



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 04 630 T2 2004.06.17**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 143 968 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 04 630.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/00832**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 902 404.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/41687**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.01.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **20.07.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **20.08.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.06.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/337**
A61P 9/10, A61P 35/00

(30) Unionspriorität:

115609 P	12.01.1999	US
335442	17.06.1999	US

(73) Patentinhaber:

Quanam Medical Corp., Santa Clara, Calif., US

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**ALVARADO, Angelica, Santa Clara, US; EURY,
Robert, Cupertino, US; POMERANTSEVA, Irina D.,
Wakefield, US; FROIX, Michael, Mountain View, US**

(54) Bezeichnung: **ARZNEIMITTEL UND VERFAHREN ZUR VERABREICHUNG VON WASSERUNLÖSLICHEN PACLI-TAXELDERIVATEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Verabreichung von wasserunlöslichen Paclitaxelderivaten und diese Zusammensetzung zur Behandlung von Restenose.

[0002] Paclitaxel ist ein anti-Mikrotubuli-Wirkstoff, der aus den Nadeln und der Rinde der pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia*, gewonnen wird und umfangreich auf seine Verwendung als ein anti-neoplastischer Wirkstoff zur Behandlung von Krebserkrankungen, besonders von Eierstocks- und Brustkrebs, untersucht worden ist. Vor einiger Zeit wurden die anti-angiogenetischen Eigenschaften von Paclitaxel und seine Nutzbarkeit bei der Behandlung von Zuständen bekannt, wie sie durch Gefäßwachstum, etwa bei Tumoren, Artherosklerose und Restenose auftreten (Kinsella, US-Patent Nr. 5,616,608; Kunz, US-Patent Nr. 5,733,925; Hunter, US-Patent Nr. 5,716,981).

[0003] Eine der Schwierigkeiten bei der Entwicklung des Medikaments für die klinische Anwendung ist seine extrem geringe Löslichkeit in Wasser. Darüber hinaus fehlen der Verbindung funktionelle Gruppen, die Salzbildung ermöglichen würden. Es sind daher zahlreiche Derivate und Analoga von Paclitaxel mit einer verbesserten Wasserlöslichkeit beschrieben worden (Haugwitz, US-Patent Nr. 5,157,049; WO 97/33552; Mathew, J. Med. Chem. 35(1):145 (1992)). Ein an mehreren Positionen, einschließlich der von C-2, C-7, C-10, C-2' und C-3', derivatisiertes Paclitaxel ist beschrieben worden (Grover et al., Biochemistry 34,(12):3927, (1995); Mathew, J. Med. Chem. 35(1):145, (1992); Sengupta et al., Biochemistry 36 (17):5179. (1997)). Während Derivate mit verbesserter Wasserlöslichkeit ohne Schwierigkeiten hergestellt werden können, ist die biologische Aktivität und Stabilität der Derivate weniger sicher.

[0004] Ein anderer Ansatz zur Überwindung der geringen Wasserlöslichkeit von Paclitaxel war die Formulierung des Wirkstoffes in Liposomen (Balasubramanian et al., Biochemistry 33(30):8941, (1994); Sharma et al., Melanoma Res. 8(3):240, (1998); Sharma et al., Pharm. Res. 11(6):889, (1994)).

[0005] Ein anderer Ansatz beruhte darauf, den Wirkstoff in ein im Körper abbaubares Implantat zur örtlichen Freisetzung zu formulieren, wie etwa an der Stelle einer Tumoresektion (Park et al., J. Controlled Release 52 (1-2):179, (1998)). Zum Beispiel beschreibt das US-Patent Nr. 5,733,925 von Kunz eine Dosierungsart für einen Wirkstoff zur Hemmung der Proliferation von unwillkürlicher Muskulatur, bei der die Dosierungsart eine Polymermatrix sein kann, in die das therapeutische Agens eingelagert ist. Wenn das Agens in der Polymermatrix löslich ist, kann es durch Diffusion durch die Matrix hindurch und in das umgebende Gewebe freigesetzt werden. Wenn das Agens, wie Paclitaxel, in der Polymermatrix nicht löslich ist, wird die Dosierungsart aus einer abbaubaren Polymermatrix hergestellt, die das Agens mit dem Abbau der Matrix freisetzt.

[0006] Das US-Patent Nr. 5,716,981 von Hunter beschreibt einen anderen Ansatz zur Formulierung des kaum wasserlöslichen Paclitaxel in einem polymerisierten Trägerstoff zur Verwendung in vivo. Die Verbindung wird mit einer Kohlehydrat-, Protein- oder Peptidmatrix verbunden, und die Matrix wird mit dem polymerisierten Trägerstoff verbunden. Auf diese Weise wird der kaum lösliche Wirkstoff zur Formulierung in den polymerisierten Trägerstoff mit einer hydrophilen Hülle überzogen oder umgeben.

[0007] WO 97/45105 offenbart Paclitaxelderivate, die zur Behandlung von Restenose in ein Polymermaterial eingeschlossen werden können. Das Dokument betrifft jedoch nicht Paclitaxelderivate mit einer Wasserlöslichkeit, die geringer ist als die von Paclitaxel.

[0008] Zusammenfassend ist das Bestreben im Fachgebiet, ein wasserlösliches Derivat oder Analog von Paclitaxel und von anderen Verbindungen zur Erleichterung der Formulierung und Verabreichung herzustellen. In dem Fachgebiet ist der Wert von kaum wasserlöslichen Paclitaxelderivaten zur in vivo Therapie bisher nicht erkannt worden.

[0009] In einem Anspruch umschließt die Erfindung eine Verbindung zur Verabreichung eines Paclitaxelderivates, das aus einem Paclitaxelderivat mit einer geringeren Wasserlöslichkeit als Paclitaxel und einem Polymermaterial besteht, das das Paclitaxelderivat enthält, wobei das Polymermaterial in einer Form vorliegt, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Beschichtung, einer Hülse, einer Hülle oder einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung.

[0010] In einer Ausführungsform ist das Paclitaxelderivat eine Verbindung, die an den Positionen 2', 10 oder 7 von Taxol derivatisiert ist. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Paclitaxelderivat 7-Hexanoyltaxol.

[0011] In einer anderen Ausführungsform bildet die medizinische Vorrichtung einen Stent, der zur Platzierung in einem Zielhohlraum geeignet ist, und beispielhafte polymerisierte Materialien sind Acrylat-, Methacrylat- und Polyalkylenoxid-Polymere.

[0012] In einer anderen Ausführungsform ist das Paclitaxelderivat in Partikelform in das polymerisierte Material eingelagert.

[0013] In einem anderen Aspekt umschließt die Erfindung eine Zusammensetzung, wie vorstehend beschrieben, zur Behandlung von Restenose.

[0014] Hierin beschrieben sind Polymerverbindungen zur Verabreichung eines Paclitaxelderivates mit geringer Löslichkeit. Eine beispielhafte Verbindung ist zusammengesetzt aus einem Acrylat-Monomer mit mehr als etwa 40 Gewichtsprozent und einem Polyalkylenoxid-Monomer mit etwa 2–40 Gewichtsprozent und einem Pa-

clitaxelderivat, das eine geringere Wasserlöslichkeit als Paclitaxel aufweist. Wenn die Monomere polymerisieren, bilden sie ein Polymer, in das das Paclitaxelderivat eingelagert werden kann, wie nachstehend genauer beschrieben wird. Die Polymerzusammensetzung umschließt darüber hinaus in einigen Ausführungsformen zwischen 3–30 Gewichtsprozent eines Methacrylats.

[0015] In einer anderen Ausführungsform ist das Acrylat-Monomer Butylacrylat. In einer noch weiteren Ausführungsform ist das Polyalkylenoxid-Monomer ein Polyethylenoxid, wie etwa Polyethylenoxid-monomethylether-monomethacrylat oder Polyethylenglycol-monomethacrylat.

[0016] Die Polymerzusammensetzung umschließt darüber hinaus in einer weiteren Ausführungsform zwischen 2–15 Gewichtsprozent eines organischen Lösungsmittels, das mit den Monomeren mischbar ist.

[0017] Die beschriebenen Polymerzusammensetzungen sind geeignet, innerhalb eines Stents zum Einsatz in einen Ziel-Hohlraum hergestellt zu werden.

[0018] In einem weiteren Anspruch der Erfindung wird die Verwendung der vorstehenden Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Restenosis beschrieben. Dies beinhaltet die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die aus einem Paclitaxelderivat mit einer geringeren Wasserlöslichkeit als der von Paclitaxel besteht, wobei das Paclitaxelderivat in ein Polymermaterial eingelagert ist. Die Zusammensetzung eignet sich zur Verabreichung an bedürftige Patienten.

