【請求項 31】

前記医療装置が血管内医療装置である、請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 32】

前記医療装置には、ステント、薬物送達カテーテル、移植片、及び対象の血管系において利用される薬物送達バルーンからなる群から選択される冠動脈内医療装置が含まれる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 33】

前記医療装置には、末梢ステント、末梢冠動脈ステント、分解性冠動脈ステント、非分解性冠動脈ステント、自己拡張型ステント及びバルーン拡張型ステントからなる群から選択されるステントが含まれる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 34】

前記医療装置が、動静脈移植片、バイパス移植片、血管のインプラント及び移植片からなる群から選択される、請求項 1 に記載の装置。

40

【請求項 35】

前記医療装置が、心房中隔欠損閉鎖、心リズム管理用の電気刺激リード、組織及び機械的補綴心臓弁及びリング、動脈 - 静脈シャント、弁輪形成装置、僧帽弁修復装置、左心室補助装置、左心耳フィルター、心臓センサー、ペースメーカーの電極及びリードからなる群から選択される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 36】

前記親油性薬剤が心外膜及び / 又は心膜嚢へ連続的に送達される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 37】

50

隣接疾患を治療及び／若しくは予防する、又は体管腔の開通性を改善又は維持するための、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の医療装置。

【請求項 3 8】

ステントである、請求項 1 ～ 3 1 及び 3 6 のいずれか一項に記載の医療装置。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、医療装置を利用する、高親油性薬剤、より具体的には、少なくとも約 $5,000(\text{ug/mL})^{-1}$ の移動係数を有する親油性薬剤の遠隔薬物送達の機器、システム、及び方法に関する。

10

【0002】

(発明の背景)

化合物シクロスポリン(シクロスポリンA)は、その臓器移植及び免疫調節の分野への導入以来広く使用され、移植処置の成功率に著しい増加をもたらした。最近、強力な免疫調節活性を有するいくつかのクラスの大環状化合物が発見されている。Okuharaらは、1986年6月11日に公開された欧州特許出願第184,162号明細書で、S.ツクバエンシス(*tsukubaensis*)の菌株から単離された23員大環状ラクトンである免疫抑制薬FK-506を含むストレプトマイセス(*Streptomyces*)属から単離された多くの大環状化合物を開示している。

20

【0003】

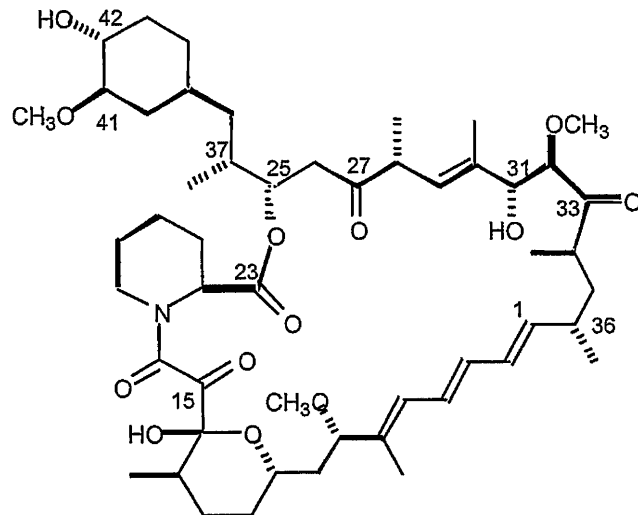
それらのC-21におけるアルキル置換基がFK-506と異なるFR-900520及びFR-900523などの他の関連天然産物がS.ハイグロスコピカスヤクシムナエンシス(*hygroscopicus yakushimnaensis*)から単離されている。S.ツクバエンシスによって産生される別の類似体FR-900525は、ピペコリン酸部分がプロリン基で置換されている点でFK-506と異なる。腎毒性などのシクロスポリン及びFK-506に伴う不満足な副作用は、局所的に有効であるが全身的に無効である免疫抑制剤を含む改善された有効性及び安全性を有する免疫抑制薬化合物の継続的探求へとつながった(米国特許第5,457,111号)。

【0004】

30

ラパマイシンは、ストレプトマイセスハイグロスコピカス(*Streptomyces hygroscopicus*)によって産生される大環状トリエン抗生物質であり、*in vitro*と*in vivo*の双方で特にカンジダアルビカンス(*Candida albicans*)に対して抗真菌活性を有することが判明している(C. Vezinaら、J. Antibiot. 1975、28、721; S. N. Sehgalら、J. Antibiot. 1975、28、727; H. A. Bakerら、J. Antibiot. 1978、31、539; 米国特許第3,929,992号; 及び米国特許第3,993,749号)。

【化 1】



ラパマイシン

【 0 0 0 5 】

ラパマイシンは、単独で（米国特許第 4, 885, 171 号）又はピシバニールとの組合せで（米国特許第 4, 401, 653 号）、抗腫瘍活性を有することが示されている。1977 年に、ラパマイシンは、多発性硬化症のモデルである実験的アレルギー性脳脊髄炎モデルにおいて；関節リウマチのモデルであるアジュバント関節炎モデルにおいて免疫抑制薬として有効であることも示され、IgE 様抗体の形成を効率的に阻害することが示された（R. Martelら、Can. J. Physiol. Pharmacol.、1977、55、48）。

【 0 0 0 6 】

ラパマイシンの免疫抑制効果も、組織不適合性げっ歯類において臓器移植片の生存期間を延長させる能力を有するとして FASEB、1989、3、3411 に開示されている（R. Morris、Med. Sci. Res.、1989、17、877）。T 細胞活性化を阻害するラパマイシンの能力は、M. Strauch（FASEB、1989、3、3411）によって開示された。ラパマイシンのこれら及び他の生物学的効果は、Transplantation Reviews、1992、6、39-87 に概説されている。

【 0 0 0 7 】

ラパマイシンは、動物モデルにおいて新生内膜増殖を低下させ、ヒトにおいて再狭窄の割合を低下させることが分かっている。ラパマイシンは、関節リウマチを治療するための薬剤としての選択を支持する特徴である抗炎症効果も示すことを明らかにする証拠が発表されている。細胞増殖と炎症は共に、バルーン血管形成術及びステント留置後の再狭窄病変の形成における原因因子であると考えられるため、ラパマイシン及びその類似体は、再狭窄の予防のために提案されてきた。

【 0 0 0 8 】

ラパマイシンのエステル及びジエステル誘導体（31 及び 42 位におけるエステル化）は、抗真菌剤として（米国特許第 4, 316, 885 号）及びラパマイシンの水溶性プロドラッグとして（米国特許第 4, 650, 803 号）として有用であることが示されている。

【 0 0 0 9 】

ラパマイシン及び 30-デメトキシラパマイシンの発酵及び精製は、文献（C. Vezinaら J. Antibiot. (Tokyo)、1975、28(10)、721；S. N. Sehgalら、J. Antibiot. (Tokyo)、1975、28(10)、727；1983、36(4)、351；N. L. Paviaら、J. Natur

10

20

30

40

50

al Products、1991、54(1)、167-177)中に記載されてきた。

【0010】

ラパマイシンの多くの化学的修飾が試みられてきた。これらには、ラパマイシンのエステル及びジエステル誘導体(国際公開第92/05179号パンフレット)、ラパマイシンの27-オキシム(EP0 467606);ラパマイシンの42-オキソ類似体(米国特許第5,023,262号);二環式ラパマイシン(米国特許第5,120,725号);ラパマイシン二量体(米国特許第5,120,727号);ラパマイシンのシリルエーテル(米国特許第5,120,842号);並びにアリールスルホネート及びスルファメート(米国特許第5,177,203号)の調製が含まれる。最近、ラパマイシンは、その天然に存在する鏡像異性形態で合成された(K. C. Nicolaouら、J. Am. Chem. Soc.、1993、115、4419-4420;S. L. Schreiber、J. Am. Chem. Soc. 1993、115、7906-7907;S. J. Danishefsky、J. Am. Chem. Soc. 1993、115、9345-9346)。

【0011】

ラパマイシンは、FK-506と同様に、FKBP-12に結合することが知られている(Siekierka, J. J.; Hung, S. H. Y.; Poe, M.; Lin, C. S.; Sigal, N. H. Nature、1989、341、755-757; Harding, M. W.; Galat, A.; Uehling, D. E.; Schreiber, S. L. Nature、1989、341、758-760; Dumont, F. J.; Melino, M. R.; Staruch, M. J.; Koprak, S. L.; Fischer, P. A.; Sigal, N. H. J. Immunol. 1990、144、1418-1424; Bierer, B. E.; Schreiber, S. L.; Burakoff, S. J. Eur. J. Immunol. 1991、21、439-445; Fretz, H.; Albers, M. W.; Galat, A.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; Burakoff, S. J.; Bierer, B. E.; Schreiber, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1991、113、1409-1411)。最近、ラパマイシン/FKBP-12複合体は、FK-506/FKBP-12複合体が阻害するタンパク質であるカルシニューリンと異なるさらに別のタンパク質に結合することが発見されている(Brown, E. J.; Albers, M. W.; Shin, T. B.; Ichikawa, K.; Keith, C. T.; Lane, W. S.; Schreiber, S. L. Nature、1994、369、756-758; Sabatini, D. M.; Erdjument-Bromage, H.; Lui, M.; Tempest, P.; Snyder, S. H. Cell、1994、78、35-43)。

【0012】

経皮経管冠動脈形成術(PTCA)は、1970年代にAndreas Gruntzigによって開発された。最初のイヌ冠動脈拡張は、1975年9月24日に行われ、PTCAの使用を明らかにする研究は、翌年に米国心臓協会の年会で発表された。その後すぐに、スイスのチューリッヒで最初のヒト患者が研究され、続いてサンフランシスコとニューヨークで最初のアメリカのヒト患者が研究された。この処置は、閉塞性冠動脈疾患のある患者の治療に関して介入的心臓学の慣行を変化させたが、その処置は、長期的な解決法を提供しなかった。患者は、血管閉塞に伴う胸痛の一時的な寛解を得たに過ぎず、反復処置がしばしば必要であった。再狭窄病変の存在は、この新しい処置の有用性を著しく制限すると判断された。1980年代後半に、血管形成術後の血管開通性を維持するためにステントが導入された。ステント留置は、今日、行われる血管形成術の90%に関わっている。ステントの導入前に、再狭窄の割合は、バルーン血管形成術で治療される患者の30%から50%に及んだ。ステント内再狭窄の拡張後の再発率は、選択された患者サブセットにおいて70%の高さに上ることがあるが、新規のステント留置における血管造影で

10

20

30

40

50

見た再狭窄率は、約 20 % である。ステントの留置は、再狭窄率を 15 % ~ 20 % まで低下させた。このパーセンテージはおそらく、純粋に機械的なステント留置によって得られる最高の結果に相当する。再狭窄病変は、主に、時間的経過と組織病理学的外見の双方がアテローム性動脈硬化疾患と明らかに異なる新生内膜過形成によって引き起こされる。再狭窄は、損傷した冠動脈壁の治癒過程であり、新生内膜組織は、血管腔に著しく影響を与える。血管の近接照射療法は、ステント内再狭窄病変に対して効果的であると思われる。しかしながら、放射線は、実用性及び経費の制限、並びに安全性及び永続性に関するかねてからの疑問を有する。

【 0 0 1 3 】

したがって、再狭窄の割合を、その現在のレベルの少なくとも 50 % 低下させることが望ましい。この理由により、薬物溶出ステントを作製及び評価するための多大な努力が介入装置業界によって行われている。そのような装置は、もしそれらが成功すれば、主として、そのようなシステムが、周術期技法又は長期経口薬物療法の形態での補助療法を必要としないことから、多くの利点を有する可能性がある。

【 0 0 1 4 】

外科的又は他の関連する侵襲的な薬物処置において、再狭窄を予防するための血管、尿路又は他の接近困難な場所におけるステント装置を含む介入コンポーネントを有し、血管壁又は管腔壁の支持又は補強及び他の治療又は回復機能を提供する医療装置の挿入は、長期的治療の最も多い形態になっている。通常、そのような介入コンポーネントは、血管カテーテル、又は類似の経腔装置を利用して関心のある位置に適用され、関心のある位置までステントを運び、その後、ステントは外され、その場所で膨張するか膨張される。一般的に、これらの装置は、それらが埋め込みに際して接触する血管組織又は他の組織に組み入れることができる永久インプラントとして設計される。

【 0 0 1 5 】

また、ステントを含む埋め込み型介入コンポーネントは、血栓溶解剤などの薬剤を運ぶために使用されてきた。F r o i x による米国特許第 5 , 1 6 3 , 9 5 2 号は、不活性なポリマー薬物担体としてステント自体の材料を利用することによって薬剤を運ぶように構築することができる熱記憶された (t h e r m a l m e m o r i e d) 膨張性プラスチックステント装置を開示している。親水性 (又は疎油性) 薬物を含有する薬物を担持したコーティングからの薬物溶出速度は通常、コーティングされた装置が体液又は血液に接触した当初は極めて速い。したがって、薬物送達ステントにとっての進行中の問題は、損失及び全身性副作用を最小限に抑えながら体内の標的部位において治療的薬物濃度を達成することである。いわゆるバースト効果を軽減する 1 つの技法は、例えば、米国特許第 5 , 6 0 5 , 6 9 6 号及び第 5 , 4 4 7 , 7 2 4 号に記載されているように、生物学的に活性な材料を含有するコーティング層の上にポリシゲンを含有する膜を追加することである。例えば、米国特許第 6 , 4 1 9 , 6 9 2 号に教示されているように、薬物放出コーティングとしてステント上でポリマーも使用される。米国特許第 6 , 2 8 4 , 3 0 5 号は、エラストマーの上塗り、ステントに塗布した下塗りからの生物学的に活性な薬剤の放出を制御する、エラストマーでコーティングされたインプラントについて記載している。米国特許第 5 , 6 2 4 , 4 1 1 号は、薬物の投与を制御するためのステント上の多孔性ポリマーを開示している。国際公開第 0 1 8 7 3 7 2 号パンフレットは、ラバマイシン及びデキサメタゾンを含む薬物の組合せが担持されたポリマーでコーティングされたステントについて記載している。P i n c h u k は、米国特許第 5 , 0 9 2 , 8 7 7 号で、薬物の送達に関係するコーティングと一緒に用いることができるポリマー材料のステントを開示している。生体分解性又は生体吸収性ポリマーを利用するクラスの装置を対象とする他の特許には、T a n g ら、米国特許第 4 , 9 1 6 , 1 9 3 号及び M a c G r e g o r、米国特許第 4 , 9 9 4 , 0 7 1 号が含まれる。S a h a t j i a n は、米国特許第 5 , 3 0 4 , 1 2 1 号で、ヒドロゲルポリマー及び予め選択された薬物からなる、ステントに塗布されたコーティングを開示しており、可能な薬物には、細胞成長阻害剤及びヘパリンが含まれる。治療用材料を運ぶ、ポリマーコーティングが溶媒に溶かされ、治療用材料が溶媒に分散さ

10

20

30

40

50

れ、その後に溶媒が蒸発されるコーティングされた血管内ステントを製造する他の方法は、Bergら、米国特許第5,464,650号に記載されている。

【0016】

第22回International Society for the Advancement of Material and Process Engineering Technical Conference(1990)における“Medical Device Design-A Systems Approach: Central Venous Catheters”という表題のMichael N. Helmusによる論文は、ヘパリンを放出するためのポリマー/薬物/膜システムに関する。これらのポリマー/薬物/膜システムは、機能するための2つの異なる層を必要とする。Dingら、米国特許第6,358,556号は、生物学的に活性な分子種が、硬化したコーティング内に組み入れられている生物学的に安定な疎水性エラストマーを用いてステント補綴をコーティングするためのプロセスについて記載した。これらのコーティングにおいて、ポリマーの量は、例えば、薬物を担持したコーティングの約70%と相対的に高い。

10

【0017】

したがって、医療装置が、バースト効果を軽減し、一部の疎水性コーティングに伴う副作用なしに有益薬剤の長期の送達を可能にする、医療装置からの親水性有益薬剤の改善され制御された送達の必要性が残っている。また、2つ以上の有益薬剤の局所放出の制御が改善された医療装置の必要性が存在する。さらに、送達直後又は送達から間もなく1つ又は複数の有益薬剤を放出し、続いて、長期間にわたって同じ又は他の有益薬剤の送達を制御することができる医療装置の必要性が存在する。

20

【0018】

以前の薬物溶出ステントは、主に、ステント留置の部位と直接に隣接する組織に治療剤を送達するために構築されてきた。その目的は、新生内膜形成を制御し、冠血管システムに速やかな治癒を達成させることであった。結果的に、送達された1つ又は複数の薬物の大部分は、ステント埋め込み部位に隣接する血管組織中に存在して長期間ステント上に留まるか、又は血流中に放出される。装置と直接に隣接していない組織への有益薬剤の深い透過を提供する薬剤及び装置についての満たされていない必要性がある。例えば、隣接する組織に薬物を送達するだけでなく、心筋を透過し、大容積の組織に治療に有用な投与量の薬物を提供するステントからの薬物の送達は、特に魅力的である。

30

【0019】

(発明の概要)

本発明は、親油性薬剤を送達するためのシステムであって、医療装置、体管腔を透過することができる第一の親油性薬剤を含み、第一の親油性薬剤の移動係数が、少なくとも約 $5,000(\text{ug/mL})^{-1}$ であり、第一の親油性薬剤が、医療装置に結合しており、第一の親油性薬剤/医療装置が、前記体管腔に隣接して留置され、治療有効量の第一の親油性薬剤が、対象内の所望の領域に送達されるシステムに関する。

【0020】

本発明の別の態様は、隣接疾患を治療及び/又は予防する、又は体管腔の開通性を維持するための体管腔における医療装置の留置が関わる、対象において開通性を改善するための方法であって、体管腔において医療装置を提供し、体管腔を透過することができる第一の親油性薬剤を提供し、第一の親油性薬剤の移動係数は、少なくとも約 $5,000(\text{ug/mL})^{-1}$ であり、第一の親油性薬剤は、医療装置に結合しており、第一の親油性薬剤/医療装置を体管腔に隣接して留置し、及び治療有効量の第一の親油性薬剤を対象内の所望の領域に送達することを含む方法に関する。

40

【0021】

本発明のさらに別の態様は、医療装置であって、医療装置に結合している治療有効量の第一の親油性薬剤を含み、第一の親油性薬剤が、体管腔を透過することができ、第一の親油性薬剤の移動係数が、少なくとも約 $5,000(\text{ug/mL})^{-1}$ であり、第一の親油

50

性薬剤／医療装置が、対象の体管腔に隣接して留置され、治療有効量の第一の親油性薬剤を対象における所望の領域に送達することができる医療装置に関する。

【0022】

本発明のさらに別の態様は、ステントであって、ステントに結合している治療有効量の第一の親油性薬剤を含み、第一の親油性薬剤が、体管腔を透過することができ、第一の親油性薬剤の移動係数が、少なくとも約 $5,000(\text{ug/mL})^{-1}$ であり、第一の親油性薬剤／ステントが、対象の体管腔に隣接して留置され、治療有効量の第一の親油性薬剤を対象における所望の領域に送達することができるステントに関する。

【0023】

本発明の実施形態の一目的は、より親水性の全身循環への薬物の損失を最小限に抑えて血管壁中への薬物の取り込みの増加を提供することである。

10

【0024】

本発明の実施形態の他の目的は、冠動脈の経皮的介入における再狭窄を軽減する薬物送達システムを提供することである。

【0025】

本発明の他の目的は、薬物溶出医療装置（DES - 薬物溶出ステントを含む）の *in vivo* 薬物動態のより良い理解を提供することである。

【0026】

本発明の実施形態のさらに他の目的は、ラパマイシンより高親油性の化合物を提供することである。

20

【0027】

本発明の実施形態のさらに他の目的は、動脈壁の組織細胞中への薬物輸送を改善し、薬物の組織保持を改善することである。

【0028】

本発明の実施形態のさらに別の目的は、対象における標的領域への薬物の治療有効量を可能にする、医療装置から隣接する組織への薬物のより深い透過及びより広い分布を提供することである。

【0029】

上記の一般的説明及び下記の詳細な説明は、例示的かつ説明的に過ぎず、特許請求の範囲に記載されている本発明を限定しているとは見なされるべきでないことが理解されるべきである。本発明の他の利点は、添付の図面及び添付の特許請求の範囲で概略的に例示されている開示された実施形態の下記の詳細な説明の概観後に明らかになるであろう。

