

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-504749

(P2006-504749A)

(43) 公表日 平成18年2月9日(2006.2.9)

| | | |
|-------------------------------------|--------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 31/663 (2006.01) | A 6 1 K 31/663 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 13/12 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 1 0 1 | |
| A 6 1 P 19/08 (2006.01) | A 6 1 P 13/12 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2004-544226 (P2004-544226) | (71) 出願人 | 597011463 |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年10月14日 (2003.10.14) | | ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成17年6月1日 (2005.6.1) | | スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2003/011379 | | ユトラーセ 3 5 |
| (87) 国際公開番号 | W02004/035060 | (74) 代理人 | 100062144 |
| (87) 国際公開日 | 平成16年4月29日 (2004.4.29) | | 弁理士 青山 稔 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/418,554 | (74) 代理人 | 100067035 |
| (32) 優先日 | 平成14年10月15日 (2002.10.15) | | 弁理士 岩崎 光隆 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | (74) 代理人 | 100064610 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/428,621 | | 弁理士 中嶋 正二 |
| (32) 優先日 | 平成14年11月22日 (2002.11.22) | (72) 発明者 | マーガレット・フォーニー・プレスコット |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | アメリカ合衆国07950ニュージャージー |
| | | | 州モリス・ブレインズ、サンセット・ド |
| | | | ライブ25番 |
| | | 最終頁に続く | |

(54) 【発明の名称】 アテローム性動脈硬化症の処置のためのビスホスホネートおよびそれらを含むデバイス

(57) 【要約】

処置を必要とする患者、例えば、動脈または弁石灰化の患者の、アテローム性動脈硬化症、特にアテローム硬化性 / 弁石灰化およびプラーク破裂 / 卒中の処置法であり、有効量のビスホスホネート、例えばゾレドロン酸またはその塩もしくは水和物を患者に投与することを含む、方法。とりわけ本発明は、ビスホスホネートの局所投与およびこのような局所投与に適したデバイス、例えばステントに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

処置を必要とする患者におけるアテローム性動脈硬化症の処置法であり、ビスホスホネートの有効量を患者に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

アテローム性動脈硬化症の処置用医薬の製造における、ビスホスホネートの使用。

【請求項 3】

哺乳類における疾病または病理学的状態と関連するアテローム性動脈硬化症を処置するためのビスホスホネートの使用。

【請求項 4】

腎不全に関連する石灰化を処置するためのビスホスホネートの使用。

【請求項 5】

患者の血管および弁のアテローム硬化性石灰化の予防および処置法であって、有効量のビスホスホネートを患者に投与するか；または
ビスホスホネートを血管および弁のアテローム硬化性石灰化の予防および処置用医薬の製造に使用するか；または
ビスホスホネートを腎不全に関連する血管および弁の石灰化の予防および処置用医薬の製造に使用することを含む、方法。

【請求項 6】

患者のアテローム硬化性プラークの安定化法であって、患者に有効量のビスホスホネートを投与するか；または
ビスホスホネートをアテローム硬化性プラークの安定化用医薬の製造に使用することを含む、方法。

【請求項 7】

中空管における平滑筋細胞の増殖および移動、または増加した細胞増殖または減少したアポトーシスもしくは増加したマトリックス沈着を、それを必要としている哺乳動物において、予防または処置する方法であって、治療的有效量のビスホスホネート、例えばゾレドロン、酸またはその薬学的に許容される塩を、所望により 1 個またはそれ以上の他の活性成分と共に投与することを含む、方法。

【請求項 8】

血管壁の動脈内膜肥厚の処置法であって、治療的有效量のビスホスホネート、例えばゾレドロン酸またはその薬学的に許容される塩を、所望により 1 個またはそれ以上の他の活性成分と共に投与することを含む、方法。

【請求項 9】

ビスホスホネートを局所投与する、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の使用または方法。

【請求項 10】

血管壁の動脈内膜肥厚を処置しまたは易破綻性アテローム硬化性プラークを安定化する、請求項 9 に記載の使用または方法であって、治療的有效量のビスホスホネート、例えばゾレドロン酸またはその薬学的に許容される塩の、所望により 1 個またはそれ以上の他の活性成分と共に、カテーテル利用デバイス、腔内医療デバイスまたは血管の外部 / 外膜側面に適用するデバイスからの制御された送達を含む、方法。