[0019] Diese und andere Aspekte und Eigenschaften der Erfindung werden deutlicher, wenn die nachstehende genaue Beschreibung der Erfindung zusammen mit den begleitenden Abbildungen gelesen wird.

[0020] **Fig. 1A** stellt die Struktur von Paclitaxel dar, wobei die Positionen der Kohlenstoffe 2', 7 und 10 gekennzeichnet sind.

[0021] **Fig. 1B** stellt die Struktur eines Paclitaxelderivates dar, das durch Ersetzen der Hydroxylgruppe des Kohlenstoffs an Position 7 durch einen Ester gebildet wurde.

[0022] **Fig. 2** ist die Darstellung einer HPLC-Analyse, der die relativen Wasserlöslichkeiten von Paclitaxel und 7-Hexanoyltaxol zeigt;

[0023] **Fig. 3A–3C** zeigen einen Stütz-Stent (**3A**), der geeignet ist, eine Polymerhülle zu tragen (**Fig. 3B**) oder Mitglieder der Polymergruppe (**Fig. 3C**), die ein wasserunlösliches Paclitaxelderivat oder eine andere Verbindung beinhalten.

[0024] **Fig. 4A–4C** illustrieren eine andere Ausführungsform eines Stütz-Stents in seiner schmalen, nicht erweiterten Form (**Fig. 4A**) und in seiner erweiterten Form mit größerem Durchmesser (**Fig. 4B**), der geeignet ist, Polymergruppen aufzunehmen, die an den steifen Zonen des Stütz-Stents positioniert sind (**Fig. 4C**); und

[0025] **Fig. 5A–5C** zeigen noch eine andere Ausführungsform eines Stütz-Stents in seiner schmalen, nicht erweiterten Form (**Fig. 5A**) und in seiner erweiterten Form mit größerem Durchmesser (**Fig. 5B**), der geeignet ist, Polymergruppen an den steifen Zonen des Stütz-Stents aufzunehmen (**Fig. 5C**).

I. Definitionen

[0026] Der hierin verwendete Ausdruck "Acrylat-Monomer" bezeichnet ein Monomer, das in der Lage ist, ein Polymer aus Acrylsäure oder deren Estern mit einer $-(CH_2-CH(OOOR))_n$ -Struktur zu bilden. Die R-Gruppe ist typischerweise eine Gruppe, die zwischen 1–50 Kohlenstoffatome hat, mehr bevorzugt zwischen 1–20 Kohlenstoffatome.

[0027] "Acrylat" oder "Acrylat-Polymer" bezeichnet ein Polymer, gewöhnlich ein Copolymer, das aus einem Acrylat-Monomer hergestellt wurde.

[0028] Der hierin verwendete Ausdruck "Methacrylat-Monomer" bezeichnet ein Monomer zur Bildung eines Polymers aus Methacrylsäure oder ihren Estern mit einer $-(CH_2-C(CH_3)(OOOR))_n$ -Struktur. Die R-Gruppe ist typischerweise eine Gruppe, die zwischen 1–50 Kohlenstoffatome hat, mehr bevorzugt zwischen 1–20 Kohlenstoffatome.

[0029] "Methacrylat" oder "Methacrylat-Polymer" bezeichnet ein Polymer, gewöhnlich ein Copolymer, das aus einem Methacrylat-Monomer hergestellt wurde.

[0030] "Polyalkylenoxid" bezeichnet ein Polymer mit der allgemeinen Struktur $R^1(OCH_2(CHR^2OCHR^3)CH_2O)_nR^4$, wobei die R^2 und R^3 H oder ein C1-C10-Alkan sein können, und die Endgruppen R^1 und R^4 können ein H oder jede andere geeignete Endeinheit, wie etwa CH_3 sein, um eine Methoxygruppe oder verschiedene Ester zu bilden. Beispielhafte Polyalkylenoxide beinhalten Polyethylenoxid (Polyethylenglycol), Polyethylenoxid-monomethylether-monomethacrylat, Polypropylenglycol.

[0031] Der hierin verwendete Ausdruck "Polymer" bezeichnet Homopolymere und Copolymere, einschließlich zufälliger, wechselnder und Block-Copolymere.

II. Paclitaxelderivate

[0032] In einem Aspekt umschließt die Erfindung eine Zusammensetzung zur Verabreichung eines Paclitaxelderivates, das schlecht wasserlöslich ist, wie nachstehend erörtert wird. Paclitaxel (Taxol®) ist ein anti-Mi-

krotubuli Agens, das aus den Nadeln und der Rinde der pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia*, gewonnen wird. Die Struktur dieses Wirkstoffes wird in **Fig. 1A** gezeigt, und die Referenzziffern 2', 7 und 10 in der Abbildung bezeichnen einige der Kohlenstoffpositionen im Taxanring, von denen bekannt ist, dass sie sich zur Derivatisierung oder Veränderung eignen (vgl. zum Beispiel US-Patente Nr. 5,412,116; 5,629,433; 5,283,253; 5,294,637).

[0033] **Fig. 1B** stellt die Struktur eines Beispiels eines Paclitaxelderivates dar, das für den Einsatz in der vorliegenden Erfindung geeignet ist. Wie man sieht, ist die Verbindung in **Fig. 1B** an der Kohlenstoffposition 7 durch das Ersetzen einer Hydroxylgruppe durch einen Hexanoylester verändert.

[0034] Entsprechend einer wichtigen Eigenschaft der Erfindung ist das Paclitaxederivat, das in der Erfindung eingesetzt wird, wie etwa das 7-Hexanoyltaxol aus **Fig. 1B**, weniger wasserlöslich als Paclitaxel (**Fig. 1A**). Die Wasserlöslichkeit von 7-Hexanoyltaxol im Vergleich zu Paclitaxel wurde mit einer HPLC-Analyse unter Verwendung einer Umkehrphasen-Säule bestimmt, und Abbildungen der HPLC-Aufzeichnungen sind in **Fig. 2** dargestellt. Die verwendete Säule bestand aus Silicagel, wobei die funktionellen hydrophilen Si-OH-Gruppen in funktionelle hydrophobe Diphenylmethyl-Gruppen gewandelt wurden. Die mobile Phase bestand aus Acetonitril/Wasser. Bei dieser Säule wird ein hydrophiles oder wasserlösliches Testmaterial überwiegend in der wässrigen mobilen Phase zurück gehalten, wodurch die wasserlöslichen Bestandteile früher als die hydrophoben oder wasserunlöslichen Bestandteile aus der Säule eluiert werden. Wie in **Fig. 2** zu sehen, hat Paclitaxel (ausgezogene Linie) eine Retentionszeit von 18,5 Minuten. Das 7-Hexanoyltaxol (unterbrochene Linie) hat eine Retentionszeit von 30,9 Minuten. Die längere Retentionszeit des 7-Hexanoyltaxol, d. h. der hydrophobe Wechsel, zeigt an, dass das Derivat weniger wasserlöslich als Paclitaxel ist.

[0035] Dass das 7-Hexanoyltaxol weniger wasserlöslich als Paclitaxel ist, stimmt mit der Tatsache überein, dass ein Ester weniger wasserlöslich ist als seine einzelnen Komponenten. Zum Beispiel ist Ethylacetat ein Ester aus Ethanol und Essigsäure, die beide wasserlöslich sind, der Ethylacetat-Ester aus den beiden Stoffen ist jedoch nicht wasserlöslich. Auf ähnliche Weise trägt 7-Hexanoyltaxol einen Hexanoyl-Ester am Kohlenstoff an Position 7. Allgemeiner betrachtet die Erfindung Ester an Position 7, jeglicher Länge, vorausgesetzt, dass das Derivat weniger wasserlöslich als Paclitaxel ist.

[0036] Unter Verwendung solcher Vorgaben können Fachleute eine Reihe von Derivaten von Paclitaxel in Betracht ziehen, von denen anzunehmen ist, dass sie weniger wasserlöslich als Paclitaxel sind. Die Erfindung betrachtet den Nutzen solcher Derivate. Solche Derivate können von Fachleuten leicht hergestellt werden.

[0037] In Studien, die zur Unterstützung dieser Erfindung durchgeführt wurden, wurde die in vitro Zytotoxizität von 7-Hexanoyltaxol mit Paclitaxel verglichen. Wie in Beispiel 1 beschrieben, wurden die LC_{50} -Werte, die die Konzentration des Wirkstoffes kennzeichnen, bei der 50 der Zellen absterben, für fünf Zelllinien bestimmt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Zelltyp /Linie	7-Hexanoyltaxol LC_{50} (μM)	Paclitaxel LC_{50} (μM)
Darmkrebs/HT 29	30	30
Melanom/M14	1,1	100
Melanom/SK-MEL-2	>100	100
Lungenkrebs nicht kleiner Zellen /NCI H226	>100	70
Ovariarkrebs/OVCAR-5	50	>100

[0038] Wie aus Tabelle 1 zu ersehen, wirkte das 7-Hexanoyltaxol stärker zytotoxisch auf Melanom/M14-Zellen und Ovariarkrebs/OVCAR-5-Zellen. 7-Hexanoyltaxol und Paclitaxel hatten für Darmkrebs/HT 29-Zellen gleiche Toxizitäten. Paclitaxel wirkte stärker zytotoxisch auf Melanom/SK-MEL-2-Zellen und auf die Zellen der Lungenkrebserkrankung der nicht kleinen Zellen ("non-small cell lung cancer").