30

【0030】

（発明の実施形態の詳細な説明）

本発明は、体管腔に親油性薬剤を送達するための機器、方法、及び薬物送達システムに関する。本発明の一態様は、親油性薬剤を送達するためのシステムであって、医療装置、体管腔を透過することができる第一の親油性薬剤を含み、第一の親油性薬剤の移動係数が、少なくとも約 $5,000(\text{ug/mL})^{-1}$ であり、第一の親油性薬剤が、医療装置に結合しており、第一の親油性薬剤／医療装置が、前記体管腔に隣接して留置され、治療有効量の第一の親油性薬剤が、対象内の所望の領域に送達されるシステムに関する。

40

【0031】

本発明の別の態様は、隣接疾患を治療及び／又は予防する、又は体管腔の開通性を維持するための体管腔における医療装置の留置が関わる、対象において開通性を改善するための方法であって、体管腔において医療装置を提供すること、体管腔を透過することができる第一の親油性薬剤を提供し、第一の親油性薬剤の移動係数は、少なくとも約 $5,000(\text{ug/mL})^{-1}$ であり、第一の親油性薬剤は、医療装置に結合しており、第一の親油性薬剤／医療装置を体管腔に隣接して留置し、治療有効量の第一の親油性薬剤を対象内の所望の領域に送達することを含む方法に関する。

【0032】

本発明のさらに別の態様は、医療装置であって、医療装置に結合している治療有効量の

50

第一の親油性薬剤を含み、第一の親油性薬剤が、体管腔を透過することができ、第一の親油性薬剤の移動係数が、少なくとも約 $5,000 (\text{ug/mL})^{-1}$ であり、第一の親油性薬剤/医療装置が、対象の体管腔に隣接して留置され、治療有効量の第一の親油性薬剤を対象における所望の領域に送達することができる医療装置に関する。

【0033】

本発明のさらに別の態様は、ステントであって、ステントに結合している治療有効量の第一の親油性薬剤を含み、第一の親油性薬剤が、体管腔を透過することができ、第一の親油性薬剤の移動係数が、少なくとも約 $5,000 (\text{ug/mL})^{-1}$ であり、第一の親油性薬剤/ステントが、対象の体管腔に隣接して留置され、治療有効量の第一の親油性薬剤を対象における所望の領域に送達することができるステントに関する。

10

【0034】

定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する単数形 “a”、“an”、及び “the” には、1つの対象に明白かつ明解に限定されていない限り、複数の対象が含まれることが注意される。本明細書で使用する用語 “薬剤” は、“少なくとも1つの薬剤”、“化合物”、又は“少なくとも1つの化合物”と同義であり、少なくとも1つの薬物若しくはコドラッグ (codrug)、又はそれらのプロドラッグを意味する。

【0035】

本明細書で使用する用語 “有益薬剤” は、適当な医療装置から送達される場合に、治療に有益な効果を発揮する薬剤を意味する。本明細書で使用する “有益薬剤” は、任意の化合物、化合物の混合物、又は化合物からなる物質の組成物を指し、有益又は有用な結果を生じる。有益薬剤は、ポリマー、放射線不透過性の色素若しくは粒子などのマーカーであってよく、又は医薬品及び治療剤を含む薬物、又は無機若しくは有機薬物を含む薬剤であってよいが、これらに限定されるものではない。薬剤又は薬物は、非荷電性分子、分子錯体の成分、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、ラウリン酸塩、パルミチン酸塩、リン酸塩、硝酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、及びサリチル酸塩などの薬理学的に許容できる塩などの様々な形態であってよい。

20

【0036】

水に不溶である薬剤又は薬物は、効率的に溶質としての機能を果たすその水溶性誘導体である形態で 사용할ことができ、装置からの放出で、酵素により、又は体 pH により加水分解され、又は代謝プロセスにより生物学的に活性な形態に変換される。さらに、薬剤又は薬物製剤は、液剤、分散剤、ペースト剤、粒子剤、顆粒剤、乳剤、懸濁剤及び散剤などの様々な知られている形態を有することができる。薬物又は薬剤は、ポリマー又は所望の溶媒と混合されていても、混合されていなくてもよい。

30

【0037】

限定ではなく例示の目的のために、薬物又は薬剤には、抗血栓薬、抗凝固薬、抗血小板剤、血栓溶解薬、抗増殖薬、抗炎症薬、過形成を阻害する薬剤、平滑筋増殖の阻害剤、抗生物質、成長因子阻害剤、又は細胞接着阻害剤が含まれてよい。他の薬物又は薬剤には、抗新生物薬、抗有糸分裂薬、抗フィブリン薬、抗酸化薬、内皮細胞回復を促進する薬剤、抗アレルギー物質、放射線不透過性薬剤、ウイルスベクター、アンチセンス化合物、オリゴヌクレオチド、細胞浸透促進剤、細胞接着促進剤、核酸、モノクローナル抗体、血糖降下剤、脂質低下剤、タンパク質、赤血球生成刺激に有用な薬剤、血管新生剤、及びそれらの組合せが含まれるが、これらに限定されるものではない。

40

【0038】

そのような、抗血栓薬、抗凝固薬、抗血小板剤、及び血栓溶解薬の例には、ヘパリンナトリウム、低分子量ヘパリン、ヘパリノイド、ヒルジン、アルガトロバン、フォルスコリン、パプリプロスト (vapriprost)、プロスタサイクリン及びプロスタサイクリン類似体、デキストラン、D - phe - pro - arg - クロロメチルケトン (合成アンチトロンピン)、ジピリダモール、糖タンパク質 IIb / IIIa (血小板膜受容体拮抗薬抗体)、組換えヒルジン、並びに Biogen, Inc.、Cambridge, M

50

assからのAngiomax（商標）などのトロンビン阻害剤；並びに、例えば、Abbott Laboratories Inc.、North Chicago、ILからのAbbokinase（商標）、Abbott Laboratories Inc.からの組換えウロキナーゼ及びプロウロキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化剤（Genentech、South San Francisco、CAからのAlteplase（商標））及びテネクテプラーゼ（TNK-tPA）などの血栓溶解剤が含まれる。

【0039】

そのような細胞静止又は抗増殖剤の例には、エベロリムス、ゾタロリムス、すなわち、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)-3-メトキシ-4-テトラゾール-1-イル)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；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、タクロリムス及びピメクロリムスを含むラパマイシン及びその類似体、アンギオペプチン、カプトプリルなどのアンギオテンシン変換酵素阻害剤、例えば、Bristol-Myers Squibb Co.、Stamford、Conn.からのCapoten（登録商標）及びCapozide（登録商標）、シラザプリル又はリシノプリル、例えば、Merck & Co., Inc.、Whitehouse Station、NJからのPrinivil（登録商標）及びPrinzide（登録商標）；ニフェジピン、アムロジピン、シルニジピン、レルカニジピン、ベニジピン、トリフルペラジン（trifluoperazine）、ジルチアゼム及びベラパミルなどのカルシウムチャネルブロッカー、線維芽細胞成長因子拮抗薬、魚油（3-脂肪酸）、ヒスタミン拮抗薬、ロバスタチン、例えば、Merck & Co., Inc.、Whitehouse Station、NJからのMevacor（登録商標）が含まれる。さらに、エトポシド及びトポテカンなどのトポイソメラーゼ阻害剤、並びにタモキシフェンなどの抗エストロゲン薬を使用することができる。

【0040】

そのような抗炎症薬の例には、コルヒチン並びにベタメタゾン、コルチゾン、デキサメタゾン、ブデソニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン及びヒドロコルチゾンなどのグルココルチコイドが含まれる。非ステロイド性抗炎症剤には、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク、ジフルニサル、アセトミノフェン、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ジクロフェナク、ケトロラク、メクロフェナム酸、ピロキシカム及びフェニルブタゾンが含まれる。

【0041】

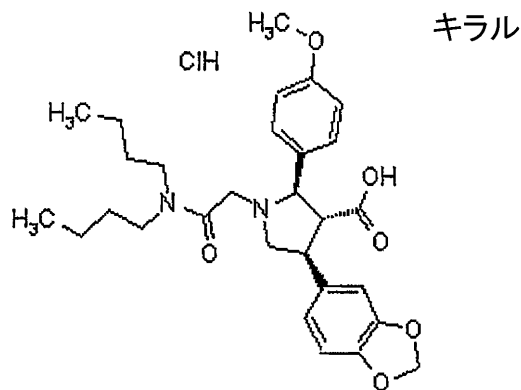
そのような抗新生物薬の例には、アルトレタミン、ベンダムシン（bendamucine）、カルボプラチン、カルムスチン、シスプラチン、シクロホスファミド、フォテムスチン、イホスファミド、ロムスチン、ニムスチン、プレドニムスチン、及びトレオスルフィン（treosulfine）を含むアルキル化剤、ピンクリスチン、ピンブラスチン、パクリタキセル、例えば、Bristol-Myers Squibb Co.、Stamford、Conn.によるTAXOL（登録商標）、ドセタキセル、例えば、Avantis S.A.、Frankfort、GermanyからのTaxotere（登録商標）を含む抗有糸分裂薬、メトトレキセート、メルカプトプリン、ペントスタチン、トリメトトレキセート、ゲムシタピン、アザチオプリン、及びフルオロウラシルを含む抗代謝薬、並びに塩酸ドキソルビシン、例えば、Pharmacia & Upjohn、P

ea pack、NJからのAdriamycin（登録商標）、及びマイトマイシン、例えば、Bristol-Myers Squibb Co.、Stamford、Conn.からのMutamycin（登録商標）などの抗生物質、エストラジオールを含む内皮細胞回復を促進する薬剤が含まれる。

【0042】

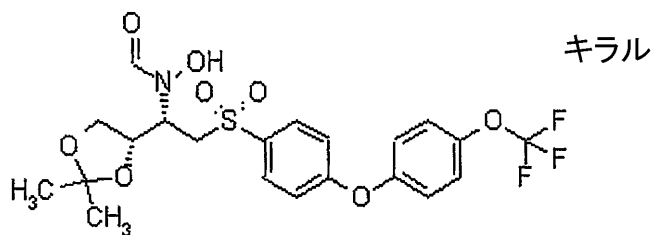
本出願において利用することができる追加の薬物には、RPR-101511Aなどのチロシンキナーゼの阻害剤、Abbott Laboratories Inc.、North Chicago、ILからのTricor（商標）（フェノフィブラート）などのPPAR-作動薬、Abbott Laboratories Inc.、North Chicago、ILからの一般式 $C_{29}H_{38}N_2O_6 \cdot ClH$ 、及び下記構造式を有するアストラセンタン（astrasentan）（ABT-627）を含むエンドセリン受容体拮抗薬；

【化2】



Abbott Laboratories Inc.、North Chicago、ILからの一般式 $C_{21}H_{22}F_3NO_8S$ 及び下記構造式を有するABT-518などのマトリックスメタロプロテインナーゼ阻害剤、

【化3】



ベルミロラスト（permirolast）カリウムニトロプルシドなどの抗アレルギー剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン阻害剤、スラミン、セロトニンブロッカー、ステロイド、チオプロテアーゼ阻害剤、トリアゾロピリミジン、及び一酸化窒素が含まれる。

【0043】

少なくとも1つの有益薬剤が本発明において利用される場合、有益薬剤には、抗潰瘍/抗逆流剤、及び抗嘔吐薬（antinauseants）/制吐薬（antiemetics）、並びにそれらの任意の組合せのうちの少なくとも1つが含まれるが、これらに限定されるものではない。少なくとも1つの有益薬剤が本発明において利用される場合、有益薬剤には、サリチル酸フェニル、-エストラジオール、テストステロン、プロゲステロン、シクロスポリンA、カルベジオール（carvediol）、ピンデシン、葉酸、トロンボスポンジン模倣薬、エストラジオール、メトリザミド、イオパミドール、イオヘキソール、イオプロミド、イオビトリドール、イオメプロール、イオペンツール、イオベ

ルソール、イオキシラン、イオジキサノール、イオトロラン並びにそれらのプロドラッグ、類似体、誘導体、及びそれらの任意の組合せのうちの少なくとも１つが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 4 4 】

上記の有益薬剤が、それらの予防及び治療特性について知られている場合、物質又は薬剤は、一例として提供され、制限することを意味しない。さらに、現在入手可能であるか、又は開発される可能性のある他の有益薬剤は、本発明の実施形態との使用に等しく適用可能である。

【 0 0 4 5 】

用語“生体適合性の”及び“生体適合性”は、本明細書で使用される場合、当技術分野においてよく知られており、対象が、宿主（例えば、動物又はヒト）に対してそれ自体毒性がなく、毒性濃度において副成物（例えば、モノマー若しくはオリゴマーサブユニット又は他の副成物）を生じる速度で分解（分解する場合に）せず、炎症及び刺激を引き起こさず、宿主において免疫反応を誘起しないことを意味する。任意の対象組成物は、生体適合性であると見なされるための１００％の純度を有する必要はない。したがって、対象組成物は、例えば、ポリマー並びに本明細書に記載されている他の材料及び賦形剤を含む９９％、９８％、９７％、９６％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％又はそれ以下の生体適合性薬剤を含み、依然として生体適合性であり得る。

【 0 0 4 6 】

用語“予防すること”は、当技術分野においてよく知られており、局所再発（例えば、疼痛）を含む状態、癌を含む疾患、心不全又はその他の医学的状态を含む症候群複合体に関連して使用される場合、当技術分野においてよく理解されており、組成物を受けていない対象に比べて、対象における医学的状态の症状の頻度を低減するか、それらの症状の発現を遅らせる組成物の投与が含まれる。したがって、癌の予防には、例えば、未治療の対照集団に比べて予防的治療を受けた患者の集団における検出可能な癌性増殖の数を低下させること、及び／又は、未治療の対照集団に対して治療集団における検出可能な癌性増殖の出現を、例えば、統計学的及び／又は臨床的に有意な量で遅らせることが含まれる。感染の予防には、例えば、未治療の対照集団に対して治療集団における感染の診断数を低下させること、及び／又は、未治療の対照集団に対する治療集団における感染の症状の発現を遅らせることが含まれる。疼痛の予防には、例えば、未治療の対照集団に対して治療集団における対象によって経験される痛感覚の大きさを低下させるか、又は痛感覚を遅らせることが含まれる

【 0 0 4 7 】

用語“ポリマー”には、天然であろうと合成であろうと、ランダム、交互、ブロック、グラフト、分岐、架橋、ブレンド、ブレンドの組成物及びそれらの変形形態を含むホモポリマー、コポリマー、ターポリマーなどを含めた重合反応の生成物が含まれることを意図している。ポリマーは、有益薬剤中の真溶液であるか、飽和されているか、又は粒子として懸濁されているか、又は過飽和されていてよい。ポリマーは、生体適合性、又は生体分解性であってよい。限定ではなく例示の目的のために、ポリマー材料には、ポリ（ $MPC_w : LMA_x : HPMA_y : TSMA_z$ ）（ MPC は、２-メタクリオイル（*methacryol*）オキシエチルホスホリルコリンであり、 LMA は、メタクリル酸ラウリルであり、 $HPMA$ は、メタクリル酸ヒドロキシプロピルであり、 $TSMA$ は、メタクリル酸トリメトキシシリルプロピルである）などのペンダントホスホリルコリン基を含有する巨大分子を含むホスホリルコリン結合巨大分子、ポリカプロラクトン、ポリ-D, L-乳酸、ポリ-L-乳酸、ポリ（ラクチド-co-グリコリド）、ポリ（ヒドロキシブチレート）、ポリ（ヒドロキシブチレート-co-バレレート）、ポリジオキサノン、ポリオルソエステル、ポリアンヒドリド、ポリ（グリコール酸）、ポリ（グリコール酸-co-トリメチレンカーボネート）、ポリホスホエステル、ポリホスホエステルウレタン、ポリ（アミノ酸）、シアノアクリレート、ポリ（トリメチレンカーボネート）、ポリ（イミノカーボネート）、ポリアルキレンオキサレート、ポリホスファゼン、ポリイミノカーボネー

10

20

30

40

50

ト、及び脂肪族ポリカーボネート、フィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン、Parylene（登録商標）、Parylast（登録商標）、ポリカーボネートウレタンを含むポリウレタン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、エチレン酢酸ビニル、エチレンビニルアルコール、ポリシロキサン及び置換ポリシロキサンを含むシリコン、ポリエチレンオキシド、ポリブチレンテレフタレート-co-PEG、PCL-co-PEG、PLA-co-PEG、ポリアクリレート、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、及びそれらの組合せが含まれる。他の適当なポリマーの非限定的例には、一般に熱可塑性エラストマー、ポリオレフィンエラストマー、EPDMゴム及びポリアミドエラストマー、並びにアクリルポリマーを含む生物学的に安定なプラスチック材料、及びその誘導体、ナイロン、ポリエステル及びエポキシドが含まれる。他のポリマーには、Bowersらによる米国特許第5,705,583号及び第6,090,901号並びにTaylorらによる米国特許第6,083,257号に開示されているペンダントホスホリル基が含まれ、米国特許第5,705,583号及び第6,090,901号は、ホスホリルコリンポリマー（PC-1036及びPC-2126）について教示しており、それらはすべて、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

10

【0048】

本明細書で使用する用語“プロドラッグ”は、例えば血液中の加水分解により、上記式の親化合物にin vivoで変換される化合物を指す。徹底的な議論は、T. Higuchi及びV. Stella、“Pro-drugs as Novel Delivery systems”、the A.C.S. Symposium Seriesの第14巻、及びEdward B. Roche編、“Bioreversible Carriers in Drug Design”. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987によって提供されており、そのどちらも、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

20

【0049】

本明細書で使用する用語“対象”は、ヒト、ブタ、イヌ、サル、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ウマ、ラット、マウス、及びモルモットを含むがそれらに限定されない任意の温血動物及び哺乳動物を指す。

【0050】

用語“治療すること”は、当技術分野においてよく知られており、疾患、障害及び/又は状態にかかりやすいが、それを有すると診断されるには至っていない動物において疾患、障害又は状態を防ぐこと；疾患、障害又は状態を抑えること、例えば、その進行を妨げること；及び疾患、障害又は状態を軽減すること、例えば、疾患、障害及び/又は状態の退縮を引き起こすことが含まれる。疾患又は状態を治療することには、たとえそのような薬剤が疼痛の原因を治療しないとしても鎮痛薬の投与によって対象の疼痛を治療することなどの、たとえ根底にある病態生理学が影響されなくても、特定の疾患又は状態の少なくとも1つの症状を改善することが含まれる。

30

【0051】

以下は、上記態様の実施形態の実施例及び仮定例であり、決して制限するものではない。ゾタロリムス（ABT-578）、ラパマイシン、シロリムス（sirolimus）（ラパマイシン）、バイオリムスA-9、エベロリムス、パクリタキセル、デキサメタゾン、及びエストラジオールはすべて、冠動脈の経皮介入における再狭窄を低減するための薬物溶出ステントにおける使用が提案されている。局所薬物送達及び組織内取り込みは、薬物の溶解度及び親油性の関数であることから、これらの化合物についての正確な物理化学的プロファイルを決定するために研究を行った。薬物分子の溶解度（結晶性形態と非晶質形態の双方）及び親油性（Log P）を決定した。これらの研究の結果は、薬物溶出ステントのin vivo薬物動態のより良い理解を提供する。

40

【0052】

様々な薬物の溶解度及び分配係数を決定する方法

50

“溶解度”は、医薬品化学で使用される標準測定値に基づく。オクタノール - 水分配係数 (P) は、1 - オクタノールと H₂O の混合物における化合物の分布の比である。Log P は、分配係数の 10 を底とする対数である。

【数 1】

$$P = \frac{C(\text{n-オクタノール})}{C(\text{水})}$$

【0053】

Log P 値が約 1 を超える化合物は、親油性と見なされる (H₂O と対比して 1 - オクタノールにおける溶解度が大きい)。Log P 値の推定値を計算するための様々なコンピュータ化されたプロトコルを使用することができる。そのようなコンピュータプログラムの 1 つは、Cambridge Soft Corporation からの ChemDraw Pro Version 5.0 である。Log P 係数を計算するには、Crippen のフラグメンテーション法 (Crippen ら、J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1987、27、21) を使用することができる。