【請求項 11】

ビスホスホネート、例えばゾレドロン酸またはその薬学的に許容される塩を、カルシニューリン阻害剤、EDG-レセプターアゴニスト、抗炎症剤、mTOR 阻害剤、抗増殖剤、微小管安定化または不安定化剤、チロシンキナーゼ阻害剤、破骨細胞活性を阻害する化合物、PDGF レセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物または PDGF に結合しまたは PDGF レセプターの発現を減少させる化合物もしくは抗体または抗体、EGF レセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物もしくは抗体または EGF に結合しまたは EGF

10

20

30

40

50

F レセプターの発現を減少させる化合物、V E G F レセプターチロシンキナーゼもしくは V E G F レセプターを阻害する化合物もしくは抗体または V E G F に結合する化合物もしくは抗体、キナーゼの調節剤からなる群から選択される、1 個またはそれ以上の他の活性成分と共に投与または送達する、請求項 9 記載の方法。

【請求項 1 2】

a) 局所適用または中空管での投与に適した医療デバイス、および b) 医療デバイスに放出可能なように装着された治療量のゾレドロン酸またはその薬学的に許容される塩を含む、薬剤送達デバイスまたはシステム。

【請求項 1 3】

b) 治療量のビスホスホネート、例えばゾレドロン酸またはその薬学的に許容される塩を、治療量の 1 個またはそれ以上の他の活性成分と共に含み、各々医療デバイス放出可能なように添えられ、他の活性成分がカルシニューリン阻害剤、E D G - レセプターアゴニスト、抗炎症剤、m T O R 阻害剤、抗増殖剤、微小管安定化または不安定化剤、チロシンキナーゼ阻害剤、破骨細胞活性を阻害する化合物、P D G F レセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物もしくは抗体または P D G F と結合するか、P D G F レセプターの発現を減少させる化合物、E G F レセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物もしくは抗体または E G F レセプターの発現を減少させる化合物、V E G F レセプターチロシンキナーゼもしくは V E G F レセプターを阻害する化合物もしくは抗体または V E G F に結合する化合物、キナーゼの調節剤の阻害剤からなる群から選択される、請求項 1 2 記載のデバイス。

10

20

【請求項 1 4】

b) 治療量のビスホスホネート、例えばゾレドロン酸またはその薬学的に許容される塩を、治療量の 1 個またはそれ以上の他の活性成分と共に含み、各々が医療デバイスに放出可能なように装着され、他の活性成分がカルシニューリン阻害剤、m T O R 阻害剤、E D G - レセプターアゴニスト、抗炎症剤、微小管安定化または不安定化剤、破骨細胞活性を阻害する化合物、P D G F レセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物もしくは抗体または P D G F と結合するか、P D G F レセプターの発現を減少させる化合物、E G F レセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物もしくは抗体または E G F に結合するか、E G F レセプターの発現を減少させる化合物、V E G F レセプターチロシンキナーゼもしくは V E G F レセプターを阻害する化合物もしくは抗体または V E G F に結合する化合物、キナーゼ調節剤(すなわちアンタゴニストまたはアゴニスト)の阻害剤からなる群から選択されている、請求項 1 2 記載のデバイス。

30

【請求項 1 5】

投与または送達が、カテーテル送達系、血管の外部/外膜側面に適用するデバイス、局所注射デバイス、留置デバイス、ステント、被覆ステント、スリーブ、ステント-グラフト、ポリマー製管腔内ペーピングまたは制御放出マトリックスを使用して成される、請求項 9 から 1 4 のいずれかに記載の方法またはデバイス。