III. Dosierungsarten für die unlöslichen Derivate

[0039] Die wasserunlöslichen Paclitaxelderivate der Erfindung werden hinsichtlich ihrer Verwendung in verschiedenen Dosierungsarten zur Abgabe und Behandlung von Zuständen betrachtet, die durch eine unerwünschte Zellproliferation gekennzeichnet sind. Besonders Atherosklerose und Restenose sind zwei Zustände, die durch abnorme Zellproliferation gekennzeichnet sind und die, in bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung, durch Verwendung der wasserunlöslichen Derivate der Erfindung behandelt werden. Atherosklero-

se ist eine Form chronischer Verletzung der Gefäße, bei der sich einige der normalen unwillkürlichen Muskelzellen in der Arterienwand verändern und "krebsartiges" Verhalten entwickeln. Die Zellen werden abnorm proliferativ, durchbrechen die innere Gefäßbegrenzung und breiten sich aus, wodurch sie den Blutfluss blockieren und das Gefäß durch Bildung von Blutgerinnseln anfällig für einen vollständigen Verschluss machen.

[0040] Restenose ist das Wiederauftreten von Stenose oder Arterienverschluss nach korrekativer Operation und ist auch als eine Form der beschleunigten Atherosklerose bezeichnet worden. Restenose geht auf eine komplexe Reihe von fibroproliferativen Reaktionen als Antwort auf Verletzung des Gefäßes zurück und ist durch Proliferation, Wanderung und Akkumulation in der neuen Intima gekennzeichnet.

[0041] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird eine Dosierungsart mit verzögerter Freisetzung eingesetzt, um Restenose zu behandeln. Restenose tritt nach Bypass-Operation der Koronararterie, Artherectomie, Laserablation, Herztransplantation und besonders nach koronarer Ballon-Angioplastie und endovaskularem Stent auf. Im Allgemeinen entwickeln ein Drittel der Patienten, bei denen eines dieser Verfahren angewandt wird, Restenose innerhalb von 6 Monaten. Demzufolge wird eine therapeutische Dosierungsart betrachtet, die dazu bestimmt ist, ein wasserunlösliches Paclitaxelderivat über einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten, bevorzugt für etwa 4 Monate und mehr bevorzugt über etwa 6 Monate freizusetzen.

[0042] Einige therapeutische Dosierungsarten, die eine solche verzögerte Freisetzung ermöglichen, werden nachstehend beispielhaft beschrieben.

A. Implantierbare medizinische Gegenstände

[0043] Die wasserunlöslichen Paclitaxelderivate sind für den Einsatz als Überzug auf implantierten medizinischen Gegenständen wie etwa Tuben, Shunts, Kathetern, künstlichen Implantaten, Nägeln, elektrischen Implantaten wie etwa Schrittmachern und besonders für arterielle oder venöse Stents gedacht, die nachstehend genau beschrieben werden. An diese Gegenstände kann das Derivat durch eine implantierbare medizinische Vorrichtung gebunden, oder es kann passiv an der Oberfläche des Gegenstandes adsorbiert werden. Zum Beispiel können Vorrichtungen aus Metall mit einer Polymer-Wirkstoff Lösung durch Eintauchen der Vorrichtung in die Lösung oder durch Besprühen der Vorrichtung mit der Lösung überzogen werden.

1. Stents

[0044] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die medizinische Vorrichtung ein im Durchmesser erweiterbarer Stent, der das wasserunlösliche Paclitaxelderivat an eine Zielstelle in einem Gefäß bringt. Endovaskuläre Stents sind auf dem Fachgebiet gut bekannt und käuflich zu erwerben. Solche Stents sind typischerweise aus einem bioverträglichen Metall, wie etwa Nickel-Titan Legierungen und Edelstahl, oder sie bestehen aus einer Polymerverbindung, wie zum Beispiel in den US-Patenten Nr. 5,163,952 und 5,603,722 beschrieben wurde.

[0045] Für Zwecke der vorliegenden Erfindung wurde ein metallener Stent als ein Stütz-Stent für eine polymerisierte Hülse, einen Überzug oder ein Bauteil, das das wasserunlösliche Paclitaxelderivat enthält, verwendet. Fachleuten sind eine Reihe von Polymerverbindungen bekannt, die sich für die Einlagerung eines wasserunlöslichen Paclitaxelderivats und zur Bildung einer überziehenden Schicht oder Hülle auf dem metallenen Stent eignen, und besonders Methacrylat und Acrylatpolymere sind geeignet.

[0046] Der Stütz-Stent aus Metall kann eine Reihe von Formen annehmen und ist generell geeignet, in einem kollabierten Zustand oder Zustand mit kleinem Durchmesser in einen Körperhohlraum implantiert zu werden und sich bei Platzierung an der zu behandelnden Stelle in einen Zustand mit größerem Durchmesser auszuweiten. Stents, die auf dem Fachgebiet bekannt und zum Einsatz in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umschließen durch Druck erweiterbare Stents, selbst erweiternde Stents, und Stents, die sich als Reaktion auf einen verabreichten Stimulus, wie etwa Hitze, erweitern. Als Beispiel ist ein durch Druck erweiterbarer Stent in den US-Patenten Nr. 4,776,377 und 4,733,665 von Palmaz beschrieben worden. Durch Druck erweiterbare Stents werden typischerweise mit Hilfe eines angioplastischen Ballon-Katheters radial erweitert, wie auf dem Fachgebiet bekannt ist. Selbst erweiternde Stents, wie etwa der Stent, der von Gianturco im US-Patent Nr. 4,580,568 und von Wallsten im US-Patent Nr. 4,544,771 beschrieben wird, erweitern sich aufgrund der inneren Federspannung des Stents radial. Die Stents erweitern sich auf einen größeren Durchmesser, nachdem sie von einer zusammenhaltenden Kraft, die sie zu einem kleineren Durchmesser zwingt, befreit wurden. Eine andere Art selbst erweiternder Stents umschließt Stents, die aus Material mit einem Formgedächtnis bestehen, wie etwa Nitinol oder Polymerverbindungen mit einem Formgedächtnis, die von Froix im US-Patent Nr. 5,163,952 beschrieben werden.

[0047] Stents, die aus Polymerverbindungen hergestellt werden und mit dem wasserunlöslichen Paclitaxelderivat beladen sind, werden ebenfalls betrachtet. Besonders Stents, die aus auf Acrylat und Methacrylat basierenden Polymerverbindungen aufgebaut sind, wie die Polymerverbindungen mit Formgedächtnis, die von Froix im US-Patent Nr. 5,163,952 beschrieben sind und mit dem Wirkstoff beladen werden, sind geeignet.

[0048] Zur Unterstützung der vorliegenden Erfindung wurden Untersuchungen durchgeführt, bei denen ein Stütz-Stent aus Metall verwendet wurde, der eine oder mehrere Hüllen aus Polymerverbindungen auf seiner Außenseite trug. Die Polymer-Hülle(n) enthielten das wasserunlösliche Paclitaxelderivat 7-Hexanoyltaxol. Die Herstellung einer Polymer-Hülle, die 7-Hexanoyltaxol enthält, wird in Beispiel 2 beschrieben. Die als Beispiel dienenden Polymer-Hüllen wurden aus einem Gemisch aus Acrylat/Methacrylat-Monomeren hergestellt und mit Hilfe eines Methacrylat-Kreuzbinders polymerisiert. 7-Hexanoyltaxol wurde der Polymerverbindung dadurch zugegeben, dass die Polymerverbindung mit einer konzentrierten Lösung aus 7-Hexanoyltaxol in einem geeigneten organischen Lösungsmittel in Kontakt gebracht wurde.

[0049] Wie nachstehend beschrieben wird, wurde der mit dem Wirkstoff beladene Stütz-Stent, der eine oder mehrere Polymer-Hüllen trug, zur Bewertung in die Koronararterien von Schweinen eingesetzt und mit dem gleichen, Paclitaxel enthaltenden Stent verglichen.