10

【0054】

溶解度研究と分配係数研究の双方で振盪フラスコ法を使用した。予備的な分析を行い、両方法の最適条件を評価した。分配係数方法論については、薬物を有機相 (n - オクタノール) に溶かし、続いて緩衝化された水を加えて有機相から薬物を抽出した。最終的に、両相における薬物濃度は、薬物化合物の分配係数によって決定される平衡に達する。溶解度試験については、初期評価を行い、飽和溶液からの薬物粒子の完全な分離を保証し、実験機器による薬物の吸着を避けた。測定は、複数の平衡時間 (2 時間から 5 日まで) で行った。すべての薬物化合物の濃度は、検証された HPLC 法によってアッセイした。

20

【0055】

分配係数 (オクタノール / 水) の測定では、予備的研究を行い、各試験に最適な薬物濃度、及び分配平衡を確立するための適切な時間を決定した。すべての実験は、2 つの異なる分析者により複数の薬物ロットで行った。

【0056】

結果を、図 20 に示す (DES = 薬物溶出ステント)。分配係数は、薬物間で 400 倍を超えて異なる。結果は、“リムス”薬物ゾタロリムス及びラパマイシンが、試験した群の中で最も親油性の化合物であることを示した。これらのうち、ゾタロリムスは、ラパマイシンよりも 2 倍以上親油性である。これらの実験の結果は、Zomaxx (商標) 冠動脈薬物溶出ステント (Abbott Vascular Inc.) からの送達についての最近の臨床試験において、ラパマイシン類似体であるゾタロリムスは、非晶質ラパマイシンより水溶性がかなり低く、試験したすべての DES 薬物のうちで最も親油性であることを示している。この特徴は、より親水性の全身循環への薬物の損失を最小限に抑えたゾタロリムスの血管壁中への優先的取り込みを示唆している。親油性は、動脈壁の組織細胞中への薬物輸送を改善し、薬物の組織保持を改善する。

30

【0057】

DES における薬物送達は、理想的には優先的な組織の取り込みによって起きるが、薬物は、血液にも分配する。結果として、高い水溶解度は、局所の薬物の生物学的利用能に対する悪影響を有することがある。上記試験により、親油性及び溶解度は、DES 薬物送達における制御要因であると判断された。

40

【0058】

大部分の薬物溶出ステントは、ポリマーマトリックス中に混合した非晶質薬物を有するが、原末の DES 薬物は、非晶質形態か、又は結晶性形態で存在する。したがって、DES 薬物に関する溶解度データを、非晶質形態と結晶性形態の両方について検討した。ラパマイシンは、非晶質か、又は結晶性であることがあり、ゾタロリムスは、非晶質であり、パクリタキセルは、2 つの結晶形態を有することが判明した。非晶質 DES 薬物の水溶解度は、パクリタキセル、ゾタロリムス、ラパマイシン、及びデキサメタゾン (結晶性) と

50

いう昇順になる。

【 0 0 5 9 】

移動係数、 K は、図 2 1 に示すように、 S で除した P と定義することができ、ここで、 P は、分配係数に等しく、 S は、平衡水溶解度、 $(\mu\text{g}/\text{ml})$ に等しい。これらの研究は、研究した DES 薬物の移動係数が、ゾタロリムス > > パクリタキセル > > ラパマイシン > デキサメタゾンの順であることを示している。 S が、非晶質形態の薬物の平衡水溶解度に等しい場合、可能であった。

【 0 0 6 0 】

本発明の態様には、少なくとも 1 つの薬学的に許容できる担体又は賦形剤がさらに含まれ、医療装置は、薬学的に許容できる担体又は賦形剤に結合している。実施形態において、薬学的に許容できる担体又は賦形剤は、ポリマーである。他の実施形態において、薬学的に許容できる担体又は賦形剤は、薬剤である。ポリマーが、薬学的に許容できる担体又は賦形剤として利用される場合、第一の親油性薬剤の送達機構には、ポリマー水和と、続く第一の親油性薬剤の溶解が含まれ、その後、第一の親油性薬剤は、体腔腔中に送達される。別の送達機構には、体腔腔への第一の親油性薬剤の溶出速度を制御する第一の親油性薬剤 / ポリマータリックスが含まれる。

10

【 0 0 6 1 】

本発明の実施形態には、以下の少なくとも 1 つの第二の親油性薬剤、少なくとも 1 つの親油性プロドラッグ、少なくとも 1 つの有益薬剤、少なくとも 1 つの親油性透過促進剤、及びそれらの任意の組合せのうちの少なくとも 1 つがさらに含まれる。親油性透過促進剤が利用される実施形態において、促進剤は、医薬品である。

20

【 0 0 6 2 】

本発明の他の実施形態は、心筋壁への薬物送達を提供し、虚血性又は梗塞性心臓組織の領域又は程度を低減することである。この目的で使用するべき薬剤の例には、カルシウムチャンネルブロッカー（ニフェジピン、ジルチアゼム、ニカルジピン及びベラパミル）、アドレナリン遮断薬（ナドロール、メトプロロール、プロプラノロール、アテノロール及びエスモロール）及び硝酸エステル（ニトログリセリン及び二硝酸イソソルビド）が含まれるが、これらに限定されるものではない。本発明のさらに別の実施形態は、心筋壁の運動低下性又は無動性領域に薬物を送達し、心不全の治療において心筋の収縮性を改善することである。薬物の例には、非選択的 α_1 - 受容体遮断特性のあるアドレナリン拮抗薬であるカルベジロール、ジギタリスなどの強心配糖体、及びレボシメンダンなどのカルシウム感受性増強薬が含まれるが、これらに限定されるものではない。マトリックスメタロプロテイナーゼの阻害剤（バチミスタット（*b a t i m i s t a t*）、プリノマスタット、マリミスタット（*m a r i m i s t a t*）及び *A B T - 5 1 8*）又はマクロライド抗生物質アジスロマイシンなどの脆弱な粥腫（*p l a q u e*）を安定化する薬剤も送達することができる。尿道を含むがそれに限定されない体腔腔の開通性を維持するために、アルキル化剤及び抗代謝薬などの化学療法剤の送達を利用することができる。

30

【 0 0 6 3 】

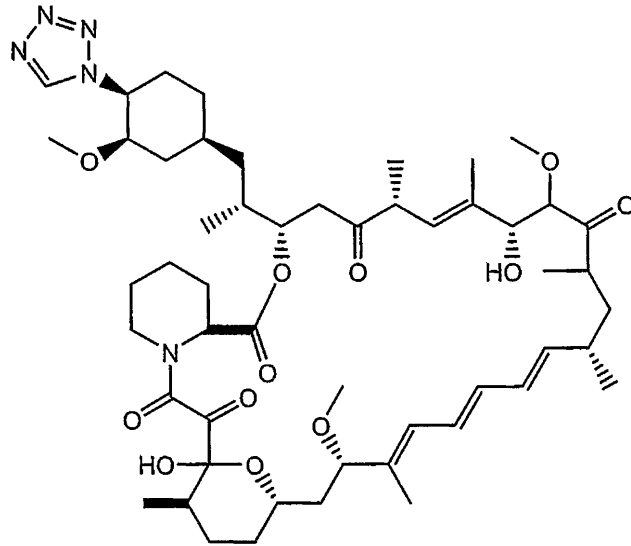
体腔腔又は所望の標的領域中に送達される第一の親油性薬剤の濃度は、治療有効量である。第二の親油性薬剤が利用される場合、第一の親油性薬剤と組み合わせた第二の親油性薬剤の濃度は、治療有効量で体腔腔又は所望の標的領域中に送達される。

40

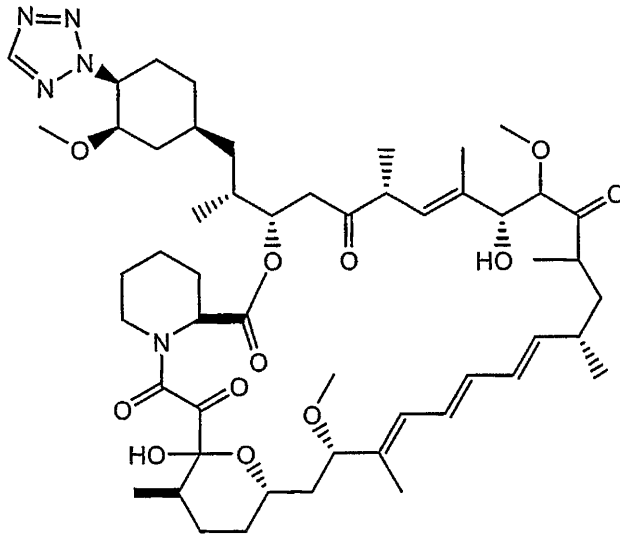
【 0 0 6 4 】

本発明において利用される場合、第一の親油性薬剤及び / 又は第二の親油性薬剤ゾタロリムスは、以下の通りの構造を有する。

【化 4】



10



20

30

【 0 0 6 5 】

本出願における体管腔には、動脈か、又は静脈の血管壁が含まれるが、これらに限定されるものではない。他の実施形態において、体管腔には、血管壁、冠動脈、食道管腔、又は尿道のうちの少なくとも1つが含まれるが、これらに限定されるものではない。例えば、第一の親油性薬剤／医療装置は、体管腔（冠動脈）に隣接して留置され、治療有効量の第一の親油性薬剤は、前記冠動脈中に送達され、薬物送達システムにおいて心膜囊中に拡散される。実施形態において、本発明は、心筋への親油性薬剤の実質的に均一な薬物送達を提供し、及び／又は対象における血管疾患の治療及び／又は予防に有用である。実施形態において、親油性薬剤は、心外膜及び／又は心膜囊へ連続的に送達される。

40

【 0 0 6 6 】

第一の親油性薬剤の実施形態には、分配係数が20,000を超える薬剤が含まれる。本発明の実施形態において、第一の親油性薬剤には、少なくとも約10,000 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)⁻¹の移動係数のものが含まれる。他の実施形態において、第一の親油性薬剤には、少なくとも約15,000 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)⁻¹の移動係数のものが含まれる。第一の親油性薬剤の実施形態には、図24に示すように、少なくとも約4.3のLog Pを有する化合物が含まれる。第一の親油性薬剤には、20,000 Pを超える分配係数のものが含まれ、親油性薬剤には、約30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の溶解度のものが含まれる。実施形態において、第一の親油性薬剤は、非晶質である。

【 0 0 6 7 】

50

図22は、Cyp her（登録商標）ステントと対比してZ o M a x x（商標）ステントからの薬物溶出によるウサギ組織における薬物濃度を比較したウサギ研究である。血管組織中への第一の親油性薬剤の用量送達は、約5日までの期間にわたって約15 μ g / g から約150 μ g / g の範囲である。他の実施形態において、血管組織中への第一の親油性薬剤の用量送達は、約5日から約15日までの期間にわたって約15 μ g / g から約80 μ g / g の範囲である。0日と15日の間の時点で、比較のCyp her（登録商標）ステントは、10 μ g / g より高いラパマイシンの濃度に達しない。さらに他の実施形態において、血管組織中への第一の親油性薬剤の用量送達は、約15日から約28日までにわたって約5 μ g / g から約60 μ g / g の範囲である。さらに他の実施形態において、第一の親油性薬剤の用量送達は常に、28日点で比較のCyp her（登録商標）ステントの投与量送達の5倍を超える。

10

【0068】

図23は、Cyp her（登録商標）ステントと対比したZ o M a x x（商標）ステントについてのウサギ血液における薬物レベルを比較した同一のウサギ研究である。Cyp her（登録商標）ステントから溶出されるラパマイシンの血液レベルは、Z o M a x x（商標）ステントから溶出されるゾタロリムスの血液レベルに比べて一貫して有意に高い。

【0069】

図25は、ブタモデルにおいてZ o M a x x（商標）ステントから溶出されるゾタロリムスの血液、肝臓、腎臓、動脈及び心筋濃度を示すグラフである。ゾタロリムスは、28日までのすべての期間にステント留置に隣接する動脈組織にかなりの濃度で送達される。予想外に、ゾタロリムスはまた、遠位心筋、ステント非留置心筋において、及び下部心筋において、並びにステント非留置及び遠位冠動脈において治療的に意味のある濃度に達し、実験の28日の経過を通じてこれらの濃度を維持する。

20

【0070】

本発明の実施形態において、医療装置には、血管内医療装置が含まれるが、これに限定されるものではない。実施形態において、医療装置には、ステント、薬物送達カテーテル、移植片、及び対象の血管系において利用される薬物送達バルーンのうちの少なくとも1つを含む冠動脈内医療装置が含まれる。医療装置がステントである場合、ステントには、末梢ステント、末梢冠動脈ステント、分解性冠動脈ステント、非分解性冠動脈ステント、自己拡張型ステント、バルーン拡張型ステント、及び食道ステントが含まれる。他の実施形態において、医療装置には、動静脈移植片、バイパス移植片、陰茎インプラント、血管のインプラント及び移植片、静脈内カテーテル、小径移植片、人工肺カテーテル、電気生理学カテーテル、骨ピン（bone pins）、縫合アンカー、血圧及びステント移植片カテーテル、乳房インプラント、良性前立腺過形成及び前立腺癌インプラント、骨修復／増強装置、乳房インプラント、整形外科用関節インプラント、歯科インプラント、埋め込み型薬物注入管、腫瘍学的インプラント、疼痛管理インプラント、神経学的カテーテル、中心静脈アクセスカテーテル、カテーテルカフ、血管アクセスカテーテル、泌尿器カテーテル／インプラント、アテレクトミーカテーテル、血餅摘出カテーテル、PTAカテーテル、PTCAカテーテル、スタイレット（血管及び非血管）、薬物注入カテーテル、血管造影用カテーテル、血液透析カテーテル、神経血管バルーンカテーテル、胸腔吸引ドレナージカテーテル、電気生理学カテーテル、脳卒中治療カテーテル、膿瘍ドレナージカテーテル、胆道ドレナージ製品、透析カテーテル、中心静脈アクセスカテーテル、及び親の栄養カテーテル（parental feeding catheters）のうちの少なくとも1つが含まれるが、これらに限定されるものではない。

30

40

【0071】

さらに他の実施形態において、医療装置には、動脈か、又は静脈の、ペースメーカー、血管移植片、括約筋装置、尿道装置、膀胱装置、腎臓装置、胃腸部及び吻合部装置、椎間板、止血バリア、クランプ、外科用ステープル／縫合糸／スクリュー／プレート／ワイヤー／クリップ、グルコースセンサー、血液酸素付加装置管類、血液酸素付加装置膜、血液

50

バッグ、受胎調節 / I U D 及び関連妊娠調節装置、軟骨修復装置、整形外科的骨折修復、組織接着剤、組織シーラント、組織骨格、C S F シャント、歯科的骨折修復装置、硝子体内薬物送達装置、神経再生導管、電気刺激リード、脊髄 / 整形外科的修復装置、創傷包帯、塞栓保護フィルター、腹部大動脈瘤移植片及び装置、神経動脈瘤治療コイル、血液透析装置、子宮出血パッチ、吻合部閉鎖、in vitro 診断学、動脈瘤排除装置、ニューロパッチ、大静脈フィルター、泌尿器拡張器、内視鏡手術及び創傷ドレーニング、外科用組織摘出器、移行 (transition) シース及びダイアレーター (dilators)、冠動脈及び末梢ガイドワイヤー、循環補助システム、鼓膜切開術通気管、脳脊髄液シャント、除細動器リード、経皮的閉鎖装置、ドレナージ管、気管支チューブ、血管コイル、血管保護装置、血管フィルター及び遠位支持装置及び塞栓フィルター / 取り込み器具を含む血管介入装置、A V アクセス移植片、外科用タンポン、薬物送達カプセル及び心臓弁のうちの少なくとも 1 つが含まれるが、これらに限定されるものではない。例えば、第一の親油性薬剤 / 医療装置は、体腔 (動脈、静脈又は移植片) に隣接して留置され、治療有効量の第一の親油性薬剤は、前記動脈、静脈又は移植片中に送達され、薬物送達システムにおいて心膜嚢中に拡散される。実施形態において、本発明は、心筋への親油性薬剤の実質的に均一な薬物送達を提供し、及び / 又は対象における血管疾患の治療及び / 又は予防に有用である。医療装置は、永久的に、又は一時的に対象中に埋め込まれる。

【0072】

本発明によれば、患者において有益薬剤の送達を制御するための水和阻害剤に結合している有益薬剤が担持されている介入コンポーネントを有する医療装置が提供される。本明細書で使用する“医療装置”は、患者において配置される任意の装置を広く指す。ある実施形態において、本発明は、心臓、血管又は他の管腔内疾患を治療及び予防するための有益薬剤の制御された送達を有する医療装置を対象とする。この医療装置は、管腔内送達又は埋め込みに適している。

【0073】

当技術分野において知られているように、そのような装置は、1 つ又は複数の介入コンポーネントを含むことができる。限定ではなく例示の目的のために、そのような医療装置の例には、ステント、移植片、ステント - 移植片、弁、フィルター、コイル、ステープル、縫合糸、ガイドワイヤー、カテーテル、カテーテルバルーンなどが含まれる。ある実施形態において、介入コンポーネントは、送達の目的で第一の断面寸法及び配置後の第二の断面寸法を有する介入コンポーネントであり、バルーン拡張配置技法を含む知られている機械的技法により、又は当技術分野においてよく知られているように、電氣的若しくは熱的作動、又は自己拡張型配置技法により配置することができる。例えば、本明細書で具体化されているように、ステント、ステント - 移植片又は類似の介入コンポーネントの代表的な実施形態は、すべてが参照により本明細書に組み込まれている P a l m a z への米国特許第 4, 733, 665 号; R o u b i n への米国特許第 6, 106, 548 号; G i a n t u r c o への米国特許第 4, 580, 568 号; P e n n への米国特許第 5, 755, 771 号; 及び B o r g h i への米国特許第 6, 033, 434 号に開示されている。しかしながら、介入コンポーネントは、有益薬剤を担持することができる任意のタイプの埋め込み可能又は配置可能な介入コンポーネントであってよいことが認識されるべきである。

【0074】

介入コンポーネントは、有益薬剤を担持する間に、拡張された、又は拡張されていない状態であってよい。介入コンポーネントの基礎構造は、事実上任意の構成であってよく、介入コンポーネントは、ステンレス鋼、“MP35N”、“MP20N”、エラストナイト (elastinite) (Nitinol)、タンタル、ニッケル - チタン合金、白金 - イリジウム合金、クロム - コバルト合金、金、マグネシウム、ポリマー、セラミック、組織、又はそれらの組合せを含むがこれらに限定されない任意の適当な材料で構成されていてもよい。“MP35N”及び“MP20N”は、Standard Press Steel Co.、Jenkinson、PA から入手可能なコバルト、ニッケル、

10

20

30

40

50

クロム及びモリブデンの合金の商標名であると理解される。“MP35N”は、コバルト35%、ニッケル35%、クロム20%、及びモリブデン10%からなる。“MP20N”は、コバルト50%、ニッケル20%、クロム20%、及びモリブデン10%からなる。同様に、介入コンポーネントは、生体吸収性の、又は生物学的に安定なポリマーで製造されていてもよい。一部の実施形態において、介入コンポーネントの表面は、多孔性若しくは不浸透性であり、又は当技術分野において知られているように、有益薬剤を保持する目的でその中に形成された1つ又は複数の貯留層(reservoirs)又は空洞が含まれる。

【0075】

介入コンポーネントは、当技術分野において知られている任意の数の方法を利用して製作することができる。例えば、介入コンポーネントは、レーザー、放電ミリング、化学エッチング又は他の知られている技法を用いて機械加工される穴又は形成された管から製作することができる。あるいは、介入コンポーネントは、当技術分野において知られているように、シートから製作するか、又はワイヤー若しくはフィラメント構造で製作されていてもよい。

【0076】

本発明によれば、介入コンポーネントは、患者内に配置された場合にそれから送達すべき有益薬剤が担持される。本明細書で使用する“有益薬剤”は一般的に、患者において有益又は有用な結果を生じる任意の化合物、化合物の混合物又は化合物からなる物質の組成物を指す。有益薬剤は、第一のLogP値を有する。