【請求項 1 6】

ビスホスホネートが、次に掲げる化合物またはその薬学的に許容される塩、またはその水和物からなる群から選択されている、請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の方法、使用またはデバイス：3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸(パミドロロン酸)、例えばパミドロネート(A P D)；3 - (N, N - ジメチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸、例えばジメチル - A P D；4 - アミノ - 1 - ヒドロキシブタン - 1, 1 - ジホスホン酸(アレンドロン酸)、例えばアレンドロネート；1 - ヒドロキシ - エチデン - ビスホスホン酸、例えばエチドロネート；1 - ヒドロキシ - 3 - (メチルペンチルアミノ) - プロピリデン - ビスホスホン酸、イバンドロン酸、例えばイバンドロネート；6 - アミノ - 1 - ヒドロキシヘキサン - 1, 1 - ジホスホン酸、例えばアミノ - ヘキシル - B P；3 - (N - メチル - N - n - ペンチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸、例えばメチル - ペンチル - A P D (= B M 2 1.0 9 5 5)；1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾール - 1 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；その

40

50

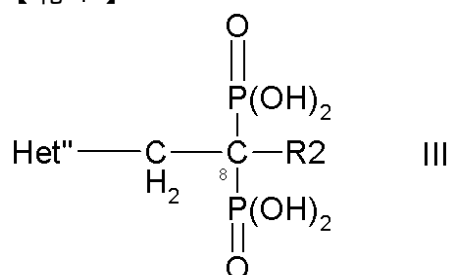
N - メチルピリジニウム塩、例えばNE - 1 0 2 4 4またはNE - 1 0 4 4 6のようなN - メチルピリジニウムヨウジドを含む、1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸(リセドロネート)、例えばリセドロネート；1 - (4 - クロロフェニルチオ)メタン - 1, 1 - ジホスホン酸(チルドロン酸)、例えばチルドロネート；3 - [N - (2 - フェニルチオエチル) - N - メチルアミノ] - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸；1 - ヒドロキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロパン - 1, 1 - ジホスホン酸、例えばEB 1 0 5 3 (Leo)；1 - (N - フェニルアミノチオカルボニル)メタン - 1, 1 - ジホスホン酸、例えばFR 7 8 8 4 4 (藤沢)；5 - ベンゾイル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾール - 3, 3 - ジホスホン酸テトラエチルエステル、例えばU - 8 1 5 8 1 (Upjohn)；1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸、例えばYM 5 2 9；および1, 1 - ジクロロメタン - 1, 1 - ジホスホン酸(クロドロネート)、例えばクロドロネート。

10

【請求項 17】

ビスホスホネートが、式III

【化 1】



20

〔式中、

Het'' はイミダゾリル、2 H - 1, 2, 3 -、1 H - 1, 2, 4 - または4 H - 1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリルまたはチアジアゾリルラジカルであり、これは非置換または低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル(該基は低級アルキル、低級アルコキシおよび/またはハロゲンでモノ - またはジ - 置換される)、ヒドロキシ、ジ - 低級アルキルアミノ、低級アルキルチオおよび/またはハロゲンでC - モノ - またはジ置換され、低級アルキルまたはフェニル - 低級アルキル(該基はフェニル部分を低級アルキル、低級アルコキシおよび/またはハロゲンでモノ - またはジ - 置換される)で置換可能なN - 原子をN - 置換されており、R₂ は水素、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルチオまたはハロゲンであり、低級ラジカルは7個までの(7個を含む)C - 原子を有する。〕

30

の化合物またはその薬理学的に許容される塩である、請求項1から15のいずれかに記載の方法、使用またはデバイス。

【請求項 18】

ビスホスホネートがゾレドロネ酸、または薬学的に許容されるその塩もしくは任意のその水和物である、請求項17記載の方法、使用またはデバイス。

40

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、ビスホスホネートの新規治療的使用およびビスホスホネートを含む、治療用デバイスに関する。

【0002】

ビスホスホネートは、過剰のまたは不適切な骨再吸収が関与する、種々の良性および悪性疾患の両方における破骨細胞活性を阻害するために広範囲に使用されている。これらのピロホスフェートアナログは骨格関連事象の発生を減少させるだけではなく、また、患者に臨床的利益および延命改善を提供する。ビスホスホネートは骨再吸収をインビボで阻止