[0050] Die in Beispiel 2 beschriebene Polymerzusammensetzung ist auch zur Herstellung eines Polymer-Stents geeignet, der in der Lage ist, das wasserunlösliche Paclitaxelderivat aufzunehmen. Die Polymerformulierung ist auch geeignet, einen dünnen Überzug aus der Polymerverbindung entweder auf einen metallenen oder einen aus einer Polymerverbindung bestehenden Stent aufzubringen, um das wasserunlösliche Paclitaxelderivat aufnehmen zu können.

IV. In vivo Untersuchung

[0051] In Untersuchungen, die zur Unterstützung der Erfindung durchgeführt wurden, wurde ein Stent, der das wasserunlösliche Paclitaxelderivat 7-Hexanoyltaxol enthielt, hergestellt und in die Arterien von Schweinen eingesetzt. Der Stent bestand aus einem Stütz-Stent aus Metall mit einem darauf liegenden Polymerstent und ist in **Fig. 3A–3C** abgebildet. **Fig. 3A** zeigt den metallenen Stütz-Stent **10** allein in einer erweiterten Form mit großem Durchmesser. Der Stent ist aus Untereinheiten zusammengesetzt, wie etwa den Untereinheiten **12**, **14**, **16**, die in einer radialen Ausrichtung verbunden sind, um eine Wiederholung der Untereinheiten **18** zu bilden. Jede Untereinheit ist erweiterbar, um den Stent mit kleinem Durchmesser zum Einsatz in einem Körperhohlraum zu bewegen und ihn im Zustand mit großem Durchmesser im Körperhohlraum zu verankern. Der Stütz-Stent **10** besteht, wie gezeigt, aus vier Wiederholungseinheiten der Untereinheiten **18**, **20**, **22** und **24**. Die Wiederholungseinheiten der Untereinheiten werden radial durch ein Verbindungssegment verbunden, wie etwa durch die Verbindungssegmente **26a**, **26b**, **26c**, die die Einheiten **18**, **20**, **20**, **22**; beziehungsweise **22**, **24** verbinden. Wie sich vermuten lässt, kann der Stent aus einer beliebigen Anzahl von Wiederholungseinheiten zusammengesetzt sein, um einen Stent beliebiger Länge herzustellen, und die Abmessungen jeder Untereinheit können leicht verändert werden, um Länge und Durchmesser des Stents festzulegen. Der Stent ist in den Abschnitten der einzelnen Wiederholungseinheit relativ steif, wenn man ihn mit Abschnitten vergleicht, die zwischen jeder Wiederholungseinheit liegen und sich auf die Verbindungssegmente beziehen. Dies ist eine wichtige Eigenschaft des Stents, da die flexibleren Abschnitten, die zu den Verbindungssegmenten gehören, dem Stent eine bessere Flexibilität und Handhabbarkeit zur leichteren Navigation und Platzierung in Gefäßen verleihen. Der Stent aus **Fig. 3A** wird im Einzelnen in der gemeinsamen PCT-Veröffentlichung WO 99/49811 beschrieben.

[0052] **Fig. 3B** zeigt den metallenen Stent aus **Fig. 3A** mit einer fortlaufenden Polymerhülle **30**, die den metallenen Stütz-Stent einschließt. Die äußere Polymerhülle wird zum Beispiel wie in Beispiel 2 ausgeführt hergestellt und enthält das 7-Hexanoyltaxol oder eine andere Verbindung. Die Hülle ist coaxial um den äußeren Umfang des Stütz-Stents gewickelt und nimmt die Form eines glatten Blatts Papier an, das durch Überlappen der Ecken **32**, **34** des Blatts in eine zylindrische oder röhrenförmige Form gerollt wurde. Es ist offensichtlich, dass die anfängliche Konfiguration des röhrenförmigen Materials nicht auf die Form eines glatten Blatts Papier begrenzt ist, sondern auch aus einer ausgezogenen Röhre hergestellt werden kann.

[0053] **Fig. 3C** zeigt eine weitere Ausführungsform eines Stents zur Verwendung in der Erfindung, wobei Stent **40** aus dem metallenen Stent **10** der **Fig. 3A** besteht und eine Wiederholungseinheit aus polymerem Material um den äußeren Durchmesser enthält. Stent **10** hat vier steife Abschnitten, die sich auf die Wiederholungseinheiten der Untereinheiten **18**, **20**, **22**, **24** (vgl. **Fig. 3A**) beziehen. Mit "steif" ist gemeint, dass in dieser Abschnitt des Stents die Biegsamkeit in radialer Ausrichtung minimal ist, besonders, wenn sie mit der radialen Biegsamkeit der Abschnitte verglichen werden, in denen die Verbindungssegmente die streifen Abschnitte verbinden. Diese flexiblen Abschnitte sind in **Fig. 3C** als Abschnitte **42a**, **42b**, **42c** gekennzeichnet. Die polymeren Materialien sind nur in den steifen Abschnitten des Stents coaxial um die äußere Oberfläche des Stents angebracht, wie die polymeren Materialien **44**, **46**, **48**, **50**, die die flexiblen Abschnitte **42a**, **42b**, **42c** exponiert oder unbedeckt lassen. Diese Positionierung des polymeren Materials bietet den Vorteil des Überzugs aus einem polymeren Material zur Verabreichung einer therapeutischen Verbindung, wobei die Biegsamkeit durch die Gelenke des Stents erhalten bleibt. Diese Anordnung löst auch die Probleme von Faltung und Zug des polymeren Materials beim Überziehen der biegsamen Abschnitte (wie in der Ausführungsform von **Fig. 3B**), denn strukturelle Unterstützung für die Polymerverbindung ist hier weniger ausreichend als in den steifen Abschnitten des

Stütz-Stents.

[0054] **Fig. 4A–4C** zeigen einen weiteren beispielhaften Stütz-Stent, der zum Einsatz in der Erfindung geeignet ist. In **Fig. 4A** wird ein metallener Stent **60** in seiner nicht erweiterten Form mit kleinem Durchmesser gezeigt. Stent **60** besitzt zwei steife Abschnitte, **62, 64**, in denen Biegung in radialer Ausrichtung nur minimal möglich ist. Die beiden steifen Abschnitte sind durch ein oder mehrere Verbindungssegmente miteinander verbunden, wie etwa die Segmente **66a, 66b**, und bilden einen flexiblen Abschnitt **68** des Stents. Der selbe Stent wird in **Fig. 4B** in seinem erweiterten Zustand mit großem Durchmesser gezeigt, wobei die steifen Abschnitte **62, 64** und der biegsame Abschnitt **68** deutlich gekennzeichnet sind. Stent **60** trägt schließlich ein Polymermaterial, das auf einen oder mehrere steife Abschnitte des Stents aufgebracht ist. Wie in **Fig. 4C** gezeigt wird, bedecken die polymeren Materialien **70, 72** die steifen Abschnitte **62** beziehungsweise **64**, den biegsamen Abschnitt **68** unbedeckt und exponiert lassend.

[0055] Ein weiteres Beispiel eines Stütz-Stents mit polymerem Material ist in **Fig. 5A–5C** abgebildet. Hier ist der Stütz-Stent **80** in seinem Zustand mit kleinem Durchmesser in **Fig. 5A** abgebildet, wobei steife Abschnitte **82, 84** des Stents durch ein oder mehrere Verbindungssegmente **86a, 86b** miteinander verbunden sind, die einen biegsamen Abschnitt **88** bilden. In **Fig. 5B** wird der Stent in seinem erweiterten Zustand mit großem Durchmesser nach Platzierung in einem Gefäß gezeigt. Der Stent mit polymeren Materialien, die die steifen Abschnitte des Stents überziehen, ist in **Fig. 5C** abgebildet, wobei die polymeren Materialien **90, 92** über den steifen Abschnitten **82** beziehungsweise **84** positioniert sind.

[0056] Der Stütz-Stent besteht aus einem bioverträglichen Material, und geeignete Materialien sind Metalle wie Edelstahl, Wolfram, Titan, Gold, Platin und Tantal, Legierungen dieser Stoffe und anderer, ebenso wie Legierungen mit Formgedächtnis, hochstabile thermoplastische Polymerverbindungen, Copolymerverbindungen, einschließlich der Polymerverbindungen mit Formgedächtnis. Es werden Copolymerverbindungen mit Formgedächtnis, einschließlich Homopolymerverbindungen und Copolymerverbindungen betrachtet.