【0077】

記号“LogP”の“P”は、化学物質の計算された分配係数であり、ある化合物が、2相オクタノール-水系においてオクタノール相と水相間にそれ自体が分配する状態の尺度であり、したがって、特定のタイプの生物学的活性の指標である。具体的に、Pは、無限希釈における水相中の化合物の濃度に対するオクタノール相中の化合物の濃度(リットル当たりのモルで表される)の比である。通常、溶解度は、分配係数LogPの10を底とする対数として表される。LogP及びそれを計算するための方法は、当業者によく知られている。LogP値は、(Hansch C. 及び Leo A. “Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology” Wiley, N.Y., 1979)に記載されている方法によって計算することができる。本明細書に開示されているような“相対的に低親水性”又は“相対的により親水性”であるという特徴は、LogP値の計算に従って決定される。LogPについての測定方法及び精度の検討についての議論は、参照により本明細書に組み込まれているSangster, J., J. Phys. Chem. Ref. Data, 18, 1111, 1989に見出される。LogP値は、Hansch C. 及び Leo A. “Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology” Wiley, N.Y., 1979に記載されている方法によっても計算することができる。LogPの他の議論は、参照により本明細書に組み込まれている以下の文書、すなわちMackay, D., Shiu, W.Y., 及び Ma, K.C., Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Lewis Publishers/CRC Press, Boca Raton, FL, 1992; Shiu, W.Y., 及び Mackay, D., J. Phys. Chem. Ref. Data, 15, 911, 1986; Pinswan, S., Li, L., 及び Yalkowsky, S.H., J. Chem. Eng. Data, 40, 623, 1995; Solubility Data Series, International Union of Pure and Applied Chemistry, 第20巻, Pergamon Press, Oxford, 1985; Solubility Data Series, International

10

20

30

40

50

Union of Pure and Applied Chemistry、第38巻、Pergamon Press、Oxford、1985；Miller, M. M.、Ghodbane, S.、Wasik, S. P.、Tewari, Y. B.、及びMartire, D. E.、J. Chem. Eng. Data、29、184、1984に見出すことができる。

【0078】

Log Pは、有機物質の生物学的効果に関連付けるために広く使用されているパラメータである。これは、水及び1-オクタノールが、固定温度において平衡にあり、物質が、水に富んだ相とオクタノールに富んだ相の間に分布される2相系の特性である。一般的に、化合物又は薬剤のLog P値が大きくなるほど、化合物又は薬剤は親水性が低くなる。また、より大きなLog P値を有する化合物又は薬剤（すなわち、“相対的”に低親水性の薬剤）は、より低いLog P値を有する第二の化合物又は薬剤（すなわち、相対的により親水性の薬剤）の水和を阻害することが明らかにされている。したがって、本発明の実施形態によれば、相対的に低親水性の薬剤を、有益薬剤として介入コンポーネントから送達すべき相対的により親水性の有益薬剤の水和阻害剤として使用することができ、水和阻害剤は、有益薬剤のLog P値よりも大きなLog P値を有する。実施形態において、水和阻害剤のLog P値は、有益薬剤に比べて少なくとも0.1単位大きく、有益薬剤に比べて少なくとも0.5単位大きい。特に、本発明の実施形態において、有益薬剤のLog P値は、4.5単位未満であり、3.0単位未満であることがより好ましい。“CRC Handbook of Chemistry and Physics”、3rd Electronic Edition、2000を参照されたい。しかしながら、有益薬剤のLog P値が、所与の水和阻害剤のLog P値未満である場合、ある化合物は、本発明の実施形態による所与の有益薬剤の溶出の水和阻害剤としての役割を果たすことが可能である。当業者は、Log P値及びそれらを計算するためのよく知られている方法に精通しているが、限定ではなく例示の目的のために、表1に、本発明の実施形態で使用するためのいくつかの適当な有益薬剤についてのLog P値の代表的概要を示す。

【0079】

10

20

【表 1】

表 1

有益薬剤	LogP値
プロブコール	>8
リノレン酸	>6
リノール酸	>6
ステアリン酸	>6
オレイン酸	>6
パクリタキセル	>5
ダナゾール	4.5
ラパマイシン	>4.5
ゾタロリムス	>4.5
タクロリムス	>4.5
フェノフィブラート	>4.5
インドメタシン	4.3
サリチル酸フェニル	4.1
B-エストラジオール	4
ビンブラスチン	3.6
ABT-627	3.4
テストステロン	3.3
プロゲステロン	3.2
パクリタキセル	>3
シクロスポリンA	2.9
ビンクリスチン	2.6
カルベジロール	1.97
デキサメタゾン	~1.9-2.2
ビンデシン	1.3
ジピリダモール	1-2
メトトレキセート	-1.85

【0080】

介入コンポーネントの送達に適した様々な有益薬剤は、よく知られている。例えば、限定でなく、LogP値を有する様々な適当な有益薬剤には、例えば、放射線不透過性の色素若しくは粒子などのマーカー、例えば、医薬品及び治療剤などの薬物、並びに無機若しくは有機薬物が含まれるが、これらに限定されるものではない。薬剤又は薬物は、様々な形態、分子錯体の成分、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩及びサリチル酸塩などの薬理学的に許容できる塩であってよい。

【0081】

限定ではなく例示の目的のために、薬物又は薬剤には、抗血栓薬、抗凝固薬、抗血小板剤、抗脂質剤、血栓溶解薬、抗増殖薬、抗炎症薬、過形成を阻害する薬剤、平滑筋細胞阻害剤、抗生物質、成長因子阻害剤、細胞接着阻害剤、細胞接着促進剤、抗有糸分裂薬、抗フィブリン薬、抗酸化薬、抗新生物薬、内皮細胞回復を促進する薬剤、抗アレルギー物質

、ウイルスベクター、核酸、モノクローナル抗体、アンチセンス化合物、オリゴヌクレオチド、細胞浸透促進剤、それらのプロドラッグ及び組合せが含まれる。他の有益薬剤には、薬学的に有用なペプチドをコードする核酸又は細胞内の関心のある遺伝子を制御するのに使用されるアンチセンスオリゴヌクレオチドが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0082】

関心のある具体的有益薬剤の例には、インドメタシン、サリチル酸フェニル、 β -エストラジオール、ビンブラスチン、ABT-627 (アトラセンタン)、テストステロン、プロゲステロン、パクリタキセル、シクロスポリンA、ピンクリスチン、カルベジロール、ビンデシン、ジピリダモール、メトトレキセート、葉酸、トロンボスポンジン模倣薬、エストラジオール、デキサメタゾン、メトリザミド、イオパミドール、イオヘキソール、イオプロミド、イオピトリドール、イオメプロール、イオペントール、イオベルソール、イオキシラン、イोजキサノール、イオトロラン及びそれらのプロドラッグ、類似体、誘導体、又は組合せが含まれる。有益薬剤は、液剤、分散剤、ペースト剤、粒子剤、顆粒剤、乳剤、懸濁剤及び散剤を含む様々な当技術分野で知られている形態を有することができる。有益薬剤は通常、混合物として水和阻害剤に結合しているが、有益薬剤が、以下でさらに開示されるような水和阻害剤として使用される場合の上塗り又は層を含む別個の適用として結合することができる。

【0083】

上記の有益薬剤は、それらの予防及び治療特性についてよく知られているが、物質又は薬剤は、一例として限定でなく提供される。さらに、現在入手可能か、又は開発することができる適当なLogP値を有する他の有益薬剤は、本発明との使用にとって等しく適用可能である。

【0084】

さらに、本発明の実施形態によれば、有効量の水和阻害剤は、送達を制御するために介入コンポーネントから送達される有益薬剤に結合している。本明細書で使用する用語“水和阻害剤”は、有益薬剤のLogP値よりも大きなLogP値を有する適当な化合物又は薬剤などを指す。したがって、水和阻害剤は、有益薬剤よりも相対的に親水性が低く、有益薬剤が、水和阻害剤が結合していない介入コンポーネントから送達されるであろう速度を遅延させること、抑制すること、さもなければ維持することにより有益薬剤の送達を制御する。介入コンポーネントからの有益薬剤の送達は、溶出、拡散、溶解、浸透又はin vivoでの他の輸送機構を含む様々な知られている機構のいずれかによって起きる。

【0085】

一般的に、水和阻害剤の“有効量”は、介入コンポーネントから送達すべき有益薬剤の水和を阻害するのに十分な量を指す。例えば、光学接触角の尺度として水和を決定することはよく知られており、約30°の接触角は、親水性化合物を示し、約50°を超える接触角は、疎水性化合物を示す。光学接触角及びそれを計算するための方法は、標準的評価方法を使用する当業者によく知られており、参照により本明細書に組み込まれている“McGraw-Hill Encyclopedia of Chemistry”、538 (Sybil P. Parker、第2版、1993) 及び“Remington's Pharmaceutical Sciences”、256-7及び294-5 (Arthur Osolら編、第16版、1980) に開示されている。したがって、有効量の水和阻害剤は、水和阻害剤に結合している有益薬剤の光学接触角を少なくとも約50°及び少なくとも約70°までシフトするのに十分な量であると認識される。

【0086】

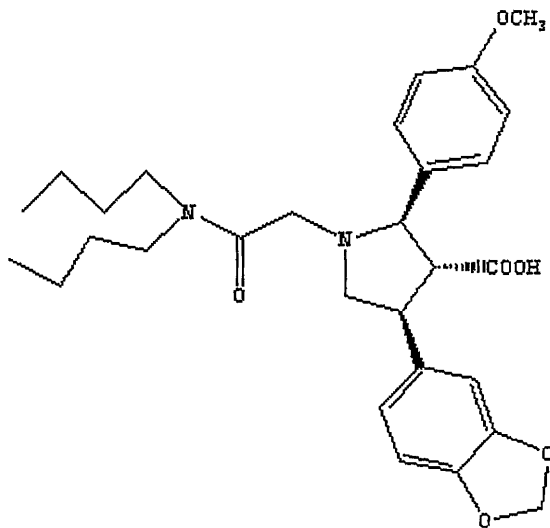
限定ではなく例示の目的のために、水和阻害剤には、有益薬剤(マーカーを含む)、ポリマー材料、添加物及びそれらの組合せが含まれる。第二の“有益薬剤”が、水和阻害剤として使用される場合、第二の有益薬剤のLogP値は、第一の有益薬剤のLogP値より大きくなければならない。そのような有益薬剤の水和阻害剤の例には、抗酸化薬、抗血栓薬、抗凝固薬、抗血小板剤、抗脂質剤、血栓溶解薬、抗増殖薬、抗炎症薬、過形成を阻

害する薬剤、平滑筋細胞阻害剤、抗生物質、成長因子阻害剤、細胞接着阻害剤、細胞接着促進剤、抗有糸分裂薬、抗フィブリン薬、抗酸化薬、抗新生物薬、内皮細胞回復を促進する薬剤、抗アレルギー物質、ウイルスベクター、核酸、モノクローナル抗体、アンチセンス化合物、オリゴヌクレオチド、細胞浸透促進剤、放射線不透過性薬剤マーカー及びそれらの組合せが含まれる。

【 0 0 8 7 】

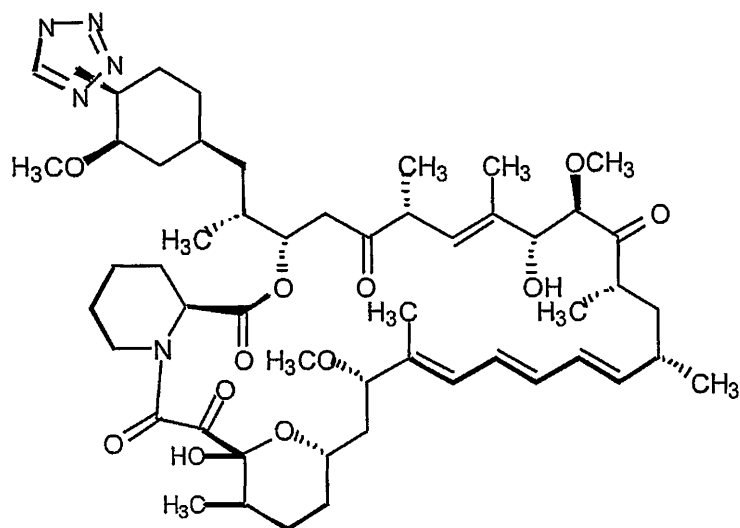
水和阻害剤として有用な具体的な有益薬剤の非限定的例には、パクリタキセル、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、ピメクロリムス、エベロリムス、フェノフィブラート、カルベジロール、タキソテル、タクロリムス、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ビタミンE、ダナゾール、プロブコール、トコフェロール、トコトリエノール、ゾタロリムス、A B T - 6 2 7 及びそれらの類似体、誘導体、又は組合せが含まれる。以下は、A B T - 6 2 7 の化学構造であり、

【 化 5 】



ゾタロリムスの化学構造は

【 化 6 】



である。

【 0 0 8 8 】

A B T - 6 2 7 (アトラセンタン) の詳細な議論は、2002年9月10日に出願されたPCT/US02/28776で、また、ゾタロリムスの詳細な議論は、米国特許第6

10

20

30

40

50

、 0 1 5 , 8 1 5 号及び第 6 , 3 2 9 , 3 8 6 号で入手可能であり、各々の開示は、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【 0 0 8 9 】

水和阻害剤は、混合物として有益薬剤に結合しているが、水和阻害剤が第二の有益薬剤である代替実施形態において、水和阻害剤は、第一の有益薬剤の少なくとも一部を被覆する上塗り又は封入層として結合することができる。

【 0 0 9 0 】

水和阻害剤として適したポリマー材料は通常、天然であろうと合成であろうと、ランダム、交互、ブロック、グラフト、分岐、架橋、ブレンド、ブレンドの組成物及びそれらの変形形態を含むホモポリマー、コポリマー、ターポリマーなどを含めた重合反応の生成物である。ポリマーは、有益薬剤中の真溶液であるか、飽和されているか、又は粒子として懸濁されているか、又は過飽和されていてよい。ポリマーは、生体適合性であり、生体分解性であってよい。

【 0 0 9 1 】

そのようなポリマー材料の例には、ホスホリルコリン、ポリカプロラクトン、ポリ - D , L - 乳酸、ポリ - L - 乳酸、ポリ (ラクチド - c o - グリコリド)、ポリ (ヒドロキシブチレート)、ポリ (ヒドロキシブチレート - c o - バレレート)、ポリジオキサノン、ポリオルソエステル、ポリアンヒドリド、ポリ (グリコール酸)、ポリ (グリコール酸 - c o - トリメチレンカーボネート)、ポリホスホエステル、ポリホスホエステルウレタン、ポリ (アミノ酸)、シアノアクリレート、ポリ (トリメチレンカーボネート)、ポリ (イミノカーボネート)、ポリアルキレンオキサレート、ポリホスファゼン、ポリイミノカーボネート、及び脂肪族ポリカーボネート、フィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン、P a r y l e n e (登録商標)、P a r y l a s t (登録商標)、ポリウレタン、ポリカーボネートウレタン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、エチレン酢酸ビニル、エチレンビニルアルコール、シリコーンポリシロキサン、置換ポリシロキサン、ポリエチレンオキシド、ポリブチレンテレフタレート - c o - P E G、P C L - c o - P E G、P L A - c o - P E G、ポリアクリレート、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、熱可塑性エラストマー、ポリオレフィンエラストマー、E P D M ゴム、ポリアミドエラストマー、生物学的に安定なプラスチック、アクリルポリマー、ナイロン、ポリエステル、エポキシ樹脂及びそれらの誘導体又は組合せが含まれる。

【 0 0 9 2 】

ある実施形態において、ポリマー材料は、双性イオン性ペンダント基を有する。実施形態の一部において、ポリマーは、B o w e r s らへの米国特許第 5 , 7 0 5 , 5 8 3 号及び第 6 , 0 9 0 , 9 0 1 号並びにT a y l o r らへの米国特許第 6 , 0 8 3 , 2 5 7 号に開示されているホスホリルコリンであり、各々の開示は、参照により全体として本明細書に組み込まれるものとする。

【 0 0 9 3 】

上述のように、有益薬剤には、有益薬剤とポリマーの混合物が含まれていてよい。本発明の方法によれば、第一の有益薬剤は、有益薬剤混合物において特定の有益薬剤の送達速度に影響するポリマーの濃度を有する有益薬剤 - ポリマー混合物に相当することがある。例えば、より高濃度のポリマーを有する有益薬剤 - ポリマー混合物は、管腔内の有益薬剤のより遅い送達速度を有するであろう。対照的に、より低濃度のポリマーを有する有益薬剤 - ポリマー混合物は、有益薬剤のより速い送達速度を引き起こすであろう。送達速度は、水和阻害剤のL o g P 値と有益薬剤のL o g P 値の間の差によっても影響される。例えば、一般的に、L o g P 値間の差が大きいほど、水和阻害剤のない有益薬剤に比べて有益薬剤の送達速度の遅延は大きくなる。

【 0 0 9 4 】

水和阻害剤として適した添加物の例には、可塑剤、小分子及び油が含まれる。添加物は、化合物、ポリマー、及び混合物から制限なく選択される。ポリマーコーティングを有する介入装置と一緒に使用する場合、添加物はしばしば、ポリマーコーティングを介して分

10

20

30

40

50

散し、対照ポリマーコーティングと対比して、水溶液と接触しての膨潤時間の増加として経験的に定義されるように、効率的に水和困難にすることができる。

【 0 0 9 5 】

添加物の具体的な非限定的例には、ニトロフェニルオクチルエーテル、セバシン酸ビスエチルヘキシル、フタル酸ジイソドデシル、N - メチルピロリドン、リノレン酸、リノール酸、ステアリン酸、オレイン酸、及びそれらの組合せが含まれる。

【 0 0 9 6 】

水和阻害剤は、様々な従来型技法のいずれかで有益薬剤に結合させることができる。本明細書で具体化されているように、また上述のように、化合物の混合物として水和阻害剤を有益薬剤に結合することである。混合物は、溶液、懸濁液、固体散在、気相堆積又は任意の物理的組合せを含む様々な形態の物理的組合せによって達成することができる。

10

【 0 0 9 7 】

本発明の追加の態様には、介入コンポーネント上への有益薬剤の担持を容易にするためのポリマー材料の基層の使用が含まれる。本発明のこの態様は、有益薬剤を、単独で、又は適当な結合剤などとの組合せで担持させるのが困難又は不適當である場合に特に重要である。

【 0 0 9 8 】

コーティングが本発明において使用される場合、コーティングには、治療剤、すなわち薬物が、実質的に可溶である任意のポリマー材料が含まれてよい。コーティングの目的は、治療剤のための制御放出ビヒクルとして又は病変部位に送達すべき治療剤のための貯留層としての役割を果たすことである。コーティングは、ポリマーであってよく、さらに、親水性、疎水性、生体分解性、又は非生体分解性であってよい。ポリマーコーティングのための材料は、ポリカルボン酸、セルロース系ポリマー、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、無水マレイン酸ポリマー、ポリアミド、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシド、グリコサミノグリカン、多糖、ポリエステル、ポリウレタン、シリコーン、ポリオルソエステル、ポリアンヒドリド、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシブチレートバレレート、ポリアクリルアミド、ポリエーテル、並びに上記の混合物及びコポリマーからなる群から選択することができる。ポリウレタン分散液 (B A Y H Y D R O L など) 及びアクリル酸ラテックス分散液を含むポリマー分散液から調製されるコーティングも、本発明の実施形態の治療剤と一緒に使用することができる。

20

30

【 0 0 9 9 】

本発明において使用することができる生体分解性ポリマーには、ポリ (L - 乳酸)、ポリ (D L - 乳酸)、ポリカプロラクトン、ポリ (ヒドロキシブチレート)、ポリグリコリド、ポリ (ジアキサノン (d i a x a n o n e))、ポリ (ヒドロキシバレレート)、ポリオルソエステルを含むポリマー；ポリ (ラクチド - c o - グリコリド)、ポリヒドロキシ (ブチレート - c o - バレレート)、ポリグリコリド - c o - トリメチレンカーボネートを含むコポリマー；ポリアンヒドリド；ポリホスホエステル；ポリホスホエステル - ウレタン；ポリアミノ酸；ポリシアノアクリレート；フィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン及びヒアルロン酸を含む生体分子；並びに上記の混合物が含まれる。本発明における使用に適した生物学的に安定な材料には、ポリウレタン、シリコーン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリアミド、ポリカプロラクタム、ポリイミド、ポリ塩化ビニル、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルアルコール、アクリルポリマー及びコポリマー、ポリアクリロニトリル、ビニル単量体とオレフィンとのポリスチレンコポリマー (スチレンアクリロニトリルコポリマー、エチレンメタクリル酸メチルコポリマー、エチレン酢酸ビニルを含む)、ポリエーテル、レーヨン、セルロース誘導体 (酢酸セルロース、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロースなどを含む)、パリレン及びその誘導体；並びに上記の混合物及びコポリマーを含むポリマーが含まれる。