50

できる；ビスホスホネートの治療的効果は、骨粗鬆症、骨減少症、骨ページェット病、腫瘍誘発高カルシウム血症(TIH)および、より最近、骨転移(BM)および多発性骨髄腫(MM)で証明されている(総説としては、Fleisch H 1997 Bisphosphonates clinical. In Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68 163参照)。ビスホスホネートが骨再吸収を阻害する機構はまだ完全に理解されておらず、試験したビスホスホネート毎に変化するように見える。ビスホスホネートは骨のヒドロキシアパタイト結晶と強く結合し、骨ターンオーバーおよび再吸収を減少させ、血中のヒドロキシプロリンまたはアルカリホスファターゼのレベルを減少させ、加えて、破骨細胞の形成、集合、活性化および活性を阻害する。最近、コレステロール生合成のメバロネート経路の酵素であるフェルネシルジホスフェート合成が、窒素 - 含有ビスホスホネートの標的分子として同定されている(Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. 2000. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer 88(suppl): 2961-2978にレビュー)。

10

【0003】

血管と骨疾患の間の関連に関する証拠が蓄積してきている：石灰化はアテローム硬化性プラークの共通の性質であり、骨粗鬆症はアテローム性動脈硬化症と血管石灰化の両方に関連している。冠状動脈石灰化と低骨中無機質密度の間の(Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV, Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. Calcif Tissue Int. 1998 62: 209-13)ならびに頸動脈アテローム硬化性プラーク範囲と骨中無機質低密度の間(Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, Kawai A, Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. Stroke. 1997 28: 1730-2)の相関が発見されている。長期的な研究は、骨損失の程度が大きい患者がまた動脈石灰化の最も重篤な進行を有することが証明されている(Kiel DP, Kaupila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW, Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study, Calcif Tissue Int. 2001 68: 271-6)。さらに、シングルトン - メルテン症候群の患者は、骨粗鬆症が進行した骨粗鬆症と、大動脈および弁の進行した石灰化の両方を示す(Singleton EB, Merten DF, An unusual syndrome of widened medullary cavities of the metacarpals and phalanges, aortic calcification and abnormal dentition. Pediatr Radiol. 1973 1: 2-7)。アテローム硬化性病巣は、主要骨マトリックスタンパク質(オステオネクチン、オステオカルシン、オステオポンチン)の存在ならびにフランク骨(Doherty TM, Uzui H, Fitzpatrick LA, Tripathi PV, Dunstan CR, Asotra K, Rajavashisth TB. Rationale for the role of osteoclast-like cells in arterial calcification. FASEB J. 2002 16: 577-82; Watson KE, Demer LL. The atherosclerosis-calcification link? Curr Opin Lipidol. 1996 7: 101-4)を含む、骨格の骨の特性を共有する。しかしながら、アテローム性動脈硬化症と骨粗鬆症の間の関係、ならびに血管石灰化のアテローム性動脈硬化症の病因に対する関連は、完全に理解されていないままである。

20

30

【0004】

多くのヒトは、心臓、肝臓、腎臓および脳のような主要臓器を灌流する、血管の進行的閉塞によりもたらされる循環系疾患に苦しむ。このようなヒトにおける血管の重篤な閉塞は、例えば虚血傷害、高血圧、卒中または心筋梗塞を起こす。冠または末梢血流を制限しまたは閉塞するアテローム硬化性病巣は、冠動脈性心疾患、卒中、動脈瘤および末梢に由来する跛行(peripheral claudication)を含む、虚血疾患関連罹患または致死の主な原因である。心筋または他の臓器が関係した疾患の進行を停止させ、より進行した疾患状態を予防するために、疾患部位での経皮経管冠動脈形成(PTCA)、経皮経管的血管形成(PTA)、ステント留置、アテローム切除術、および他のタイプのカテーテル利用血管再開通術/薬剤局所送達法のような医学的血管再開通術が、血管管腔を介した提供または血管の外部/外膜側面を介した適用のいずれかにより、さらには、バイパス形成により、利用

40

50

されている。薬剤含有微小管の超音波活性化は、血管再開通術における局所薬剤送達の新侵襲的機構を提供する。

【0005】

自然の動脈で見られる増殖性狭窄/閉塞に加えて、結果としての血流の閉塞/減少を伴う類似の管腔複合過程が、バイパス・グラフト内、移植における吻合部位、透析アクセスを作るために使用した血管および静脈において起こる。したがって、血管形成および/またはステント留置および/または他のタイプのカテーテル利用局所送達のような血管再開通術も、これらの病理学的状態に使用される。