[0057] Die polymeren Materialien bestehen aus bioverträglichen Polymerverbindungen wie etwa Polyamiden, Polyimiden, Silikonen und fluorierten Polyolefinen. Ein bevorzugtes fluoriertes Polyolefin ist Polytetrafluoroethylen, welches entweder biaxial ausgerichtetes Polytetrafluoroethylen oder uniaxial ausgerichtetes Polytetrafluoroethylen sein kann. In einer Ausführungsform der Erfindung wird das polymere Material aus 10–98 Gewichtsprozent des Acrylat-Monomers, mehr bevorzugt aus mehr als 40 Gewichtsprozent, und aus 2–40 Gewichtsprozent eines Polyalkylenoxid-Monomers, mehr bevorzugt aus etwa 10–30 Gewichtsprozent, hergestellt. Ein beispielhaftes Polyalkylenoxid-Monomer ist Polyethylenoxid-monomethylether-Monomethacrylat. In einer anderen Ausführungsform werden zu dem Acrylat-Monomer und dem Polyalkylenoxid-Monomer 3–30 Gewichtsprozent eines Methacrylat-Monomers zugegeben. Polymerverbindungen, die aus diesen Monomeren gebildet werden, werden genauer in einer weiteren gemeinsamen Patentanmeldung beschrieben, die hierin als Referenz eingeschlossen ist.

[0058] Das polymere Material wird in eine zylindrische Konfiguration gebracht, indem es entweder durch Herstellung oder Ausziehen direkt oder durch das Wickeln einer polymeren Blattform in eine zylindrische Form gebracht wird. Die polymeren Materialien werden in einem Stütz-Stent in seinem nicht erweiterten Durchmesser durch mechanische Mittel, wie etwa Faltung mittels Ultraschall, Widerstandserhitzung und Laserbestrahlung, befestigt. Alternativ wird das zylindrische Polymermaterial an dem Stütz-Stent in seinem nicht erweiterten Durchmesser durch einen bioverträglichen Adhäsivstoff, etwa einen fluorierten thermoplastischen polymeren Adhäsivstoff, befestigt. Beispiele fluoriierter Thermoplasten umschließen Ethylen/Propylen-Copolymere, Perfluoralkoxy-Fluorkohlenstoffe Ethylen/Tetrafluorethylen-Copolymere, Fluoracrylate und fluorierte Polyvinylether. Es ist auch möglich, dass das Polymermaterial sowohl genügend eigene Elastizität hat, um am Stütz-Stent in seinem kleinen, nicht expandierten Durchmesser befestigt zu bleiben, als auch für die Erweiterung mit dem Stütz-Stent.

[0059] Der therapeutische Wirkstoff kann durch eine Reihe von Verfahren in das Polymermaterial eingelagert werden. Zum Beispiel können die Polymermaterialien mit einer Lösung getränkt werden, die den Wirkstoff enthält, um das Medikament in die Polymerverbindung aufzunehmen. Das Lösungsmittel kann dann durch Erhitzen oder Druckverminderung entfernt werden. Die Polymermaterialien können gebildet werden, indem die Polymerverbindung in einer Lösung, die den Wirkstoff enthält, gelöst wird, und man das Lösungsmittel verdunsten lässt, um ein ebenes Polymerblatt zu erhalten, das dann in Stücke geschnitten wird, die zur Bildung des Polymermaterials geeignet sind. Andere Verfahren sind Fachleuten auf diesem Gebiet geläufig.

[0060] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung trägt das Polymermaterial zwei therapeutische Wirkstoffe, wobei in einer bevorzugten Ausführungsform der erste Wirkstoff Paclitaxel oder ein Paclitaxelderivat ist, und der zweite Wirkstoff ist einer der vorstehend aufgeführten Stoffe, bevorzugt Camptothecin, Colchizin, Dexamethason, Melphalan, Econozol oder Tamoxifen.

[0061] In Untersuchungen, die zur Unterstützung der vorliegenden Erfindung durchgeführt wurden, wurden Polymermaterialien, die 7-Hexanoyltaxol enthielten, aus einem Gemisch aus Acrylat/Methacrylat-Monomeren hergestellt und mit Hilfe eines Methacrylat-Kreuzbinders polymerisiert, wie in Beispiel 2 beschrieben. 7-Hexanoyltaxol wurde in die Polymerverbindung eingelagert, indem die Polymerverbindung mit einer konzentrierten

Lösung aus 7-Hexanoyltaxol in einem geeigneten organischen Lösungsmittel in Kontakt gebracht wurde. Solche Polymermaterialien und ähnlich gebildete Polymermaterialien, die aber Paclitaxel anstatt 7-Hexanoyltaxol enthielten, wurden in Verbindung mit einem Stütz-Stent, wie in **Fig. 3C** abgebildet, verwendet. Die Versuchs- und Kontrollstents wurden in den Koronararterien von Schweinen platziert, wie in Beispiel 3 beschrieben, und für 28 Tage in vivo belassen. Ein Stent aus Metall, der kein Polymermaterial trug, wurde ebenfalls in einer Arterie platziert. Zum Zeitpunkt des Einsetzens der Versuchs- und Kontrollstents wurde die Koronararterie mit einem Computer gesteuerten Koronar-Angiographie-Analysesystem (Umans, V.A. et al., JACC 21(6): 1382–1390, (1993)) vermessen. Grenzen eines ausgewählten Bereichs der Koronararterie wurden automatisch aus optisch vergrößerten und video-digitalisierten interessierenden Abschnitten aufgedeckt. Der Katheter, der zum Einsetzen der Stents verwendet worden war, diente als Größenvergleich, um die Dimensionen der Arterie an der Stelle der Implantation zu bestimmen. Der ursprüngliche Gefäßdurchmesser zum Zeitpunkt der Implantation wurde bestimmt.

[0062] Nach der Untersuchungszeit von 28 Tagen wurden die Arterien aus den Schweinen entnommen und für die morphometrische Analyse druckfixiert. Der minimale Innenraumdurchmesser des Gefäßes nach dem Behandlungszeitraum wurde ermittelt, indem der kleinste Innenraumdurchmesser im Bereich der Stent-Platzierung bestimmt wurde. Die prozentuale Stenose wurde als eins minus dem minimalen Innenraumdurchmesser des erweiterten Gefäßes geteilt durch den Durchmesser eines Vergleichsgefäßes ohne Stent mal einhundert gesetzt. Das prozentuale intima Wachstum wurde auch aus der folgenden Gleichung bestimmt: $1 - \frac{[(\text{kleinster innerer Durchmesser des Gefäßes mit Stent}) / (\text{Durchmesser des unterstützten Abschnitts vor Einsetzen des Stents})]}{100}$. Das Verhältnis von Ballon zu Arterie wurde ebenfalls als ein Maß für den Dehnungsgrad des Gefäßes durch den Ballon gemessen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

Stent-Eigenschaft	Stent-Einsatzort	Verhältnis Ballon/Arterie	% Stenose im Durchmesser	% Wachstum der Intima
Metallstützen/Polymersegmente mit 7-Hexanoyltaxol	rechte Koronararterie	1,4	4	-7,1
Metallstützen/Polymersegmente mit 7-Hexanoyltaxol	linke Zirkumflexarterie	0,98	16	2,3
Metallstützen/Polymersegmente mit Paclitaxel	rechte Koronararterie	1,16	34	29,5
Metallstützen-Stent (ohne Wirkstoff)	linke vordere absteigende Arterie	1,16	22	73,2
Metallstützen-Stent (ohne Wirkstoff)	rechte Koronararterie	1,11	27	73,2

[0063] Wie aus den Daten der Tabelle 2 ersehen werden kann, hatten die Arterien, die mit 7-Hexanoyltaxol enthaltenden Stents behandelt worden waren, die geringste prozentuale Stenose. Im Vergleich mit dem Paclitaxel enthaltenden Stent wies der Stent mit 7-Hexanoyltaxol in einem Fall eine etwa zweifache Reduzierung der prozentualen Stenose auf, in dem anderen Falle eine etwa 8-fache Reduzierung der prozentualen Stenose. Das prozentuale intima Wachstum war bei den 7-Hexanoyltaxol enthaltenden Stents ebenfalls signifikant besser als im Vergleich zu dem Paclitaxel enthaltenden Stent und den Kontrollstents aus Metall.

[0064] Der Befund, dass 7-Hexanoyltaxol in vivo bei der Behandlung von Restenose signifikant wirkungsvoller als Paclitaxel ist, war im Hinblick auf die zytotoxischen Ergebnisse in vitro, die vorstehend mit Tabelle 1 besprochen wurden, überraschend. In jenen Untersuchungen war in einigen Zelllinien das 7-Hexanoyltaxol wirkungsvoller, in anderen Zelllinien jedoch war das Paclitaxel von größerer Wirksamkeit. Hierauf basierend war die erhebliche Verbesserung, die mit 7-Hexanoyltaxol in vivo erreicht wurde, unerwartet.