40

【 0 1 0 0 】

本発明に従ってコーティングが塗布される医療装置を前処理し、コーティングを塗布す

50

るための表面を調製することができる。例えば、ステンレス鋼ステントを、コーティング（例えば、下塗り）塗布に先立って電解研磨することができる。有用な医療装置は、NITINOL合金、TRIPLEX（ステンレス鋼/タンタル/ステンレス鋼層）又はコバルトクロム合金から作成することができる。コーティングには、ポリマー材料、例えば、ホスホリルコリン、ポリカプロラクトン、ポリ-D,L-乳酸、ポリ-L-乳酸、ポリ（ラクチド-co-グリコリド）、ポリ（ヒドロキシブチレート）、ポリ（ヒドロキシブチレート-co-バレレート）、ポリジオキサノン、ポリオルソエステル、ポリアンヒドリド、ポリ（グリコール酸）、ポリ（グリコール酸-co-トリメチレンカーボネート）、ポリホスホエステル、ポリホスホエステルウレタン、ポリ（アミノ酸）、シアノアクリレート、ポリ（トリメチレンカーボネート）、ポリ（イミノカーボネート）、ポリアルキレンオキサレート、ポリホスファゼン、ポリイミノカーボネート、及び脂肪族ポリカーボネート、フィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン、Parylene（登録商標）ブランドのポリ-パラ-キシレン（SCSCookson Industries、Indianapolis、Indianaから入手可能）、ParylAST（商標）ブランドの生体適合性誘電ポリマー（米国特許第5,355,832号及び第5,447,799号、AST Products of Billerica、MAから入手可能）；ポリウレタン、ポリカーボネートウレタン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、エチレン酢酸ビニル、エチレンビニルアルコール、シリコーンポリシロキサン、置換ポリシロキサン、ポリエチレンオキシド、ポリブチレンテレフタレート-co-PEG、PCL-co-PEG（すなわち、ポリカプロラクトンco-ポリエチレングリコール）、PLA-co-PEG（すなわち、ポリ乳酸-co-ポリエチレングリコール）、ポリアクリレート、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、熱可塑性エラストマー、ポリオレフィンエラストマー、EPDMゴム、ポリアミドエラストマー、生物学的に安定なプラスチック、アクリルポリマー、ナイロン、ポリエステル、エポキシ樹脂及びそれらの誘導体又はブレンド（例えば、PLLA-ホスホリルコリン）が含まれていてもよい。

【0101】

本明細書に開示されている実施形態のいずれかにおいて、生体適合性材料で製造された多孔性又は生体分解性の膜又は層を、望ましい場合に、有益薬剤の上にその持続放出のためにコーティングすることができる。あるいは、その中に有益薬剤を保持することができる適当なベースコーティングを、補綴の表面の上に均一に塗布することができ、次いで、ベースコーティングの選択された部分に、本発明の実施形態による有益薬剤を担持することができる。より大きな局所面密度を有することを目的とした単位表面積の上に、より大量の有益薬剤を担持することができ、より小さな局所面密度を有することを目的とした単位表面積の上に、より少量の有益薬剤を担持することができる。

【0102】

本発明のさらに別の実施形態において、有益薬剤は、補綴の表面に直接塗布することができる。一般的に、結合剤又は類似の成分を使用し、十分な接着を保證することができる。例えば、このコーティング技法には、有益薬剤を適当な結合剤又はポリマーと混合してコーティング混合物を形成することが含まれてよく、次いで、補綴の表面上にコーティングする。コーティング混合物は、要望通りに有益薬剤のより高い又はより低い濃度で調製され、次いで、補綴の選択された部分に適切に塗布されるであろう。

【0103】

上述のように、有益薬剤は、薬物/ポリマー混合物を含むポリマー中の介入コンポーネントに塗布することができる。混合物中のポリマーの量は、薬物の量に比べて小さい。例えば、ポリマーは、薬物の量の約10%であってよい。これらの実施形態において、ポリマーは、加工若しくは担持を容易にし、又は介入装置上の薬物の保持を増強するが、薬物の水和を実質的に阻害するには有効でない量である。上記に記載されているような適当なLogPの水和阻害剤の存在は、この環境における薬物の送達に対してより大きな影響を有する。

【 0 1 0 4 】

本発明の一部の実施形態によれば、第一及び第二の有益薬剤は、各有益薬剤における特定の薬物の異なる放出速度に影響する異なる濃度のポリマーを有する薬物 - ポリマー混合物に対応することがある。例えば、より高濃度のポリマーを有する薬物 - ポリマー混合物は、管腔内の薬物のより遅い放出を有するであろう。対照的に、より低濃度のポリマーを有する薬物 - ポリマー混合物は、薬物のより速い放出を引き起こすであろう。あるいは、異なる放出速度を提供するために異なるポリマー濃度を有する薬物 - ポリマー混合物を提供することよりはむしろ、異なるポリマー又は他の結合剤内に有益薬剤を分注することも可能であり、特定のポリマー又は結合剤は、異なる速度の有益薬剤の送達を保証する異なる拡散性又は親和性を有する。したがって、本発明によれば、複数の有益薬剤を、それらの活性に適した速度で放出することができ、本発明の補綴は、所望の速度で補綴から溶出する複数の有益薬剤を有する。

10

【 0 1 0 5 】

例えば、陰イオン性治療剤に対してより高い親和性を有する陽イオン性ホスホリルコリンを、第一の有益薬剤として混合及び分散することができ、親油性ホスホリルコリンを第二の有益薬剤としての親油性薬剤と混合し、それぞれ異なる放出速度を得ることができる。

【 0 1 0 6 】

以下でより詳細に議論するように、1つ又は複数の有益薬剤及び水和阻害剤は、1つ又は複数のコーティング層で医療装置に塗布することができる。例えば、交互層を使用し、複数の有益薬剤の送達を制御することができる。有益薬剤は、単独で、又は適当な水和阻害剤との組合せで医療装置に塗布することができる。本発明における使用に適したコーティングには、適当な機械的特性を有する任意の生体適合性ポリマー材料が含まれるが、これに限定されるものではなく、1つ又は複数の有益薬剤は、実質的に可溶である。

20

【 0 1 0 7 】

また、噴霧、浸漬又はスパッタリングなどの従来のコーティング技法を利用し、補綴の表面上に有益薬剤をコーティングすることができ、適切に行われた場合には、依然として所望の効果を提供する。そのような技法と共に、有益薬剤が担持される位置及び量を制御するための知られているマスキング又は抽出技法を使用することが望ましいか必要なことがある。

30

【 0 1 0 8 】

本発明の一部の実施形態によれば、有益薬剤は、コンポーネント上に直接担持させることができ（例えば、ピペット操作により）、あるいは、有益薬剤は、コンポーネントの表面に塗布される基材層上に担持される（例えば、浸漬担持）。例えば、限定ではなく、結合剤又は適当なポリマーなどのベースコーティングは、介入コンポーネントの選択された表面に塗布される。望ましい場合、あるパターンをコンポーネント表面上に形成することができる。次いで、有益薬剤は、基材のパターンに直接塗布される。したがって、本発明によれば、有益薬剤は、目的とした使用又は応用に適した速度で送達することができる。

【 0 1 0 9 】

説明及び例示の目的で、限定ではなく、本発明による介入装置の例示的实施形態を図1 - 7に示す。本発明の1態様によれば、図1に示すように、介入装置は、ステントストラット10を有するステント5である。ある実施形態において、ステント5の形態である介入装置は、有益薬剤が担持されているベースホスホリルコリンコーティングを有する。図3Aは、PCポリマーのみでコーティングされているステント5が留置された血管セグメントの断面図を示しており、図3Bは、ポリマー + 薬物でコーティングされているステント5が留置された血管セグメントの断面図を示している。本発明の異なる実施形態をさらに例示するために、図1のステント5のステントストラット10の断面図を図4 - 7に示す。図4に見られる本発明の1実施形態において、ステントストラット10には、混合物として水和阻害剤12に結合している有益薬剤11の層が担持される。本明細書で具体化されているように、混合物は、望ましい場合、用量増加のために片側により厚くステント

40

50

ストラット 10 上に担持される。しかしながら、図示されていない他の実施形態において、有益薬剤 11 及び水和阻害剤 12 は、介入コンポーネントの表面全体へ均等に、又は表面上の所望の位置へ選択的に担持させることができる。図 5 に示すような本発明の異なる実施形態において、ステントストラット 10 には、有益薬剤の層 11 が担持され、水和阻害剤として作用する第二の有益薬剤の層 22 によって覆われる。図 6 に示す本発明のさらに別の実施形態において、ステントストラット 10 は、ポリマー材料の基層 31、好ましくはホスホリルコリンを有し、ポリマー材料には、混合物としての水和阻害剤 12 に結合した有益薬剤 32 が担持される。図 7 は、ステントストラット 10 が、有益薬剤 32 が担持されているポリマー材料の基層 31 を有し、第二の有益薬剤のコーティングが、第一の有益薬剤の送達を制御する水和阻害剤 22 として作用する本発明のさらに別の実施形態を描いている。

10

【0110】

さらに、図 8 の断面図に見られるような本発明の異なる実施形態において、ステントストラット 10 は、第二の有益薬剤 / 水和阻害剤の層 12 A 及び 12 B と交互になっている第一の有益薬剤の層 11 A、11 B 及び 11 C を有する。この実施形態によれば、第一の有益薬剤、例えば、エストラジオールは、層 11 C から初期バーストで溶出する。層 12 B 中の第二の有益薬剤 / 水和阻害剤、例えばゾタロリムスは、層 11 B からの第一の有益薬剤の溶出を制御する。したがって、第二の有益薬剤 / 水和阻害剤の $\log P$ 値は、本発明の原則に従い、第一の有益薬剤の $\log P$ 値よりも大きい。同様に、層 12 A 中の第二の有益薬剤 / 水和阻害剤は、層 11 A 中の第一の有益薬剤の溶出を制御する。層 12 A 及び 12 B は、第二の有益薬剤 / 水和阻害剤と一緒に、第一の有益薬剤の中期及び後期送達を可能にする。選択された有益薬剤に応じて、層 11 A、11 B、11 C、12 A 及び 12 B は、介入装置上の有益薬剤の加工又は保持を容易にするためのポリマー担体若しくは結合剤又は他の添加物を含有していてもよい。

20

【0111】

当業者が認識しているように、治療されている 1 つ又は複数の医学的状態、選択される有益薬剤の数及び特性、所望の送達の順序及び他の要因に応じて、本実施形態の多くの変形形態が可能である。例えば、層 11 A、11 B 及び 11 C には、同一の有益薬剤が含まれる必要はない。各々には、異なる有益薬剤が含まれてよく、又は 2 つには、同じ有益薬剤が含まれ、3 番目には、別の有益薬剤が含まれてよい。同様に、層 12 A 及び 12 B は、同一の有益薬剤を含有する必要はない。ここには示さないが、本明細書に開示されている原則を用い、当業者は、より複雑な変形形態さえも実現することができる。例えば、表面の単球を治療するためのエストラジオールの相対的に早期の送達及び組織の単球及びマクロファージを治療するためのデキサメタゾンの遅延送達を実現することが望ましいことがある。

30

【0112】

本発明のある実施形態において、水和阻害剤は、4.5 単位を超える $\log P$ 値を有し、有益薬剤は、3 単位未満の $\log P$ 値を有する。このように、水和阻害剤は、疎水性の低い有益薬剤のための水バリアとして作用し、それによって有益薬剤の放出速度を低下させる。例えば、限定ではなく、疎水性の低い有益薬剤は、ABT620 {1-メチル-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-インドール-5-スルホンアミド}、ABT627、ABT518 { [S-(R*, R*)] - N - [1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソール-4-イル)-2-[4-[4-(トリフルオロ-メトキシ)-フェノキシ]フェニル]スルホニル]エチル] - N - ヒドロキシホルムアミド}、デキサメタゾンなどであってよく、水和阻害剤は、フェノフィブラート、Tricor (商標) 又は 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) - 3 - メトキシ - 4 - テトラゾール - 1 - イル]シクロヘキシル] - 1 - メチルエチル] - 10, 21 - ジメ

40

50

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 ; 23 , 27 - エポキシ - 3 H - ピリド [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサザシクロヘントリアコンチン - 1 , 5 , 11 , 28 , 29 (4 H , 6 H , 31 H) - ペントンであってよい。

【 0113 】

介入コンポーネントには、その中に少なくとも1つの貯留層又は空洞が含まれてよい。本発明の別の態様によれば、貯留層又は空洞のうちの1つ又は複数には、親水性の高い第一の有益薬剤が担持され、次いで、第二の疎水性の高い有益薬剤を、上記に記載されているような方法で空洞又は貯留層内の第一の有益薬剤上に担持させることができる。

10

【 0114 】

本発明の別の実施形態において、介入装置には、第三の有益薬剤が含まれてよい。第三の有益薬剤は、上記に開示されている有益薬剤のいずれであってもよい。ある実施形態において、第三の有益薬剤は、第二の有益薬剤を覆い、第三の有益薬剤は、第三の有益薬剤の速い溶出のために第二の $\log P$ 未満の $\log P$ を有する。この実施形態において、第三の有益薬剤は、第一と同じであってもよく、したがって、有益薬剤は、埋め込み時点で速やかに放出され、その後に有益薬剤の制御放出が続く。

【 0115 】

本発明は、有益薬剤の制御された送達のための医療装置を製造するための方法も提供する。この方法は、患者に配置すべき介入コンポーネントを提供するステップと；それからその送達のために介入コンポーネント上に有益薬剤を担持するステップであり、有益薬剤は、第一の $\log P$ 値を有するステップと；介入コンポーネントからの有益薬剤の送達を制御するために有効量の水和阻害剤を有益薬剤に結合させるステップであり、水和阻害剤は、第二の $\log P$ 値を有し、第二の $\log P$ 値は、第一の $\log P$ 値より大きいステップとを含む。

20

【 0116 】

多くの方法を使用し、介入コンポーネントの表面上に有益薬剤を担持させ、有益薬剤の制御された局所面密度を提供することができる。例えば、介入コンポーネントを、単独で、又は水和阻害剤との組合せで、有益薬剤が含浸又は充填されている細孔又は貯留層が含まれるように構築することができる。細孔を、サイズ変更又は隔置し、介入装置の長さに沿った所望の局所面密度パターンに従ってその中に含有されている有益薬剤の量に対応するか、又は有益薬剤の量を制限することができ、より大きな細孔又はより高密度な間隔は、より大きな局所面密度を有する目的で、そのような部分に提供されるであろう。

30

【 0117 】

本発明の様々な実施形態によれば、有益薬剤は、介入コンポーネント上に直接担持させることができ、あるいは、有益薬剤は、介入コンポーネントの少なくとも一部に塗布される基材層上に担持される。例えば、限定ではなく、結合剤又は適当なポリマーを含むベースコーティングは、所望のパターンが介入コンポーネント表面上に形成されるように介入コンポーネントの選択された表面に塗布される。次いで、有益薬剤及び水和阻害剤は、基材のパターンに直接塗布される。一般的に、“制御された面密度”は、介入コンポーネントの単位表面積の上の、重量か、又は容積による、既知又は所定量の有益薬剤又は有益薬剤と水和阻害剤の混合物を意味すると理解される。本発明の一態様において、所望のパターンは、所望の制御された局所面密度に対応する。例えば、有益薬剤のより大きな局所面密度を有することを目的とした介入装置の部分には、より大量の基材層が塗布され、有益薬剤のより小さな局所面密度を有することを目的とした介入装置の部分には、より少量の基材が塗布される。本発明のさらに別の実施形態において、有益薬剤は、介入コンポーネントの表面に直接塗布することができる。

40

【 0118 】

また、噴霧、浸漬又はスパッタリングなどの従来のコーティング技法を利用し、介入コンポーネントの表面上に有益薬剤をコーティングすることができ、適切に行われた場合に

50

は、依然として所望の効果を提供する。そのような技法と共に、有益薬剤が担持される位置及び量を制御するための知られているマスキング又は抽出技法を使用することが望ましいか必要なことがある。2001年9月10日に出願された米国特許出願第09/950,307号明細書；米国特許第6,329,386号及び第6,015,815号；並びに2003年3月10日に出願された“Medical Device Having a Hydration Inhibitor”という表題の米国特許仮出願を参照されたい。それらの各々は、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【0119】

本発明のさらに別の態様において、本明細書に記載されている1つ又は複数の有益薬剤は、ポリマー化合物でコーティングされている介入コンポーネントに塗布することができる。介入コンポーネントのポリマーコーティング中への化合物又は薬物の組み入れは、化合物又は薬物を含有する溶液中に、ポリマーでコーティングされた介入コンポーネントを十分な時間（例えば、5分など）浸漬すること、次いで、好ましくは空気乾燥により、十分な時間（例えば、30分など）、コーティングされた介入コンポーネントを乾燥することにより行うことができる。次いで、化合物又は薬物を含有するポリマーでコーティングされた介入コンポーネントを、例えば、バルーンカテーテルからの配置により冠血管に送達することができる。

10

【0120】

別の実施形態において、有益薬剤及び水和阻害剤は、個別の液滴に有益薬剤を分注することができ、各液滴は、制御された軌跡を有する分注エレメント、を有する液体ディスペンサーにより、介入コンポーネントの表面上に“プリント”される。特に、有益薬剤又は混合物は、分注経路に沿ったラスタフォーマットで、介入コンポーネントの所定の部分に、分注エレメントから選択的に分注される。有利には、液体ジェットング技術を使用し、制御された位置で基材上に制御された容積で、有益薬剤及び水和阻害剤などの材料を堆積させることができる。すべてが2002年11月7日に出願された米国特許仮出願第60/424,575号；第60/424,577号；第60/424,607号；第60/424,574号；及び第60/424,576号を参照されたい。各々は、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

20

【0121】

さらに、本発明によれば、介入コンポーネント上に担持された第一の有益薬剤は、第一の局所面密度を有し、介入コンポーネント上に担持された第二の有益薬剤は、第二の局所面密度を有する。本明細書で使用する“面密度”は、介入コンポーネントの選択された部分の単位表面積当たりの有益薬剤の量を指す。“局所面密度”は、介入コンポーネントの局所表面積当たりの有益薬剤の用量を指す。第一の有益薬剤の局所面密度及び第二の有益薬剤の局所面密度は、局所面密度の段階的变化を規定するそれぞれの部分にわたって均一であってよく、又は局所面密度の勾配を規定する介入コンポーネントの選択された部分によって異なってもよい。したがって、介入コンポーネントの本体の選択された部分に沿って異なる局所面密度を有する有益薬剤が少なくとも部分的に担持されている介入コンポーネントを有する医療装置が提供される。

30

【0122】

本発明によれば、局所面密度は、有益薬剤が介入コンポーネントに沿った選択された位置に担持される相対速度を変えることによって変えることができる。この目的で、有益薬剤の液滴が、介入コンポーネントの分注経路の単位長に沿って塗布される頻度を変える。あるいは、有益薬剤を担持する相対速度を、分注エレメントと介入コンポーネントの間の相対運動を変えることによって変えることができる。有益薬剤を担持する相対速度を変えるための別の代替策は、分注エレメントから分注される液滴当たりの有益薬剤の量を変えることである。介入コンポーネント上に担持される有益薬剤の局所面密度を変えるための他の代替策には、有益薬剤を結合剤と混合すること及び結合剤に対する有益薬剤の比を変えることが含まれる。あるいは、介入コンポーネントに塗布される有益薬剤と結合剤の混合物の量を変化させ、有益薬剤の様々な局所面密度を実現することができる。しかしなが

40

50

ら、当技術分野において知られている有益薬剤の局所面密度を変える他の方法を使用することができる。

【0123】

本発明の別の実施形態によれば、介入コンポーネントの第一の表面は、複数の相互接続する構造部材によって規定される。したがって、第一の表面には、第一の選択された構造部材のセット、例えばコネクタ部材が含まれてよく、第二の表面には、第二の選択された構造部材のセット、例えば、介入コンポーネントの外周の周囲に広がるリング状のエレメントが含まれてよい。

【0124】

本発明の別の特徴には、上記に記載されている介入コンポーネントの選択された部分上に基材の層を塗布することが含まれる。有益薬剤又は水和阻害剤との混合物は、上記に記載されている方法に従って基材上に担持される。基材層は、介入コンポーネント上に有益薬剤を担持するためのパターンを規定することができる。