【0006】

種々の血管再開通術後のアテローム硬化性冠状動脈が再び狭窄すること(再狭窄)は、使用した方法および動脈部位に依存して、この処置を受けた患者の10 - 80%で起こる。さらに、アテローム性動脈硬化症により閉塞した動脈の開通、すなわち血管再開通術はまた血管壁内の内皮細胞および平滑筋細胞を傷害し、したがって、血栓性および炎症性応答を開始させる。血小板由来増殖因子のような細胞由来増殖因子、マクロファージ、白血球または平滑筋細胞それ自体の浸潤が、平滑筋細胞における増殖性および移動性反応を引き起こす。局所増殖および移動と同時に、炎症性細胞はまた血管傷害の部位にも侵襲し、血管壁のより深い層に移動し得る。増殖/移動は、通常、傷害後1日から2日以内に開始し、使用した血管再開通術に依存して、数日および数週間続く。アテローム硬化性病巣内のおよび移動、増殖および/または分泌している媒体中の両方の細胞は、かなりの量の細胞外マトリックスタンパク質を分泌する。増殖、移動および細胞外マトリックス合成は、傷害された内皮細胞層が修復されるまで続き、その時点で増殖は脈管内膜内で遅くなる。新しく形成された組織は新生内膜、脈管内膜の肥厚または再狭窄病巣と呼ばれ、通常血管管腔の狭窄をもたらす。さらに、収縮性リモデリング、例えば、血管リモデリングがさらなる脈管内膜肥厚または過形成を起こすため、管腔狭窄が起る。

【0007】

したがって、傷害、例えば外科的傷害、例えば血管再開通術 - 誘発傷害を含む、例えば血管傷害後に起こる、例えばまた心臓または他の臓器移植片における脈管内膜肥厚または再狭窄を予防または処置するための有効な処置および薬物送達系の必要性がある。

【0008】

したがって、デバイスの被覆表面で、またはその近くに薬物または十分な薬物活性の持続した送達を可能にする、薬物含有医療デバイスの提供が、本発明の目的である。

また、安定化された、複合体化薬剤被覆を伴う医療デバイス、およびこのようなデバイスの製造法の提供が、本発明の目的である。

【0009】

さらに、体内組織への薬剤の時限式または長期送達を可能にする、薬剤放出被覆ステントまたは医療デバイスの提供が、本発明の目的である。薬剤の時限式送達または長期送達を可能にする薬剤放出医療デバイスの製造法の提供が、本発明のさらなる目的である。このように、インプラント可能な医療デバイスの表面の生体安定性、アブレーション - 耐性、潤滑性および生体活性を促進する、改善された生体適合性複合体化薬剤コーティング、とりわけ熱感受性生体分子を含む複合体化薬剤コーティングの必要性がある。特に、改善された、費用効率のよい、抗アテローム硬化性および/または抗血栓性および/または抗再狭窄および/または抗炎症性特性を有複合体化薬剤コーティングおよびデバイスの、およびそれを提供するより優れた方法の必要性がある。本発明は、これらおよび他の必要性に合う。

【0010】

ビスホスホネート、特にゾレドロン酸が、所望により他の活性化合物、例えばmTOR阻害特性を有する化合物または抗炎症性特性を有する化合物と組み合わせて、アテローム性動脈硬化症の処置に使用し得、特に、アテローム硬化性病巣部位に局所的に投与した場合、有利な効果を有することが、本発明により驚くべきことに判明した。

【0011】

ゾレドロン酸は、驚くべきことにとりわけカテーテルを利用するデバイス、腔内医療デバイスまたは血管の外部／外膜側面に適用するデバイスからの制御された送達に十分適している。薬学的に許容されるポリマーは、ゾレドロン酸の治療特性を変えず、不利に影響しない。逆に、ゾレドロン酸は体温で任意の薬学的に許容されるポリマー中で、およびヒト血漿中で特に安定であり、被覆ステント中への期待以上の長期貯蔵を可能にする。ゾレドロン酸は、ポリマーにより医療デバイスに容易に確保させ、コーティングから体内に放出する速度を容易に制御できるため、特に適している。さらに、ゾレドロン酸被覆ステントは薬剤の長期送達を可能にする。液体投与と同じ生物学的効果を得るための、ゾレドロン酸被覆ステントの生体有効性を制御することは、特に価値がある。