[0065] In einer anderen Untersuchung zur Unterstützung der Erfindung wurden Stents wie in den Beispielen 2 und 3 beschrieben hergestellt. Die Polymerstoffe trugen entweder 7-Hexanoyltaxol, Paclitaxel oder 7-Xylosyltaxol. 7-Xylosyltaxol ist ein Zuckerderivat von Paclitaxel und ist in WO 96/11683 beschrieben worden. Das 7-Xylosyltaxol mit der hydrophilen Zuckereinheit ist besser wasserlöslich als Paclitaxel. Die Stents wurden nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren in Koronararterien von Schweinen platziert. Nach der Versuchszeit wurden die prozentuale Stenose im Durchmesser und die neointimale Dicke der Arterien bestimmt. Die prozentuale Stenose im Durchmesser wurde mit zwei Verfahren gemessen, nämlich über die quantitative Koronarangiographie (QCA) und über die morphometrische Vermessung der Gefäße. Letzteres Verfahren wird in Beispiel 3 beschrieben. Das erste Verfahren, QCA, wurde nach dem Verfahren von Umans, et al., vorste-

hend beschrieben, durchgeführt, wobei die Maße des Hohlraums vor Entnahme der Gefäße für morphometrische Analysen bestimmt wurden. Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 angeführt.

Tabelle 3

Stent-Eigenschaft	% Stenose im Durchmesser (bestimmt durch QCA)	% Stenose im Durchmesser (morphometrisch bestimmt)	neointimale Dicke (mm)
Metallstützen/Polymersegmente mit 7-Hexanoyltaxol	10 %	9 %	0,24
Metallstützen/Polymersegmente mit Paclitaxel	20 %	13 %	0,28
Metallstützen/Polymersegmente mit 7-Xylosyltaxol	63 %	-	-
Metallstützen-Stent (ohne Wirkstoff)	29 %	12,2 %	0,33

[0066] Die Daten in Tabelle 3 zeigen, dass das wasserunlösliche Paclitaxelderivat zu erheblich niedrigerer prozentualer Stenose im Durchmesser führte als das wasserlösliche Derivat 7-Xylosyltaxol. Die Untersuchung stützt auch die Daten aus Tabelle 2, dass mit dem wasserunlöslichen Derivat niedrigere prozentuale Stenose und geringere Verdickung der Intima als mit Paclitaxel erreicht wurden.

[0067] In noch einer anderen Untersuchung, die zur Unterstützung der Erfindung durchgeführt wurde, wurden Stütz-Stents aus Metall, die eine Vielzahl von Polymerhüllen trugen, wie in **Fig. 3C** abgebildet, hergestellt und in Menschen auf ihr Risiko für Restenose untersucht. Die wie in Beispiel 2 beschriebenen hergestellten Polymerhüllen wurden mit 800 µg 7-Hexanoyltaxol geladen. Stents aus Metall, wie in **Fig. 3A** abgebildet und in der mitgehörenden PCT-Veröffentlichung Nr. WO 99/49811 genau beschrieben, wurden als die stützende Struktur für die mit Wirkstoff beladenen Polymerhüllen verwendet. Die Größen der Stents betrugen 13–17 mm in der Länge und 3,0–3,5 mm im Durchmesser (nach Erweiterung), abhängig von der Schädigung und der Größe der Gefäße. Stents mit 13 mm Länge trugen 4 Polymerhüllen, jede einzelne mit 800 µg 7-Hexanoyltaxol beladen. Die Stents mit 17 mm Länge trugen 5 Polymerhüllen, jede einzelne mit 800 µg 7-Hexanoyltaxol beladen.

[0068] 31 Patienten mit einem Risiko für Restenose und mit Gefäßschädigungen wurden nach dem Zufallsprinzip auf zwei Behandlungsgruppen mit 16 Personen, die den Stent mit dem Wirkstoff-beladenen Polymer erhielten, und 15 Personen, die einen Stütz-Stent ohne Polymerhülle oder Wirkstoff erhielten, aufgeteilt. Von den 31 Patienten hatten 46 % Typ A-Schädigungen und 54 % hatten Typ B2- und C-Schädigungen, nach der Klassifizierung der American College of Cardiology /American Heart Association (ACC/AHA) für Morphologie der Schädigung (Kastrati, A. et al., Circulation 100 (12): 1285, (1999)).

[0069] Die Test- und Kontrollstents wurden den Patienten mit einem Ballonkatheter eingesetzt, und alle Stents wurden erfolgreich in dem ausgewählten Gefäß des jeweiligen Patienten platziert, was durch intravaskulären Ultraschall (IVUS; Erbel, R. et al., Coron. Artery Dis. 10 (7): 489, (1999)) bestätigt wurde. Über 3–8 Monate nach der Einsetzung des Stents wurde jeder Patient klinisch, angiographisch und durch intravaskulären Ultraschall überwacht. Quantitative Koronarangiographie (vorstehend beschrieben) und quantitativer koronarer Ultraschall wurden bei 25 Patienten durch ein unabhängiges Labor durchgeführt, um die Befunde zu überprüfen.

[0070] Tabelle 4 fasst die Daten aus dem Versuch am Menschen zusammen. Es werden sowohl der mittlere kleinste Hohlraumdurchmesser (MLD) in mm vor Einsetzung des Teststents und der kleinste Hohlraumdurchmesser in mm nach Einsatz und Erweiterung des Stents in den beiden Testgruppen gezeigt, als auch der mittlere kleinste Durchmesser in mm bei der Nachuntersuchung (nach 3–8 Monaten). Die prozentuale Stenose im Durchmesser als $[MLD \text{ (nach Einsetzung)} - MLD \text{ (Nachuntersuchung)}] / MLD \text{ (nach Einsetzung)}$ wurde berechnet.

Tabelle 4

Testgruppe	MLD vor Stent ¹ (mm)	MLD nach Stent ² (mm)	MLD bei Nach- untersuchung ³ (mm)	% Stenose im Durchmesser ⁴	Monate
Kontrolle, Metallstent (n=12)	1,2 ± 0,7	2,9 ± 0,4	0,9 ± 0,9	64,8 ± 34,3	4,0 ± 1,5
Stent mit Polymerhülle + 7- Hexanoyltaxol (n=13)	1,4 ± 0,4	2,8 ± 0,5	2,2 ± 0,4	14,2 ± 22,1	4,0 ± 0,2
p	ns	ns	0,003	0,004	ns

¹ kleinster Hohlraumdurchmesser vor Stent-Einsetzung gemessen

² kleinster Hohlraumdurchmesser unmittelbar nach Stent-Einsetzung gemessen

³ kleinster Hohlraumdurchmesser bei Nachuntersuchung 4-8 Monate nach Stent-Einsetzung gemessen

⁴ Stenose-Durchmesser als $[\text{MLD}(\text{nach Einsetzung}) - \text{MLD}(\text{Nachuntersuchung})] / \text{MLD}(\text{nach Einsetzung})$

[0071] Wie aus Tabelle 4 zu ersehen ist, hatten die Patienten-Testgruppen vor Einsetzen der Stents ähnliche mittlere Hohlraumdurchmesser mit Werten zwischen $1,2 \pm 0,7$ mm und $1,4 \pm 0,4$ mm in Gefäßen, die normalerweise einen Durchmesser von 3–3,5 mm aufweisen. Nach der Stent-Erweiterung waren die Gefäße der Patienten in allen Testgruppen in ähnlicher Weise erweitert, auf $2,9 \pm 0,4$ mm bei der Kontroll-Testgruppe und $2,8 \pm 0,5$ mm bei der Gruppe die den Stent im Zusammenhang mit dieser Erfindung erhalten hatte. Bei der Nachuntersuchung wurde wiederum bei jedem Patienten der kleinste Hohlraumdurchmesser bestimmt (durch IVUS und/oder angiographisch), und die gemittelten Werte sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Gruppe, die einen Stent aus Metall ohne wasserunlösliches Paclitaxelderivat erhalten hatten, hatte einen mittleren kleinsten Hohlraumdurchmesser von $0,9 \pm 0,9$ mm, während die mit dem Wirkstoff-beladenen Stent der Erfindung behandelten Patienten einen kleinsten Hohlraumdurchmesser von $2,2 \pm 0,4$ mm aufwiesen. Die mit dem Wirkstoff-beladenen Stent behandelten Patienten wiesen ein nahezu völliges Fehlen von intimaler Proliferation am Ort der Schädigung auf, einschließlich der Endregionen der Schädigung. Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten in der Kontrollgruppe signifikante Restenose.

[0072] In dieser Untersuchung enthielten die Stents in Abhängigkeit ihrer Länge entweder 3,2 mg 7-Hexanoyltaxol oder 4,0 mg 7-Hexanoyltaxol. Diese Wirkstoffmenge wird örtlich an die Stelle der Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten, bevorzugt über 3 Monate und am meisten bevorzugt über einen Zeitraum von 6 Monaten verabreicht. Die einzigartige Kombination einer hohen Wirkstoffkonzentration, die mit ausgewählten Polymerstoffen erreicht werden kann und die unlösliche Natur des Paclitaxelderivats stellen ein Mittel zur Verfügung, das ausreichende Wirkstoffversorgung über den benötigten Zeitrahmen (mindestens 2–6 Monate oder 3–6 Monate) gewährleistet.