【0125】

本発明は、限定ではなく例示の目的のために提供される以下に記載の実施例によってさらに理解されるであろう。

【実施例】

【0126】

実施例1．有益薬剤の溶出実験

I．PC1036によるクーポンのコーティング

すべての実験に先立って、コーティングされたステンレス鋼クーポンを調製した。これらのクーポンは、316Lの電解研磨したステンレス鋼ディスク（直径10mm）とした。このサイズを選択したのは、クーポンの片側の表面積が、15mmのオープンセルBio-divysioステントの表面積に類似しているためである。クーポンは、コーティングしないクーポンの側面を示すため、クーポンの片側に印をつけることにより調製し、次いで洗浄した。洗浄は、クーポンを、ジクロロメチレン中で3分間及びエタノール中で3分間超音波処理する2段階プロセスとした。クーポンを室温にて乾燥させた。クーポンの片側を、エタノール中のホスホリルコリンポリマーPC1036（Biocompatibles Ltd.、Farnham、Surrey、UKの製品）の濾過した20mg/mL溶液を用いてコーティングした。20μLのPC溶液を、気密ガラスシリンジを用いてクーポン上に置き、全表面がコーティングされたが、クーポンの側面に溢れなかったことを確認した。クーポンを、初めに空気乾燥し、次いで、70℃にて16時間硬化させた。次いで、それらを、<25K Gyの線照射のために送った。得られたPCコーティング厚は、ステントの厚さに近く、図9A-Bに図示されるように、所望の担持薬物量を調節するのに十分厚かった。図9A-Bは、電解研磨されたステンレス鋼ディスク上にPCコーティング20を有するコーティングされたステンレス鋼クーポン30の上面図及び側面図である。

【0127】

II．関心のある薬物によるクーポンの担持

これらの実験では、有益薬剤をクーポン上に担持し、溶出プロファイル調べた。一般に、手順は、以下の通りである。12個のPCでコーティングされたクーポンに各薬物を担持した。薬物の溶液は通常、100%エタノール中の5.0mg/mLとし、使用に先立って0.45μmフィルターで濾過した。

【0128】

クーポンを、薬物溶液を担持する前に秤量した。薬物100μgを担持するため、溶液20μLを、クーポンのPCでコーティングされた側の中心に置いた（例えば、ピペットで取った）。クーポンをバイアルに入れて蓋を閉じ30分間放置し、薬物をコーティングに透過させた。蓋を外し、クーポンをさらに90分間乾燥させた。クーポンが完全に乾燥したことを保証するため、クーポンを秤量し、15分後に、クーポンの3回目の秤量をした。クーポンの2回の秤量が同じ場合に、クーポンが乾燥していると見なした。担持され

た乾燥クーポンは、光から守られた冷蔵庫中に保存した。

【 0 1 2 9 】

I I I . クーポンからの薬物の抽出

各薬物について、6個のクーポンを使用し、上記手順によって担持された薬物の総量を評価した。クーポンを、50%エタノール、50%水の溶液5mLに浸し、1時間超音波処理した。抽出溶液中の薬物の濃度は、HPLCにより分析した。

【 0 1 3 0 】

以下で論議される溶出実験が終わったら、クーポンを溶出媒質から取り出し、50%エタノール、50%水の溶液5mLに浸し、1時間超音波処理した。これらのバイアル中の薬物の濃度は、溶出実験の終了時にクーポン内に残っている薬物の量を示した。

【 0 1 3 1 】

I V . 溶出プロセス

各薬物の6個のコーティングされたクーポンを溶出実験に使用した。クーポンを、クーポンを保持するための小さな金属カップに、コーティング側を上にして別々に入れ、各時点で新しいバイアルに動かした。通常、クーポンを、pH7.4のリン酸塩緩衝生理食塩水10mLの入ったバイアルに入れた。バイアルを、クーポンの挿入前の少なくとも30分間、37℃にて、100rpmの水平振盪しながらオービタルシェーカー中に保存し、溶液を、所望の温度で平衡化させた。表2に示すように、少なくとも9個の異なる時点を観察した。所望の時間が経過した後、クーポンホルダーを持ち上げ、排液させた。次いで、次の時点に対応する予熱したバイアルに入れた。この手順を、所定の時間が経過するまで続けた。その時点で、クーポンに、前に概説されているような薬物抽出ステップを行った。溶出サンプル中の薬物の量を、HPLCにより決定した。

【 0 1 3 2 】

相対的により親水性の有益薬剤（すなわち、複合薬）に対する相対的に低親水性の有益薬剤/水和阻害剤の効果を例示するため、いくつかの異なる担持手順を検討した。特に、ゾタロリムスとデキサメタゾンの組合せについて、以下を検討した。

【 0 1 3 3 】

【表2】

表2. 1日溶出研究の時間及びサンプルサイズ

サンプル 番号	溶出時間		溶出容積
	(日)	(時間)	
1	0.003	0.08 (5分)	10
2	0.010	0.25 (15分)	10
3	0.021	0.50 (30分)	10
4	0.042	1	10
5	0.083	2	10
6	0.125	3	10
7	0.167	4	10
8	0.208	5	10
9	0.250	6	10

【 0 1 3 4 】

図10、11、12、13及び14は、相対的により親水性の有益薬剤の溶出に対する本発明による水和阻害剤の効果を例示している。図10-13では、薬物をクーポンに塗布し、図14では、ステントをコーティングした。

【 0 1 3 5 】

図10において、示した6時間溶出プロファイルは、有益薬剤がフェノフィブラートであり、水和阻害剤がゾタロリムスである場合である。溶出は、上記に記載されているように行った。曲線Aは、ゾタロリムス単独の溶出プロファイルである。曲線B及びCは、それぞれ、ゾタロリムスとの組合せでの、及び単独でのフェノフィブラートについてのプロファイルである。曲線Bは、6時間後に、フェノフィブラートの約7%のみがクーポンから放出されたことを示している。曲線BとCを比較することによって分かるように、フェノフィブラートの放出は、ゾタロリムスの存在によって有意に減少した。

【0136】

図11は、水和阻害剤ゾタロリムスの存在下での有益薬剤ABT-627（アトラセタン）の6時間溶出プロファイルを例示している。曲線A及びCは、それぞれ、ゾタロリムスの存在下での、及び単独でのABT-627の溶出プロファイルである。曲線Bは、同一条件下のゾタロリムスの溶出を示している。曲線AとCを比較すると、相対的により親水性のABT-627の溶出速度が、相対的に低親水性のゾタロリムスの存在下で低下していることが分かる。6時間後、ゾタロリムスの存在下では10%よりかなり少ないABT-627が放出され（曲線C）、それに比べて、ゾタロリムスが存在しないと50%が放出された（曲線A）。

【0137】

図12は、水和阻害剤ゾタロリムスの存在下での有益薬剤ジピリダモールの6時間溶出プロファイルを例示している。曲線A及びBは、それぞれ、ゾタロリムスの存在下での、及び単独でのジピリダモールの溶出プロファイルである。曲線Cは、同一条件下のABT578の溶出プロファイルを示している。曲線AとBを比較することによって分かるように、ゾタロリムス及びジピリダモールでコーティングされたクーポンから放出されるジピリダモールの量は、6時間後に約52%に過ぎず、それに比べて、ゾタロリムスが存在しないとほぼ90%である。

【0138】

図13は、水和阻害剤ゾタロリムスの存在下での有益薬剤デキサメタゾンの6時間溶出プロファイルを例示している。曲線A及びBは、それぞれ、単独での、及びゾタロリムスの存在下でのデキサメタゾンの溶出プロファイルである。曲線C及びD（重ね合わせ）は、同一条件下の、単独で、及びデキサメタゾンの存在下でのゾタロリムスについての溶出プロファイルである。曲線AとBを比較することによって分かるように、デキサメタゾン及びゾタロリムスを含有するクーポン上に残っているデキサメタゾンの量は、ほぼ70%であり、それに比べて、ゾタロリムスが存在しないクーポンでは25%に過ぎない。

【0139】

図14は、PCでコーティングされたステント上の水和阻害剤ゾタロリムスの存在下での有益薬剤デキサメタゾンの6時間溶出プロファイルを例示している。担持は、浸漬担持によって行い、すなわち、ステントを、一方か、又は両方の薬物を含有する溶液中に浸漬し、次いで、乾燥させた。曲線A及びBは、それぞれ、ゾタロリムスの存在下での、及び単独でのデキサメタゾンの溶出プロファイルである。曲線C及びDは、それぞれ、デキサメタゾンの存在下での、及び単独でのゾタロリムスについての溶出プロファイルである。曲線AとBを比較することによって分かるように、24時間後に、ゾタロリムス及びデキサメタゾンを含有するステントからはほとんどデキサメタゾンが放出されなかったが、コーティング中にゾタロリムスが存在しないステントからはデキサメタゾンの約40%が放出された。

【0140】

実施例2．ステントからのデキサメタゾンの溶出実験

I．PC1036によるステントのコーティング

すべての実験に先立って、コーティングされたステントを調製した。これらは、3.0 mm x 15 mmの316Lの電解研磨したステンレス鋼ステントとした。各ステントに、エタノール中のホスホリルコリンポリマーPC1036（Biocompatibles Ltd.、Farnham、Surrey、UKの製品）の濾過した20 mg/mL溶

10

20

30

40

50

液を用いて噴霧コーティングした。ステントを、初めに空気乾燥し、次いで、70 にて16時間硬化させた。次いで、それらを、<25 K G y の線照射のために送った。

【0141】

II. 関心のある薬物によるステントの担持

これらの実験では、有益薬剤をステント上に担持し、溶出プロファイル調べた。一般に、手順は、以下の通りであった。複数のPCでコーティングされたステントに各薬物の組合せ溶液を担持した。薬物の溶液は通常、100%エタノール中のゾタロリムス2-20 mg/mL及びデキサメタゾン10.0 mg/mLとし、~10%のPC1036を溶液に追加し、フィルム形成を促進した。

【0142】

ステントを、薬物溶液を担持する前に秤量した。各薬物約10 µg/mLを担持するため、等量のゾタロリムス及びデキサメタゾンを含む溶液を、制御された方法でステント上に噴霧した。ステントを、ステントを再秤量する前に乾燥させ、合計の薬物担持を決定した。担持された乾燥ステントは、冷蔵庫中に保存し、光から保護した。

【0143】

III. ステントからの薬物の抽出

各薬物について、3個のステントを使用し、上記手順によって担持された薬物の総量を評価した。ステントを、50%エタノール、50%水の溶液6 mLに浸し、20分間超音波処理した。抽出溶液中の薬物の濃度は、HPLCにより分析した。

【0144】

以下で論議される加速溶出実験が終わったら、ステントを溶解媒質から取り出し、50%エタノール、50%水の溶液5 mLに浸し、20分間超音波処理した。これらのバイアル中の薬物の濃度は、加速溶出実験の終了時にステント上に残っている薬物の量を示した。このように、薬物抽出を測定した。

【0145】

IV. 加速溶出プロセス

溶解媒質としてpH4に緩衝されているポリエチレングリコール660の水溶液を用いる溶解研究においてホスホリルコリン(PC)でコーティングされた金属ステント(上記に記載されている)から溶出されるゾタロリムス及びデキサメタゾンの量を決定するためのHPLC法を開発した。この方法を用い、選択された時点、通常は24時間内に37 にて溶解媒質中のステントから溶出された薬物の量を決定した。この迅速な*in vitro*溶出試験は、製造プロセスに対する品質チェック及びステントからの薬物の溶出を制御する要因を理解するための迅速な信頼できる研究道具としての使用を目的としている。

【0146】

加速溶出実験には各薬物組合せ比の2つのコーティングされたステントを使用した。ステントを、37 にて、溶解媒質500 mLの入った溶解浴機器の1リットルの容器中に別々に落とした。溶解浴の搅拌パドルは、50 rpmで作動した。オートサンプラーをプログラムし、複数の時点(表4)でサンプルを抜いた。この手順は、所定の時間が経過するまで続いた。その時点で、ステントに、前に概説されているような薬物抽出ステップを行った。溶出サンプル中の薬物の量は、HPLCにより決定した。

【0147】

相対的により親水性の有益薬剤(すなわち、組合せ薬物)に対する相対的に低親水性の有益薬剤/水和阻害剤の効果を例示するため、いくつかの異なる担持比を検討した。特に、ゾタロリムス/デキサメタゾン(ゾタロリムス/dex)の組合せについて、以下で、表3に示す比及び担持溶液濃度を検討した。

【0148】

10

20

30

40

【表 3】

表 3. 担持溶液比

溶液比 ゾタロリムス : Dex	濃度 デキサメタゾン	濃度 ゾタロリムス	濃度PC1036	ステント数
1:2	10mg/ml	20mg/ml	3mg/ml	6
1:1	10mg/ml	10mg/ml	2mg/ml	6
4:3	10mg/ml	7.5mg/ml	1.75mg/ml	6
2:1	10mg/ml	5mg/ml	1.5mg/ml	6
5:1	10mg/ml	2mg/ml	1.2mg/ml	6

10

【 0 1 4 9 】

【表 4】

表 4. 1 日加速溶出研究の時点

データ ポイント	時点(分)
1	5
2	10
3	15
4	30
5	45
6	60
7	90
8	120
9	150
10	180
11	240
12	300
13	360
14	420
15	480
16	720
17	960
18	1200
19	1440

20

30

40

【 0 1 5 0 】

図 1 5 は、例えば、ステントからの相対的により親水性の有益薬剤の溶出に対する本発明による水和阻害剤の効果为例示している。

【 0 1 5 1 】

特に、図 1 5 は、様々な比の水和阻害剤ゾタロリムスの存在下での有益薬剤デキサメタゾンの加速溶出プロファイル（例えば、上記に記載されている技法によって作成された）を例示している。曲線 A 及び B は、デキサメタゾンの加速溶出プロファイルである。プロット中の表から分かるように、デキサメタゾンの量は、ゾタロリムスよりも多い。曲線 C 及び D は、デキサメタゾンについての加速溶出プロファイルを示している。これらの曲線

50

において、ゾタロリムス対デキサメタゾンの比は、1 : 1 及び 2 : 1 まで増加する。曲線 A から D を比較することによって分かるように、デキサメタゾン溶出は、ゾタロリムス濃度が増加するにつれてだんだんと遅くなる。したがって、ゾタロリムス / デキサメタゾンでコーティングされたステント上に残っているデキサメタゾンの量は、ゾタロリムス対デキサメタゾンの比が増加するにつれて増加する。

【 0 1 5 2 】

したがって、ゾタロリムスは、より親水性のデキサメタゾンの溶出阻害剤として作用し、さらに、相対的に低親水性の有益薬剤が、相対的により親水性の薬剤の水和阻害剤として作用することができるという結論を支持している。

【 0 1 5 3 】

実施例 3 . ゾタロリムスの存在による分解からのデキサメタゾンの保護

I . デキサメタゾン / ゾタロリムス / P C でコーティングされたステント

これらの実験では、有益薬剤をステント上に担持し、2 つの薬物の安定性を調べた。一般に、手順は、以下の通りである。複数の P C でコーティングされたステントに、溶液から各薬物の組合せを担持した。薬物の溶液は通常、1 0 0 % エタノール中のゾタロリムス 2 - 2 0 m g / m L 及びデキサメタゾン 1 0 . 0 m g / m L とし、~ 1 0 % の P C 1 0 3 6 を溶液に追加し、フィルム形成を促進した。

【 0 1 5 4 】

ステントを、薬物溶液を担持する前に秤量した。各薬物約 1 0 μ g / m L を担持するため、等量のゾタロリムス及びデキサメタゾンを含む溶液を、制御された方法でステント上に噴霧した。ステントを、ステントを再秤量する前に乾燥させ、合計の薬物担持を決定した。担持された乾燥ステントは、冷蔵庫中に保存し、光から保護した。

【 0 1 5 5 】

I I . ステントの E T O 滅菌

薬物担持後、ステントを、カテーテルバルーン上に圧着し、E T O (エチレンオキシド) 滅菌用の医療品 T y v e k ポーチ内に詰めた。E T O 滅菌プロセスは、製品の安全性を保証するために医療装置産業では標準的である。E T O プロセスは、微生物及び孢子の死滅を保証するために高湿度、高温環境で行った。

【 0 1 5 6 】

I I I . ステントからの薬物の抽出

各薬物について、複数のステントを使用し、上記手順によって担持された薬物の純度及び安定性を評価した。ステントを、5 0 % エタノール、5 0 % 水の溶液 6 m L に浸し、2 0 分間超音波処理した。抽出溶液中の薬物の濃度及び分解物関連不純物の存在は、H P L C により分析した。

【 0 1 5 7 】

図 1 6 は、デキサメタゾンのみが担持されたステントのクロマトグラムと 1 対 1 の比でデキサメタゾンとゾタロリムスの双方が担持されたステントのクロマトグラムのオーバーレイを示している。図から分かるように、デキサメタゾンのみのコーティング中のデキサメタゾンは、E T O 滅菌環境で分解し、8 . 3、1 1 . 3、及び 2 1 . 8 分の少なくとも 3 本の不純物ピークを生じた。対照的に、この同じ高湿度環境において、ゾタロリムスとの組合せで担持されたデキサメタゾンは、分解しなかった。デキサメタゾンのみでコーティングされたステントで見られる不純物ピークは存在せず、クロマトグラム中にいかなる不純物ピークも認められなかった。

【 0 1 5 8 】

したがって、この図は、ゾタロリムスが、より親水性のデキサメタゾンの水和阻害剤として作用し、この阻害は、低親水性薬物ゾタロリムスの存在下でより親水性薬物デキサメタゾンを安定化する効果を有することを立証している。

【 0 1 5 9 】

(本発明の化合物の調製)

本発明の化合物及び実施形態のプロセスは、本発明の化合物を調製することができる方

10

20

30

40

50

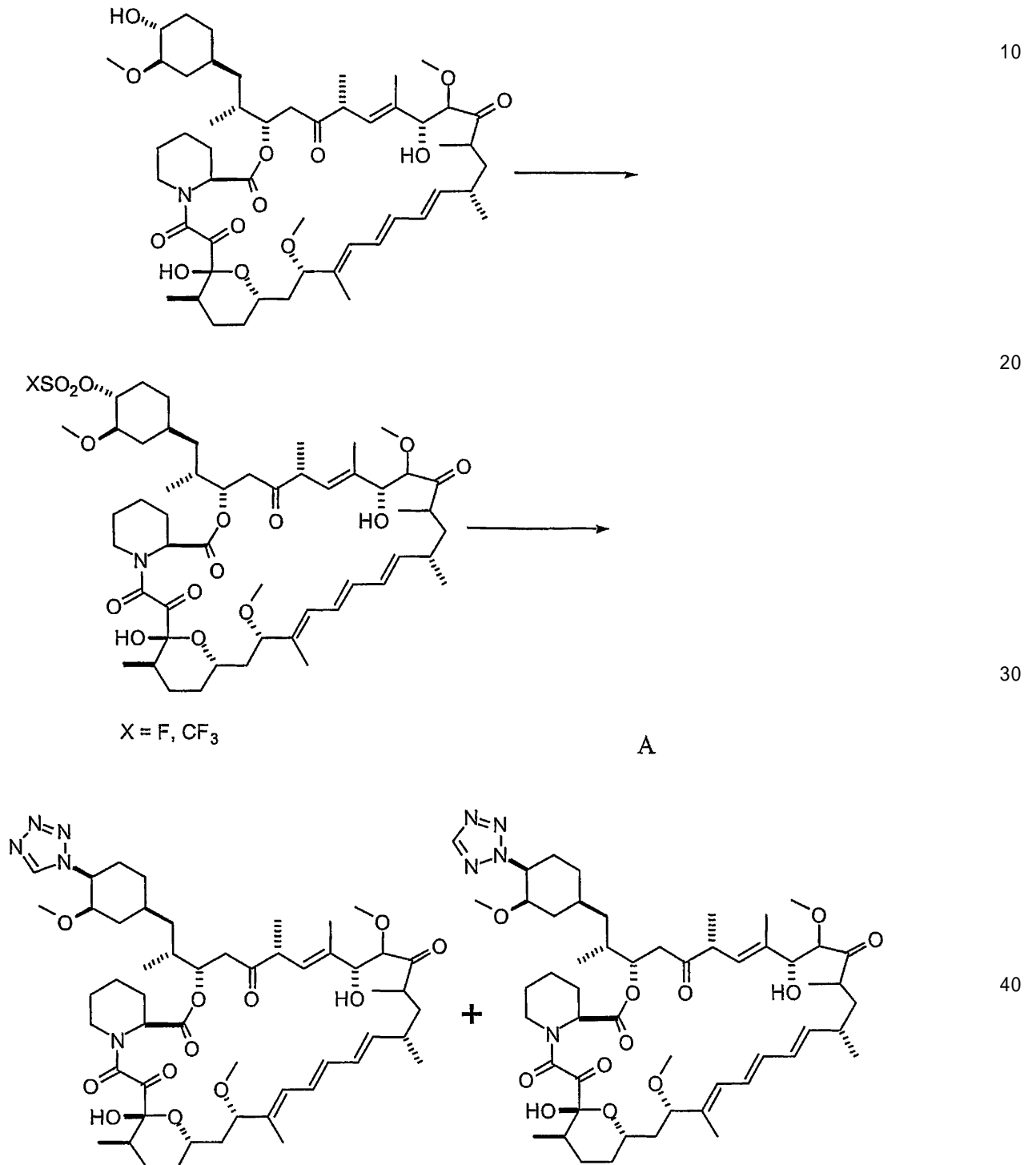
法を例示する下記の合成スキームとの関連でより良く理解されるであろう。

【0160】

本発明の化合物は様々な合成経路によって調製することができる。代表的手順をスキーム1に示す。

【化7】

スキーム1



【0161】

スキーム1に示すように、ラパマイシンのC-42ヒドロキシルのトリフルオロメタンスルホネート又はフルオロスルホネート脱離基への変換によってAが得られた。2,6-ルチジン又は、好ましくはジイソプロピルエチルアミンなどのヒンダード非求核性塩基の