【0012】

10

さらに、ゾレドロン酸は、アテローム性動脈硬化症および再狭窄および移植後の狭窄、特に、アテローム性動脈硬化症および血管再開通術後の再狭窄に優れた効果を有することが本発明により判明した。

【0013】

したがって、本発明の第一の態様において、本発明は、処置を必要とする患者におけるアテローム性動脈硬化症の処置法であり、ビスホスホネートの有効量を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0014】

この態様において、本発明は、アテローム性動脈硬化症の処置用医薬の製造における、ビスホスホネートの使用をさらに提供する。

20

この態様において、本発明は、哺乳類におけるアテローム性動脈硬化症関連疾患または病理学的状態を処置するためのビスホスホネートの使用をさらにまた提供する。

【0015】

この態様において、本発明は、腎不全に関連する石灰化を処置するためのビスホスホネートの使用をさらにまた提供する。

本発明は、特に、血管壁、例えば、動脈、および弁、例えば心臓弁のアテローム硬化性石灰化に適用できる。

【0016】

骨再吸収の阻害に加えて、ビスホスホネートは、また哺乳類における疾患または病理学的状態に関連する血管形成を有利に阻害しまたはおそらく逆転さえする(WO 00 / 7 1 1 4)。このように、アテローム硬化性プラーク患者のビスホスホネート処置は、有利にはプラーク不安定性および破裂に関連する血管形成の阻害をもたらし、これは血栓症などをもたらし得る。さらに、石灰化、特に、石灰化小節形成の阻害は、プラーク不安定性および破裂を阻害または減少する。(Prog Cardiovasc Dis. 2002 44: 349-56)。

30

【0017】

このように、特定の実施態様において、本発明はアテローム硬化性プラークを安定化し、したがって、心筋梗塞、突然死および卒中の危険性を減少させるための、ビスホスホネート処置の使用を含む。

【0018】

本明細書に置いて、“処置する”または“処置”なる用語は、アテローム性動脈硬化症の予防的または防止的処置ならびに治療的または軽減的処置の両方、特に、動脈および弁のアテローム硬化性石灰化の予防および処置、および、アテローム硬化性プラークの、好ましくは、結果として心筋梗塞、突然死、急性冠症候群、末梢動脈性跛行および卒中の危険性の減少が伴う、安定化を意味する。これに加えて、および特に、本発明は、中空管における平滑筋細胞の増殖および移動、または増加した細胞増殖または減少したアポトーシスもしくは増加したマトリックス沈着を予防または処置する方法を含む。

40

【0019】

したがって、さらなる実施態様において、本発明は以下の態様を提供する：

(I)患者の血管および弁におけるアテローム硬化性石灰化の予防および処置法であり、患者に有効量のビスホスホネートを投与することを含む、方法；および

50

(II)血管および弁におけるアテローム硬化性石灰化の予防および処置用医薬の製造における、ビスホスホネートの使用。

(III)腎不全に関連する血管および壁の石灰化の予防および処置用医薬の製造における、ビスホスホネートの使用。

【0020】

したがって、さらに別の実施態様において、本発明は以下の態様を提供する：

(I)患者におけるアテローム硬化性プラークであり、有効量のビスホスホネートを患者に投与することを含む、方法；および

(II)アテローム硬化性プラークの安定化用医薬の製造における、ビスホスホネートの使用。

10

【0021】

したがって、またさらに別の実施態様において、本発明は以下の態様を提供する：

(I)患者における中空管における平滑筋細胞の増殖および移動、または増加した細胞増殖または減少したアポトーシスもしくは増加したマトリックス沈着を予防または処置する、または血管壁の血管壁の脈管内膜肥厚を処置する方法であり、有効量のビスホスホネートを患者に投与することを含む、方法；および