[0073] Tabelle 5 vergleicht die Dosierung von 7-Hexanoyltaxol, die zur Behandlung und/oder Prävention von Restenose bei Verabreichung über einen Stent notwendig ist, der mit 4 mg 7-Hexanoyltaxol beladen ist, mit der Dosierung von Paclitaxel und Docetaxel, die in der Chemotherapie eingesetzt wird. Zum besseren Vergleich wurde angenommen, dass die 4 mg Dosis aus dem Stent als Bolus freigesetzt wird.

Tabelle 5

Verbindung	Dosierungsfrequenz	Dauer	Dosis mg/m ²	Dosis µg/kg
Paclitaxel (TAXOL)	alle 3 Wochen	i.v. über 3 Stunden	135-175	3375-4375
Docetaxel (TAXOTERE)	alle 3 Wochen	i.v. über 1 Stunde	60-100	1500-2500
7-Hexanoyltaxol vom Stent	Einzel-dosis im Stent	Freisetzung über 3-6 Monate aus Stent	2,7*	67*
7-Hexanoyltaxol vom Stent	Einzel-dosis im Stent	Freisetzung über 3-6 Monate aus Stent	5,3*	133*

* Stent-Dosis wurde für eine Person mit 60 kg Gewicht und 170 cm Größe (Körperoberfläche 1,7 m²) berechnet. Ein Faktor 40 wurde verwendet, um die Dosis von mg/kg auf mg/m² umzurechnen.

[0074] Tabelle 5 zeigt, dass die Dosis des wasserunlöslichen Taxolderivats signifikant geringer als die in der Chemotherapie verwendete ist. Entsprechend ist in einer Ausführungsform der Erfindung die Dosis des wasserunlöslichen Taxolderivats, das zur Behandlung/Prävention von Restenose eingesetzt wird, 10-fach, bevorzugt 25-fach, mehr bevorzugt 50-fach niedriger und noch mehr bevorzugt 100-fach niedriger als die in der Chemotherapie verwendete. Die tägliche Dosis 7-Hexanoyltaxol, die zur Behandlung von Restenose angenommen wird, beträgt 0,02–0,03 mg/m² bei Verwendung eines Stents, der ausgelegt ist 2,7 mg/m² über 3–6 Monate abzugeben.

[0075] Aus dem Vorstehenden wird deutlich, wie verschiedene Merkmale der Erfindung getroffen werden. Die Zusammensetzung der Erfindung, bestehend aus einem wasserunlöslichen Paclitaxelderivat, wird in ein geeignetes Polymermaterial zur Verabreichung in einen Ziel-Hohlraum eingelagert. In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Derivat in einen Stent eingelagert, der zur Vorbeugung vor Restenose nach Angioplastie in eine Hohlraum platziert wird. Geeignete Dosierungen des wasserunlöslichen Derivats können von Fachleuten auf diesem Gebiet unter Zuhilfenahme der wirksamen Dosen von Paclitaxel und ähnlichen Verbindungen erstellt werden.

V. Beispiele

[0076] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Aspekte der Erfindung und sind in keiner Weise als Begrenzung des Umfanges und Geistes der Erfindung anzusehen.

Beispiel 1

In vitro Zytotoxizität

[0077] Eine Suspension jeder Zelllinien, die entsprechend des jeweiligen Zelltyps und der erwarteten Dichte der Zielzellen (5.000–40.000 Zellen pro Vertiefung, basierend auf Eigenschaften des Zellwachstums) verdünnt wurde, wurde mit einer Pipette (100 µl) auf eine Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen aufgetragen. Den Zellen wurde eine Präinkubationszeit von 24 Stunden bei 37 °C zur Stabilisierung zugestanden. Am Ende der Präinkubationszeit (T₀) wurden Verdünnungen von 7-Hexanoyltaxol oder Paclitaxel in Aliquots von 100 µl in die Vertiefungen der Mikrotiterplatten zugegeben. Die Zellen wurden in Anwesenheit des Wirkstoffes über 48 Stunden unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 100 % Luftfeuchtigkeit inkubiert. Die Zellen wurden mit dem Sulforhodamin B-Test untersucht. Ein Plattenlesegerät wurde zur Bestimmung der optischen Dichte verwendet.

[0078] Die LC₅₀-Werte wurden genommen, sobald die Konzentration der Verbindung bei $100 \times (T - T_0)/T_0 = -50$ betrug. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 dargestellt.

Beispiel 2

Herstellung der Polymer-Hülle

[0079] Das nachstehende Gemisch aus Monomeren wurde in einen geeigneten Behälter eingewogen: 60,1 % Butylacrylat (Aldrich Chemical, St. Paul MN); 30 % Polyethylenoxid-monomethylether-monomethacrylat (MW 1000 Dalton) (NOF Corp., Tokio, Japan) und 9,8 % Methylmethacrylat (Aldrich Chemical). 0,05 % Hexandiol-dimehtacrylat (Aldrich Chemical), ein Kreuzbinder und 0,10 % Darocur® 1173 (E. Merck, Darmstadt, Deutschland), ein Fotoinitiator, wurden zugegeben, um die Polymerisation zu starten. Die Monomere werden vermischt, mit Stickstoff gereinigt und dann zwischen Glasplatten polymerisiert, um dünne Filme mit einer Dicke von etwa 0,14 mm zu bilden. Der Copolymer-Film wird auf die gewünschte Größe für die Bildung des Überzugs zurechtgeschnitten.

[0080] Eine Lösung aus 7-Hexanoyltaxol in Dimethylformamid wurde hergestellt, wobei sich das 7-Hexanoyltaxol gerade unterhalb der Löslichkeitsgrenze in dem Lösungsmittel bei Zimmertemperatur befand. Eine bekannte Lösungsmenge, die man in das Copolymer absorbieren ließ, wurde mit einer Mikropipette auf der Polymerhülle platziert.

Beispiel 3

[0081] In vivo Test des 7-Hexanoyltaxol enthaltenden Polymer-Stents Eine Polymerhülle, hergestellt, wie in Beispiel 2 beschrieben, wurde auf einem mit Rillen versehenen Stent aus Metall aufgebracht. Die Polymerhülle enthielt 1500 µg 7-Hexanoyltaxol. Zur vergleichenden Kontrolle wurde ein ähnlicher Stent hergestellt, um 1500 µl Paclitaxel aufzunehmen.

[0082] Die beiden mit Wirkstoff beladenen Stents und zwei metallene Stents ohne Polymerhülle wurden mit herkömmlichen Techniken unter Verwendung eines käuflich zu erwerbenden Katheters (Advanced Cardiovascular Systems) in die Koronararterien von gesunden Domestic Farm Swine-Schweinen (Pork Power, Inc.) eingesetzt. Die Stents wurden während und nach des Einsetzungsverfahrens mit herkömmlichen angiographischen Abbildungstechniken überwacht, um richtige Platzierung sicher zu stellen. Die Kontrollstents aus Metall wurden in zwei verschiedenen Schweinen platziert, im einen Schwein wurde der Stent in der linken vorderen absteigenden Arterie positioniert, und in dem anderen Schwein in der rechten Koronararterie. Der Paclitaxel enthaltende Kontrollstent zum Vergleich wurde einem Tier in die rechte Koronararterie eingesetzt. Die 7-Hexanoyltaxol enthaltenden Teststents wurden in zwei Schweinen platziert, ein Stent in der rechten Koronararterie und der andere Stent in dem anderen Schwein in der linken Zirkumflexarterie.

[0083] 28 Tage nach dem Einsetzen wurden die Schweine getötet und das Herz und die Koronararterien entnommen. Die Arterien wurden für die morphometrische Analyse druckfixiert, um die prozentuale Stenose im Durchmesser und das prozentuale Wachstum der Intima zu vermessen. Die prozentuale Stenose im Durchmesser wurde nach der Gleichung $1 - \frac{\text{kleinster Hohlraumdurchmesser des Gefäßes mit Stent}}{\text{Durchmesser des Referenzgefäßes ohne Stent}} \times 100$ berechnet. Das prozentuale Wachstum der Intima wurde nach der Gleichung $1 - \frac{\text{kleinster Hohlraumdurchmesser des Gefäßes mit Stent}}{\text{Durchmesser des Abschnittes mit Stent vor Einsetzen des Stents}} \times 100$ berechnet. Das Verhältnis von Ballon zu Arterie wurde ebenfalls als ein Maß für den Grad der Erweiterung des Gefäßes durch den Ballon bestimmt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 dargestellt.