存在下でのテトラゾールによる脱離基の置換によってエピマー B 及び C が得られ、それらをフラッシュカラムクロマトグラフィーにより分離及び精製した。

【 0 1 6 2 】

合成方法

本発明の化合物を調製することができる方法を例示するものであって、添付の特許請求の範囲において定義される本発明の範囲を限定することを意図していない下記の実施例を参照することにより、上記をより良く理解することができる。

【 0 1 6 3 】

実施例 1

4 2 - E p i - (テトラゾリル) - ラパマイシン (低極性異性体)

10

実施例 1 A

窒素雰囲気下で - 7 8 にて、ジクロロメタン (0 . 6 m L) 中のラパマイシン (1 0 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) の溶液を、2 , 6 - ルチジン (5 3 u L 、 0 . 4 6 m m o l 、 4 . 3 当量) 及び無水トリフルオロメタンスルホン酸 (3 7 u L 、 0 . 2 2 m m o l) で順次処理し、その後 1 5 分間攪拌し、室温まで温め、シリカゲル (6 m L) のパッドに通してジエチルエーテルで溶出した。トリフレートを含有する分画をプールし、濃縮すると、琥珀色の泡として指定化合物が得られた。

【 0 1 6 4 】

実施例 1 B

4 2 - E p i - (テトラゾリル) - ラパマイシン (低極性異性体)

20

酢酸イソプロピル (0 . 3 m L) 中の実施例 1 A の溶液をジイソプロピルエチルアミン (8 7 L 、 0 . 5 m m o l) 及び 1 H - テトラゾール (3 5 m g 、 0 . 5 m m o l) で順次処理し、その後 1 8 時間攪拌した。この混合物を、水 (1 0 m L) とエーテル (1 0 m L) の間で分配した。有機物を食塩水 (1 0 m L) で洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4) 。有機物を濃縮すると、粘着性の黄色固体が得られ、それを、ヘキサン (1 0 m L) 、ヘキサン : エーテル (4 : 1 (1 0 m L) 、 3 : 1 (1 0 m L) 、 2 : 1 (1 0 m L) 、 1 : 1 (1 0 m L)) 、エーテル (3 0 m L) 、ヘキサン : アセトン (1 : 1 (3 0 m L)) で溶出するシリカゲル (3 . 5 g 、 7 0 ~ 2 3 0 メッシュ) 上のクロマトグラフィーにより精製した。異性体のうちの 1 つを、エーテル分画中で集めた。

【 0 1 6 5 】

M S (E S I) m / e 9 6 6 (M) ⁺ ;

30

実施例 2

4 2 - E p i - (テトラゾリル) - ラパマイシン (高極性異性体)

実施例 2 A

4 2 - E p i - (テトラゾリル) - ラパマイシン (高極性異性体)

実施例 1 B におけるヘキサン : アセトン (1 : 1) 移動相を用いるクロマトグラフィーカラムから、よりゆっくりと移動するバンドを集めると、指定化合物が得られた。

M S (E S I) m / e 9 6 6 (M) ⁺ 。

【 0 1 6 6 】

生物学的活性の i n v i t r o アッセイ

40

本発明の化合物の免疫抑制活性を、ラパマイシン及び 2 つのラパマイシン類似体 : 4 0 - e p i - N - [2 ' - ピリドン] - ラパマイシン及び 4 0 - e p i - N - [4 ' - ピリドン] - ラパマイシンと比較した。活性は、T r a n s p l a n t a t i n P r o c e e d i n g s , X I X (5) : 3 6 ~ 3 9 、 S u p p l . 6 (1 9 8 7) で K i n o , T . らによって記載されているヒト混合リンパ球反応 (M L R) アッセイを用いて測定した。アッセイの結果は、表 1 に示すように、本発明の化合物がナノモル濃度で有効な免疫調節薬であることを立証している。

【 0 1 6 7 】

【表 5】

表 1

実施例	ヒトMLR IC ₅₀ ± S.E.M.(nM)
ラパマイシン	0.91 ± 0.36
2-ピリドン	12.39 ± 5.3
4-ピリドン	0.43 ± 0.20
実施例1	1.70 ± 0.48
実施例2	0.66 ± 0.19

10

【0168】

実施例1及び実施例2の薬物動態学的挙動を、カニクイザル（ $n = 1$ 群当たり3匹）における2.5 mg/kgの単回静脈内投与によって特徴付けた。各化合物は、20%エタノール：30%プロピレングリコール：2%クレモホルールEL：48%ブドウ糖が5%の水ビヒクル中の2.5 mg/mL溶液として調製した。1 mL/kgの静脈内投与量を、スローボラス（～1 - 2分）としてサルに伏在静脈に投与した。投与に先立って、並びに投与から0.1（IVのみ）、0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、9、12、24及び30時間後に、各動物の大腿動脈又は静脈から血液サンプルを採取した。EDTA保存したサンプルを十分に混合し、その後の分析のために抽出した。

20

【0169】

血液のアリコート（1.0 mL）を、内部標準を含有する水中の20%メタノール（0.5 mL）で溶血させた。溶血したサンプルを、酢酸エチルとヘキサンの混合物（1：1（v/v）、6.0 mL）で抽出した。有機層を、室温にて窒素流で蒸発乾固させた。サンプルを、メタノール：水（1：1、150 µL）中で再構成した。表題化合物（50 µL注入）を、紫外検出による逆相HPLCを用いて混入物から分離した。サンプルは、実行の間中、冷却（4℃）を保った。各研究からのすべてのサンプルを、HPLCで単一バッチとして分析した。

【0170】

30

実施例1、実施例2及び内部標準の曲線下面積（AUC）測定は、Sciex MacroQuant（商標）ソフトウェアを用いて決定した。校正曲線は、理論的濃度に対する比の最小二乗線形回帰を用い、添加した血液標準品のピーク面積比（親薬物/内部標準）から導いた。この方法は、標準曲線の範囲にわたって両化合物について線形であり（相関>0.99）、推定定量限界は0.1 ng/mLであった。最高血中濃度（C_{MAX}）及び最高血中濃度に達するまでの時間（T_{MAX}）は、観察された血液濃度 - 時間データから直接読み取った。血中濃度データを、CSTRIPを使用する多指数曲線適合（multi-exponential curve fitting）に供し、薬物動態学的パラメータの推定値を得た。推定パラメータを、NONLIN84を用いてさらに定義した。投与後0からt時間（最後の血中濃度測定可能な時点）までの血中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-t}）は、血液 - 時間プロファイルに関する線形台形則を用いて算出した。残余面積を無限まで外挿して、末期消失速度定数（ k_{el} ）で除した最終測定血中濃度（C_t）として決定し、AUC_{0-t}に加えて、曲線下総面積（AUC_{0-∞}）を出した。

40

【0171】

図1及び表2に示すように、実施例1と実施例2は共に、ラパマイシンと比較した場合、驚くほど実質的に短い末期消失半減期（ $t_{1/2}$ ）を有していた。したがって、本発明の化合物のみが、十分な有効性（表1）とより短い末期半減期（表2）の両方を提供する。

【0172】

【表 6】

表 2

化合物	AUC ng・hr/mL	t _{1/2} (時間)
ラパマイシン	6.87	16.7
2-ピリドン	2.55	2.8
4-ピリドン	5.59	13.3
実施例1	2.35	5.0
実施例2	2.38	6.9

10

【 0 1 7 3 】

本発明を、実施する上で考えられた特定の実施形態又は修正形態の様々な面から記述、開示、例示及び表示してきたが、本発明の範囲は、それらによって限定されることは意図されておらず、それらによって限定されると見なされるべきでもなく、本明細書の教示によって示唆され得るようなその他の修正形態又は実施形態は、特にそれらがここに添付されている特許請求の範囲の広さ及び範囲に含まれるため、特に留保されるものとする。

【図面の簡単な説明】

【 0 1 7 4 】

20

【図 1】図 1 は、本発明の実施形態による、例示的介入装置（ステント）の側面図である。

【図 2】図 2 は、本発明の実施形態による、本発明における使用に適した P C でコーティングされた（ホスホリルコリンでコーティングされた）ステントを示す正面側面図である。

【図 3】F I G . 3 A は、本発明の実施形態による、ポリマーのみでコーティングされたステントが留置された血管セグメントの断面図である。F I G . 3 B は、本発明の実施形態による、ポリマー + 薬物でコーティングされたステントが留置された血管セグメントの断面図である。

【図 4】図 4 は、本発明の実施形態による、混合物で有益薬剤及び水和阻害剤の層を有するステントストラットの断面図である。

30

【図 5】図 5 は、本発明の実施形態による、有益薬剤の第一の層及び水和阻害剤として作用する第二の有益薬剤の第二の層を有するステントストラットの断面図である。

【図 6】図 6 は、本発明の実施形態による、有益薬剤と水和阻害剤の混合物が担持されているポリマー材料の基層を有するステントストラットの断面図である。

【図 7】図 7 は、本発明の実施形態による、有益薬剤が担持されているポリマー材料の基層及び水和阻害剤として作用する第二の有益薬剤の第二の層を有するステントストラットの断面図である。

【図 8】図 8 は、本発明の実施形態による、第二の有益薬剤 / 水和阻害剤の層が交互にある第一の有益薬剤の層を有するステントストラットの断面図である。

40

【図 9 A】図 9 A は、本発明の実施形態による、薬物を担持したクーポンの上面図である。

【図 9 B】図 9 B は、本発明の実施形態による、薬物を担持したクーポンの側面図である。

【図 1 0】図 1 0 は、本発明の実施形態による、有益薬剤フェノフィブラート及び水和阻害剤ゾタロリムス（A B T - 5 7 8）の 6 時間溶出プロファイルを示すグラフである。

【図 1 1】図 1 1 は、本発明の実施形態による、水和阻害剤ゾタロリムスの存在下での有益薬剤 A B T - 6 2 7（アトラセンタン）の 6 時間溶出プロファイルを示すグラフである。

【図 1 2】図 1 2 は、本発明の実施形態による、水和阻害剤ゾタロリムスの存在下での有

50

益薬剤ジピリダモールの6時間溶出プロファイルを示すグラフである。

【図13】図13は、本発明の実施形態による、水和阻害剤ゾタロリムスの存在下での有益薬剤デキサメタゾンの6時間溶出プロファイルを示すグラフである。

【図14】図14は、本発明の実施形態による、PCでコーティングされたステント上の水和阻害剤ゾタロリムスの存在下での有益薬剤デキサメタゾンの6時間溶出プロファイルを示すグラフである。

【図15】図15は、本発明の実施形態による、異なるゾタロリムス対デキサメタゾン比における水和阻害剤ゾタロリムスの存在下での有益薬剤デキサメタゾンの加速溶出プロファイルを示すグラフである。

【図16】図16は、本発明の実施形態による、デキサメタゾンのみが担持されたステントからのクロマトグラム及び1対1の比でデキサメタゾンとゾタロリムスの双方が担持されたステントからのクロマトグラムのオーバーレイを示す。

【図17】図17は、本発明の実施形態による、サルに投与されたテトラゾール含有ラパマイシン類似体の血中濃度 \pm SEM ($n=3$)を示す。

【図18】図18は、本発明の実施形態による、本発明における使用に適したステントを示す正面側面図である。

【図19】FIG. 19Aは、本発明の実施形態による、ポリマーのみでコーティングされたステントが留置された血管セグメントの断面図である。FIG. 19Bは、本発明の実施形態による、ポリマー+薬物でコーティングされたステントが留置された血管セグメントの断面図である。

【図20】図20は、本発明の実施形態による、薬物溶出装置で利用される様々な薬物の分配係数及び溶解度を図示するグラフである。

【図21】図21は、本発明の実施形態による、薬物溶出装置で利用される様々な薬物の移動係数を図示するグラフである。

【図22】図22は、本発明の実施形態による、28日にわたるウサギ組織における薬物濃度(ZoMaxx(商標)ステント対Cyper(登録商標)ステント)の量を図示するグラフである。

【図23】図23は、本発明の実施形態による、28日にわたるウサギ血液における薬物濃度(ZoMaxx(商標)ステント対Cyper(登録商標)ステント)の量を図示するグラフである。

【図24】図24は、本発明の実施形態による、様々な薬物化合物のLogP値を図示するグラフである。

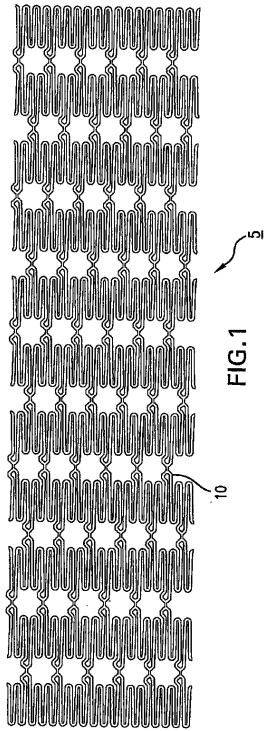
【図25】図25は、本発明の実施形態による、ゾタロリムスを利用するブタで行われた実験の結果を図示するグラフであり、グラフは、ゾタロリムスの血液、肝臓、腎臓、動脈及び心筋濃度を示す。

10

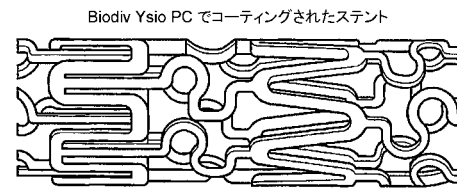
20

30

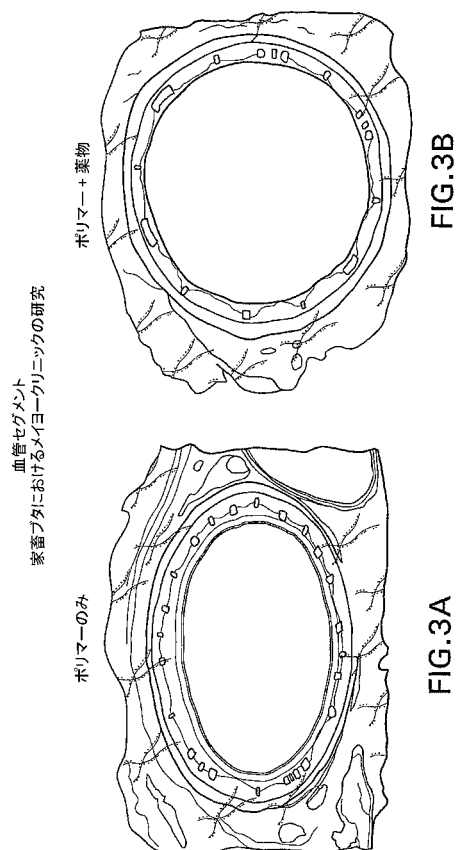
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【図 4】

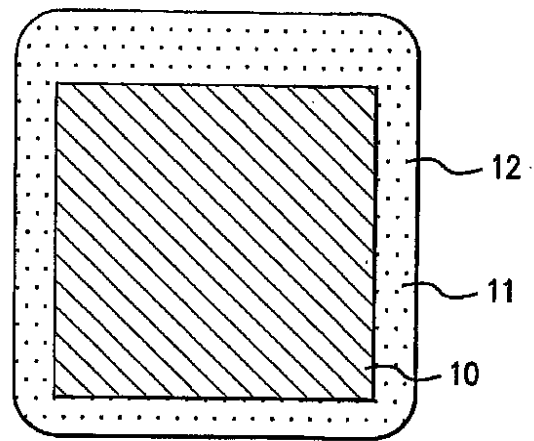


FIG. 4

【図 5】

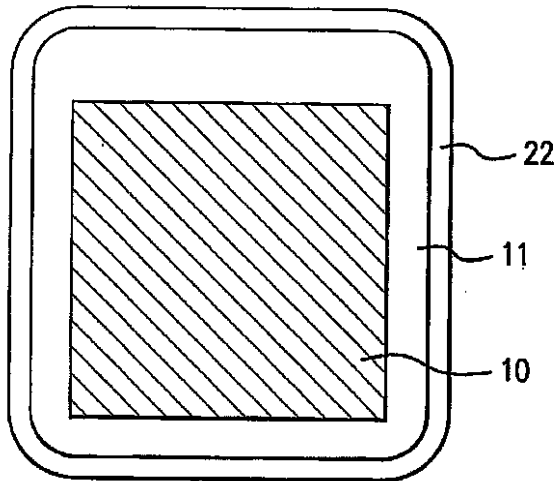


FIG. 5

【図 6】

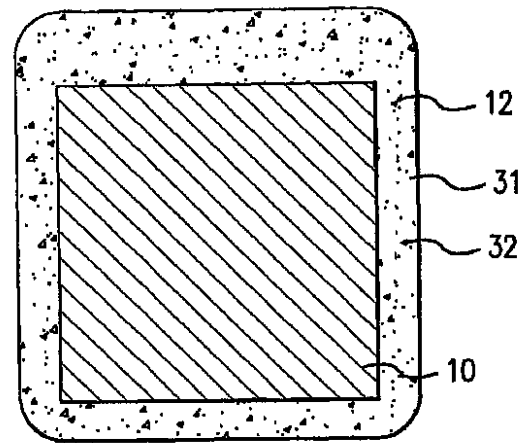


FIG. 6

【図 7】

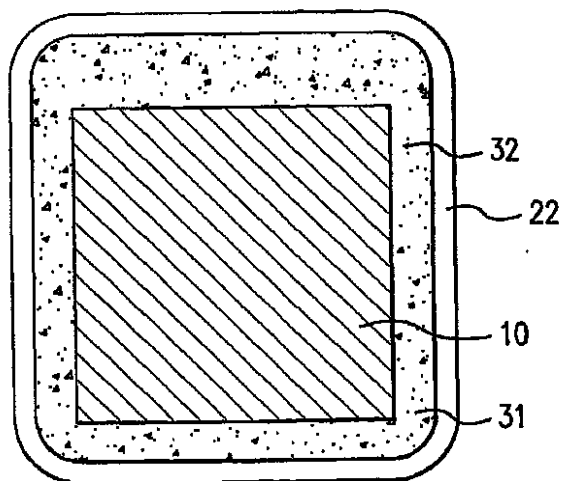


FIG. 7

【図 8】

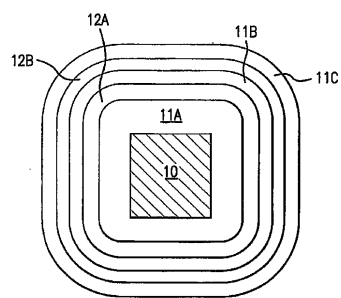


FIG. 8

【図 9 A】

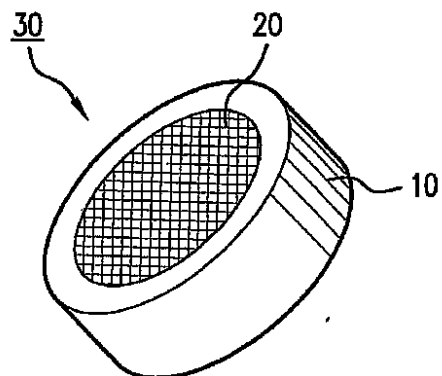
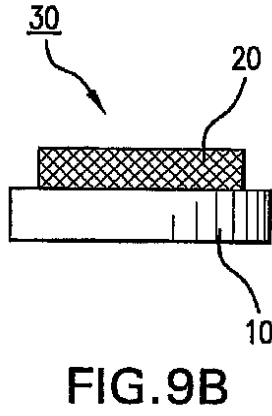
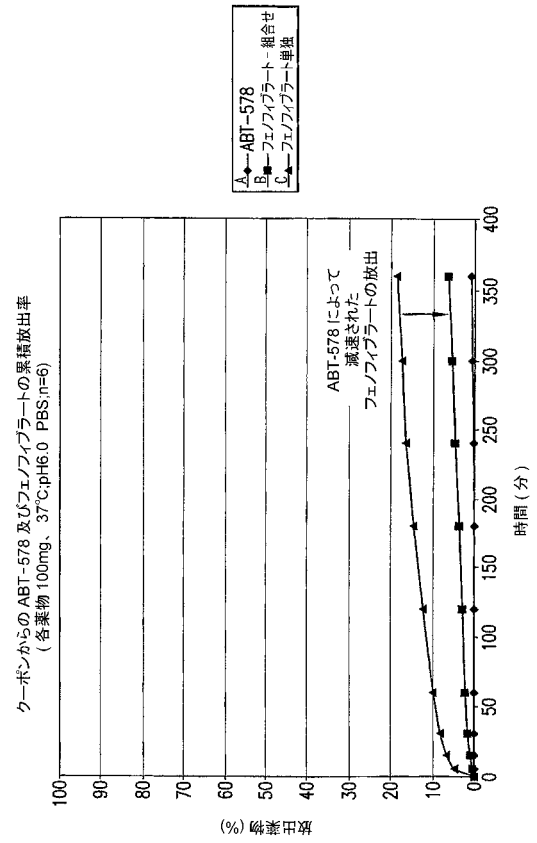