(II)中空管における平滑筋細胞の増殖および移動、または増加した細胞増殖または減少したアポトーシスもしくは増加したマトリックス沈着を予防または処置する、または血管壁の血管壁の脈管内膜肥厚を処置するための医薬の製造における、ビスホスホネートの使用。

20

【0022】

本発明の使用および方法は、ビスホスホネートを骨転移の発症または過剰な骨吸収の予防または阻害に使用している既存の悪性疾患の治療、およびまたリウマチ性関節炎および骨関節症のような炎症性疾患、ならびに骨粗鬆症および骨減少症のすべての形のための処置を改善する。

【0023】

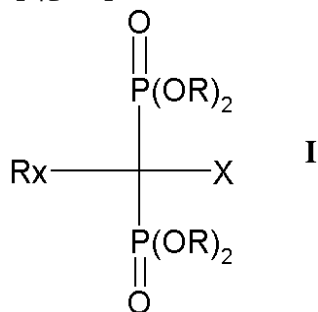
本発明において使用するためのビスホスホネートは、好ましくはN - ビスホスホネートである。

【0024】

本発明の開示の目的で、N - ビスホスホネートは、特徴的ジェミナル・ビスホスフェート(P - C - P)部分に加えて、窒素含有側鎖を含む化合物、例えば、式I

30

【化1】



40

〔式中、

Xは水素、ヒドロキシル、アミノ、アルカノイル、または、C₁ - C₄アルキルもしくはアルカノイル基で置換されたアミノであり；

Rは水素またはC₁ - C₄アルキルであり、そして

Rxは、所望により置換されているアミノ基を含むヒドロカルビル側鎖、または窒素含有ヘテロ環(芳香族性窒素含有ヘテロ環を含む)である。〕

の化合物、および薬学的に許容されるその塩またはその任意の水和物である。

【0025】

したがって、例えば、本発明において使用するために適当なN - ビスホスホネートは、

50

以下の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは任意のその水和物を含み得る：3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロパン - 1,1 - ジホスホン酸(パミドロホン酸)、例えばパミドロネート(APD)；3 - (N,N - ジメチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1,1 - ジホスホン酸、例えばジメチル - APD；4 - アミノ - 1 - ヒドロキシブタン - 1,1 - ジホスホン酸(アレンドロン酸)、例えばアレンドロネート；1 - ヒドロキシ - 3 - (メチルペンチルアミノ) - プロピリデン - ビスホスホン酸、イバンドロン酸、例えばイバンドロネート；6 - アミノ - 1 - ヒドロキシヘキサン - 1,1 - ジホスホン酸、例えばアミノ - ヘキシル - BP；3 - (N - メチル - N - n - ペンチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1,1 - ジホスホン酸、例えばメチル - ペンチル - APD (= BM 21.0955)；1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾール - 1 - イル)エタン - 1,1 - ジホスホン酸、例えばゾレドロホン酸；そのN - メチルピリジニウム塩、例えばNE - 10244またはNE - 10446のようなN - メチルピリジニウムヨウジドを含む、1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル)エタン - 1,1 - ジホスホン酸(リセドロホン酸)、例えばリセドロネート；3 - [N - (2 - フェニルチオエチル) - N - メチルアミノ] - 1 - ヒドロキシプロパン - 1,1 - ジホスホン酸；1 - ヒドロキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロパン - 1,1 - ジホスホン酸、例えばEB 1053 (Leo)；1 - (N - フェニルアミノチオカルボニル)メタン - 1,1 - ジホスホン酸、例えばFR 78844 (藤沢)；5 - ベンゾイル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラゾール - 3,3 - ジホスホン酸テトラエチルエステル、例えばU - 81581 (Upjohn)；および1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル)エタン - 1,1 - ジホスホン酸、例えばYM 529。