[0084] Obwohl die Erfindung im Hinblick auf besondere Ausführungsformen beschrieben worden ist, wird es Fachleuten offensichtlich sein, dass verschiedene Änderungen und Modifikationen durchgeführt werden können, ohne den Rahmen der Erfindung zu verlassen.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung zur Verabreichung eines Paclitaxelderivats, umfassend ein Paclitaxederivat mit einer Wasserlöslichkeit unterhalb der von Paclitaxel und ein Polymermaterial, das das Paclitaxederivat enthält, wobei das Polymermaterial in einer Form vorliegt, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Beschichtung, einer Hülse, einer Hülle oder einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Paclitaxederivat eine Verbindung ist, die an der 2'-, 10- oder 7-Position von Taxol derivatisiert ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei das Paclitaxederivat 7-Hexanoyltaxol ist.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die medizinische Vorrichtung ein Stent ist.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Polymermaterial ein Acrylat- oder Methacrylatpolymer oder ein Polyalkylenoxid einschließt.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Polymermaterial das Paclitaxelderivat in Partikelform enthält.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Polymermaterial aus mehr als etwa 40 Gewichtsprozent eines Acrylatmonomers und zwischen etwa 3 und 30 Gewichtsprozent eines Polyalkylenoxidmonomers zusammengesetzt ist, wobei die Monomere, wenn sie polymerisiert sind, ein Copolymer bilden, in dem das Paclitaxelderivat inkorporiert ist.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, wobei das Polymermaterial weiterhin zwischen 3 und 30 Gewichtsprozent eines Methacrylatmonomers umfasst, das mit dem Acrylatmonomer und dem Polyalkylenoxidmonomer copolymerisiert ist.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 7 oder 8, wobei das Acrylatmonomer Butylacrylat ist.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei das Polyalkylenoxidmonomer Polyethylenoxidmonomethylethermonomethacrylat ist.
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung bei der Vorbeugung gegen oder der Behandlung von Restenose.
12. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von oder zur Vorbeugung gegen Restenose.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Polymermaterial eine Beschichtung ist, die auf einer Oberfläche einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung aufgetragen ist.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 13, wobei die medizinische Vorrichtung ein Stent ist.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

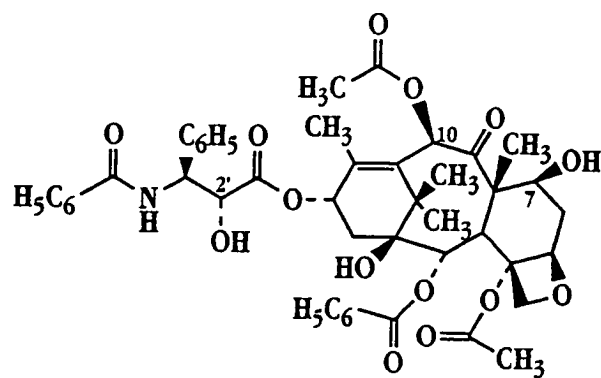


Fig. 1A

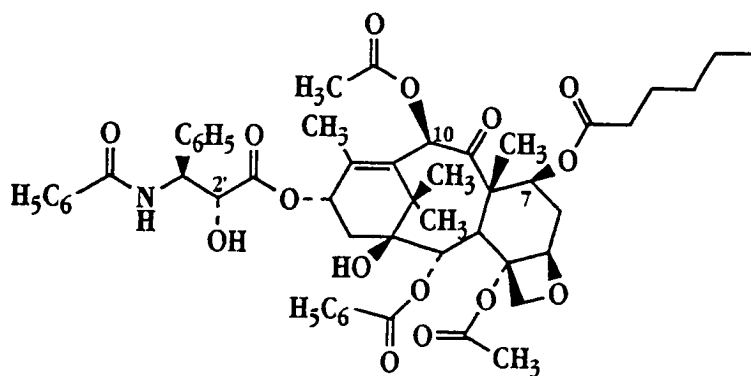


Fig. 1B

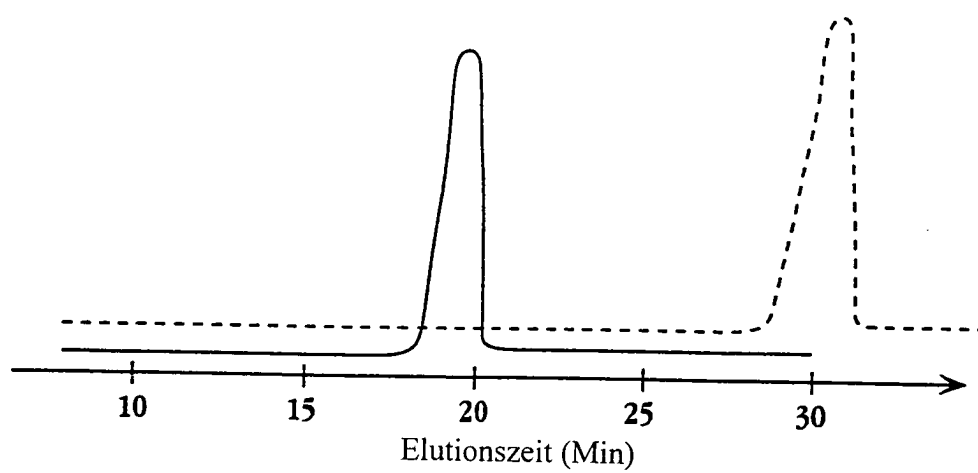


Fig. 2

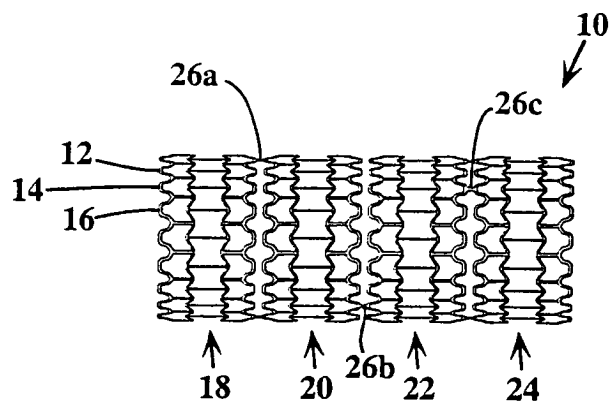


Fig. 3A

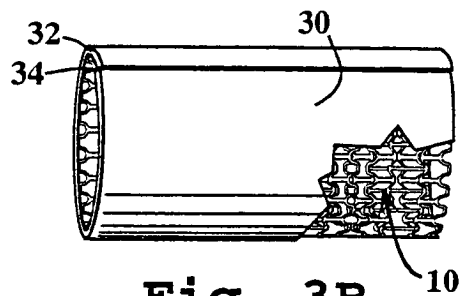


Fig. 3B

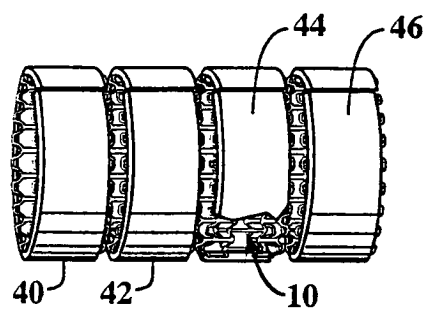


Fig. 3C

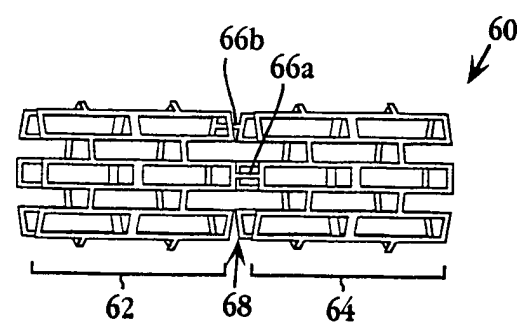


Fig. 4A

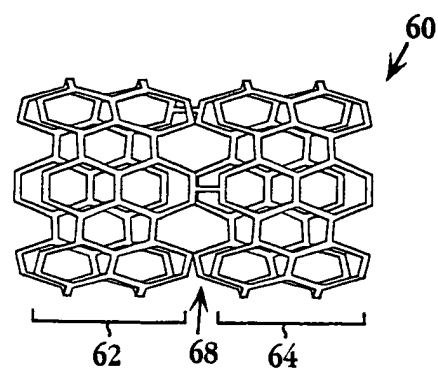


Fig. 4B

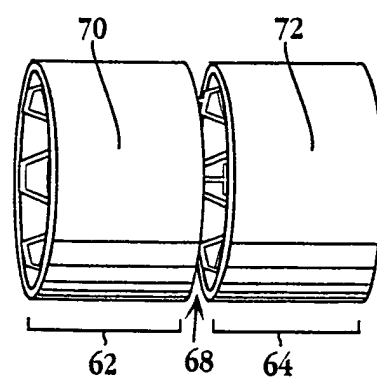


Fig. 4C