FIG. 9A

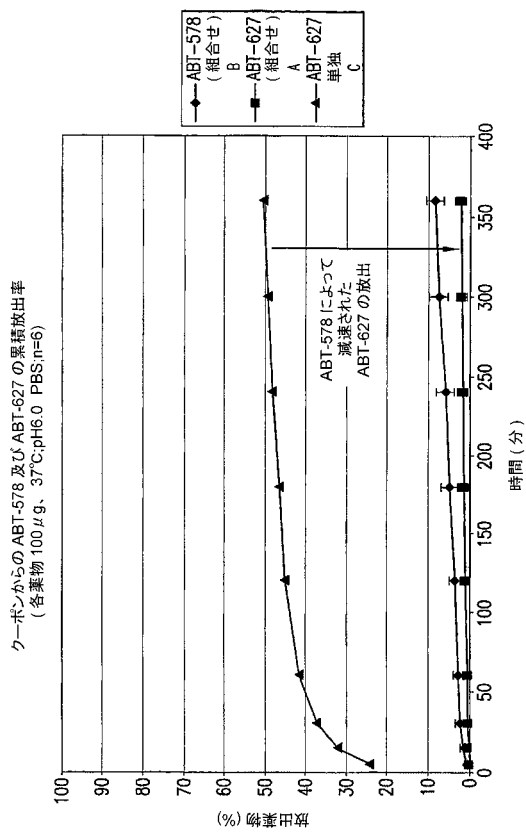
【図 9 B】



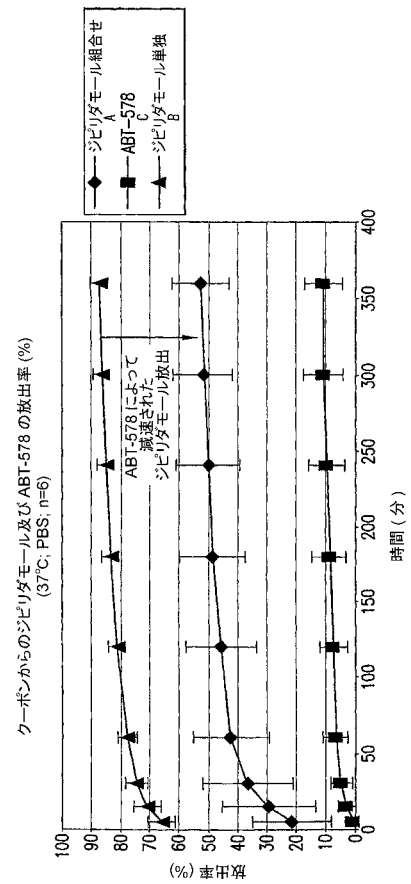
【図 10】



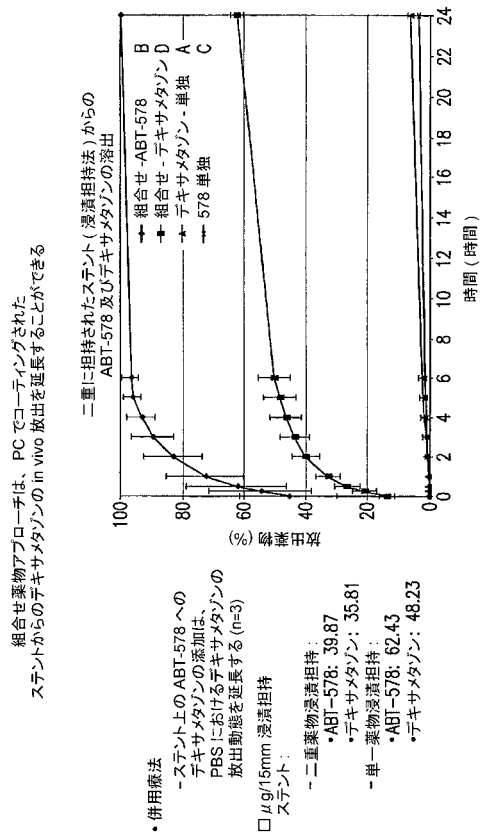
【図 11】



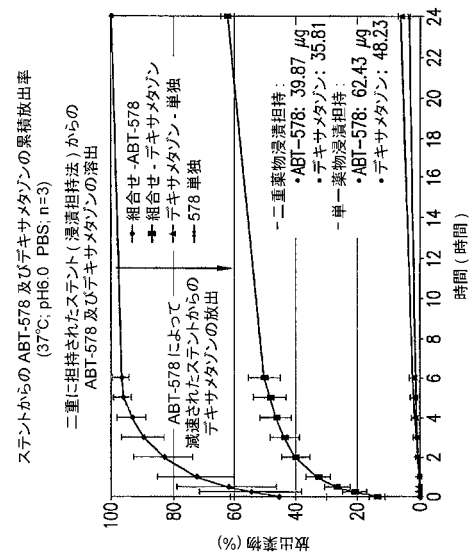
【図 12】



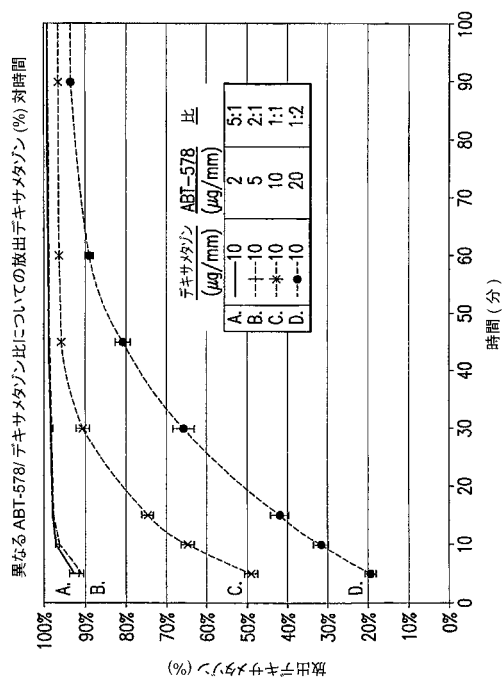
【図 13】



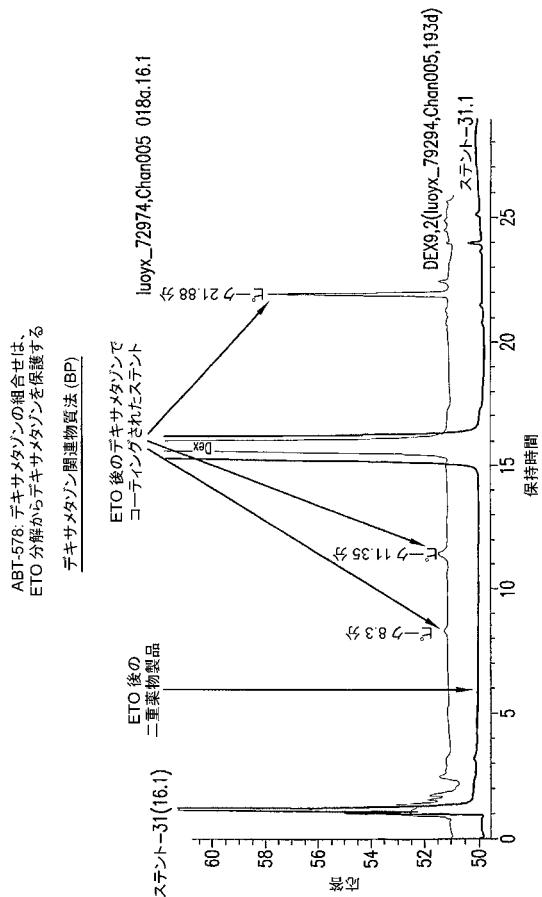
【図 14】



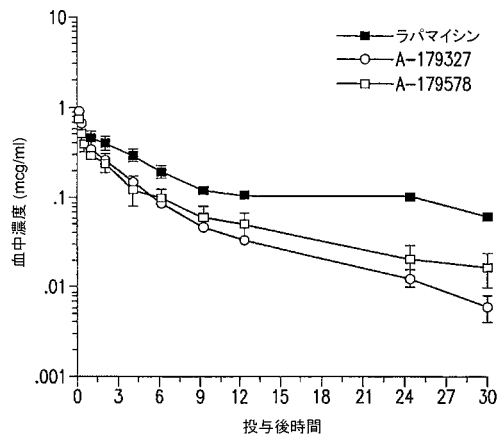
【図 15】



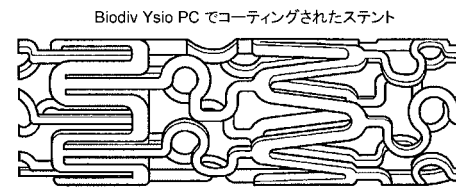
【図 16】



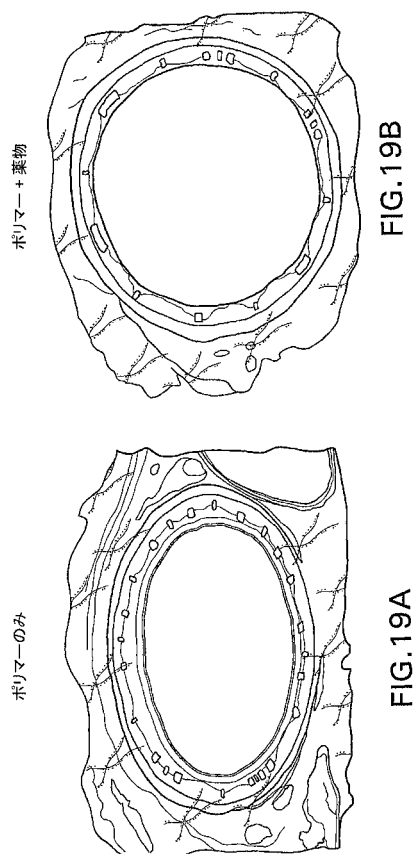
【図 17】



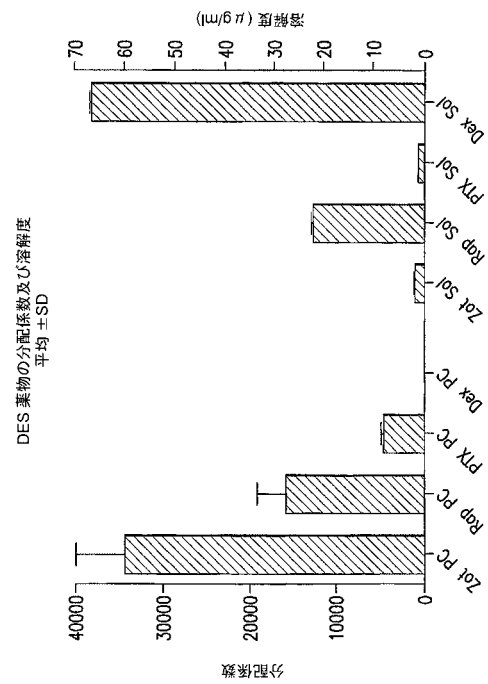
【図 18】



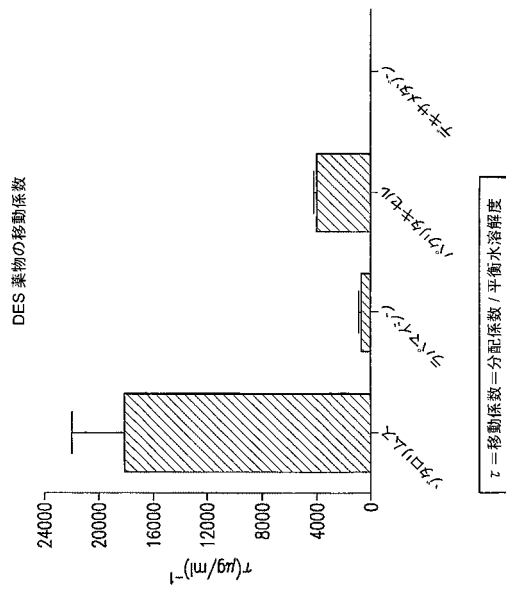
【図 19】



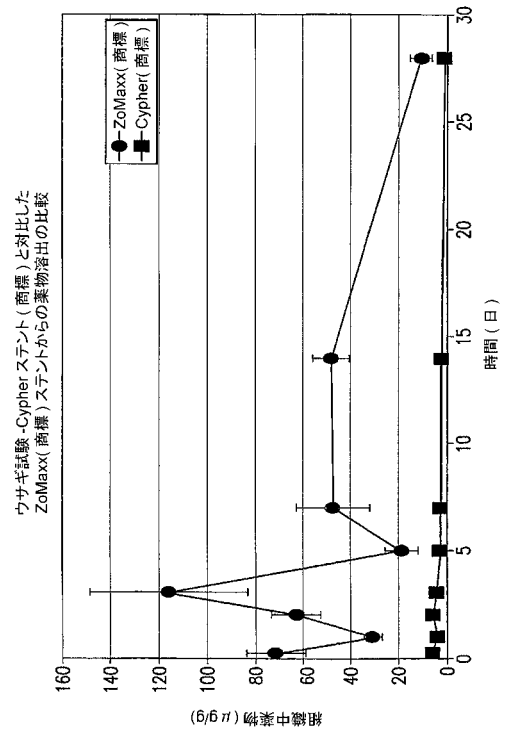
【図 20】



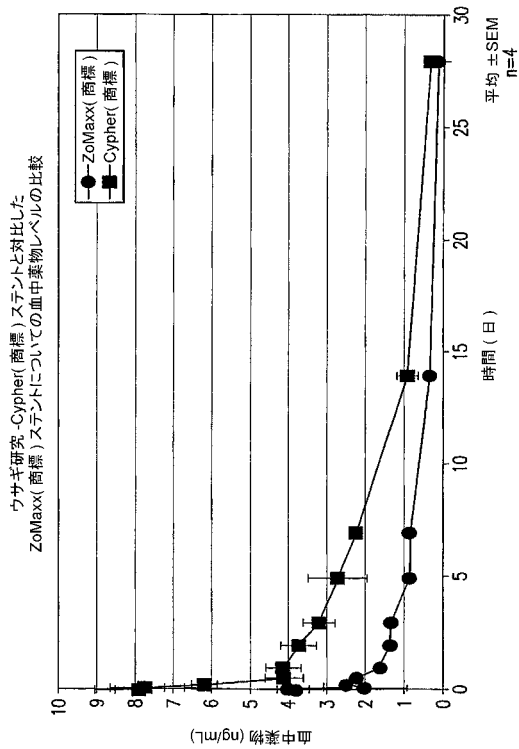
【図 2 1】



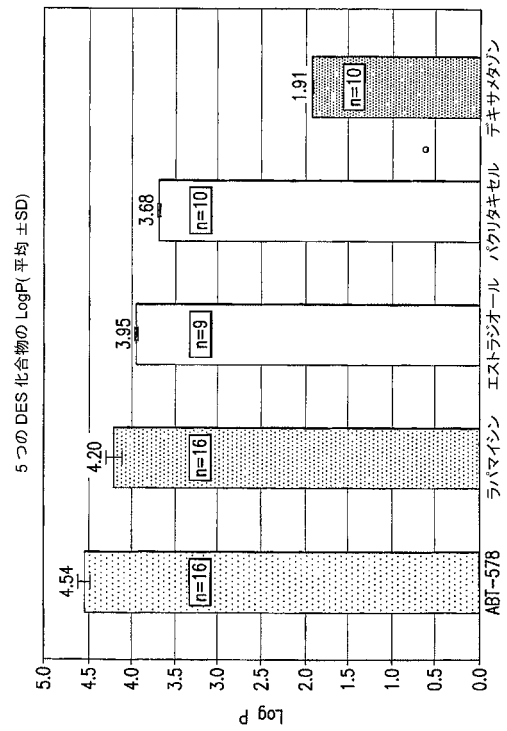
【図 2 2】



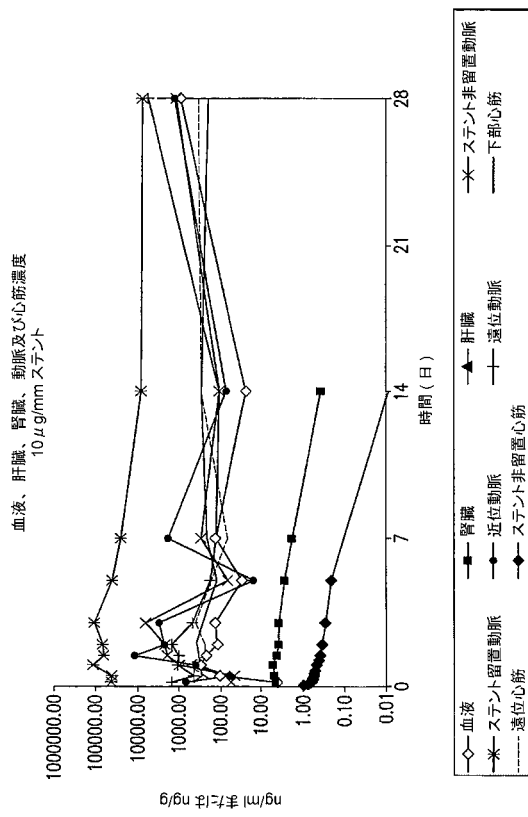
【図 2 3】



【図 2 4】



【図 25】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 M 29/02 (2006.01) A 6 1 K 45/00
 A 6 1 M 29/02

(72)発明者 クロマック, キース, アール.
 アメリカ合衆国, イリノイ州, ガーニー, ウェスト バンビューリー ドライブ 1 8 0 6 6
 (72)発明者 トナー, ジョン, エル.
 アメリカ合衆国, イリノイ州, リヴァティーヴィル, フェア ウェイ 8 1 7
 (72)発明者 バーク, サンドラ, イー.
 アメリカ合衆国, イリノイ州, リヴァティーヴィル, リージェンシー レーン 1 0 2 5
 (72)発明者 クラスーラ, リチャード, ダブリュー.
 アメリカ合衆国, イリノイ州, リヴァティーヴィル, ウェルリントン 1 0 0 5
 (72)発明者 シュワルツ, ルイス, ビー.
 アメリカ合衆国, イリノイ州, レイク フォレスト, オークデール 3 4 0

審査官 森井 隆信

(56)参考文献 国際公開第2004/022124(WO, A1)
 国際公開第2003/022324(WO, A1)
 国際公開第2003/022807(WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 6
 A 6 1 L 2 9 / 0 0
 A 6 1 L 3 1 / 0 0
 CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS(STN)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)