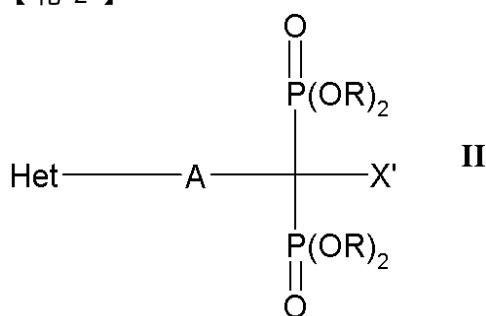
10

20

【0026】

一つの実施態様において、本発明において使用するために特に好ましいN - ビスホスホネートは、式II

【化2】



30

〔式中、

Hetはイミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾール、ピリジン、1,2,3 - トリアゾール、1,2,4 - トリアゾールまたはベンゾイミダゾールラジカルであり、これは所望によりアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、所望によりアルキルまたはアルカノイルラジカルで置換されているアミノ基、または、所望によりアルキル、ニトロ、アミノまたはアミノアルキルで置換されているベンジルで置換されている；

40

Aは、1個から8個の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖、飽和または不飽和炭化水素であり；

X'は、所望によりアルカノイルで置換されている水素原子、または所望によりアルキルもしくはアルカノイルラジカルで置換されているアミノ基であり、そして

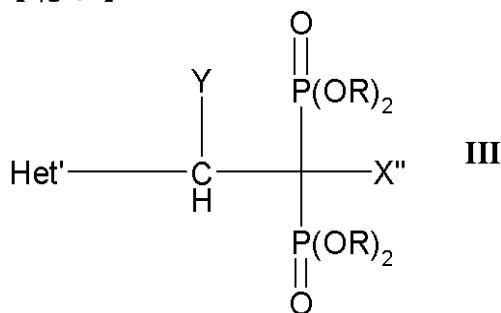
Rは水素原子またはアルキルラジカルである。〕

の化合物、およびその薬理的に許容される塩を含む。

【0027】

さらなる実施態様において、本発明で使用するための特に好ましいビスホスホネートは、式III

【化 3】



10

〔式中、

H e t 'は、イミダゾリル、イミダゾリニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサゾリニル、チアゾリル、チアゾリニル、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルからなる群から選択される置換または非置換ヘテロ芳香族性5員環であり、該環は部分的に水素化され、該置換基はC₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ、フェニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ハロゲンおよびアミノからなる群の少なくとも一つから選択され、H e t の二つの隣接アルキル置換基は一緒になって第2の環を形成でき；

Y は水素またはC₁ - C₄アルキルであり；

X '' は水素、ヒドロキシル、アミノ、またはC₁ - C₄アルキルで置換されているアミノ基であり、そして、

R は水素またはC₁ - C₄アルキルである。〕

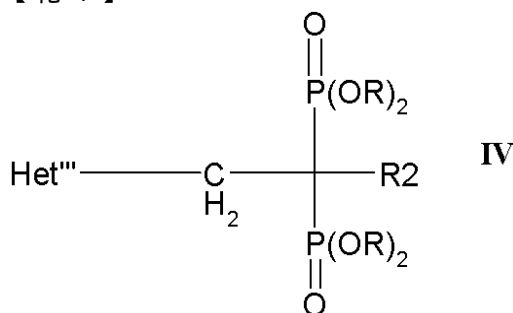
の化合物、ならびにその薬理学的に許容されるおよび異性体を含む。

20

【0028】

さらに別の実施態様において、本発明に置いて使用するための特に好ましいビスホスネートは、式IV

【化 4】



30

〔式中、

H e t '''はイミダゾリル、2H - 1, 2, 3 -、1H - 1, 2, 4 - または4H - 1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリルまたはチアジアゾリルラジカルであり、これは非置換または低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル(該基は低級アルキル、低級アルコキシおよび/またはハロゲンでモノ - またはジ - 置換される)、ヒドロキシ、ジ - 低級アルキルアミノ、低級アルキルチオおよび/またはハロゲンでC - モノ - またはジ置換され、低級アルキルまたはフェニル - 低級アルキル(該基はフェニル部分を低級アルキル、低級アルコキシおよび/またはハロゲンでモノ - またはジ - 置換される)で置換可能なN - 原子をN - 置換されており、そして

40

R 2 は水素、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルチオまたはハロゲンであり、

低級ラジカルは7個までの(7個を含む)C - 原子を有する。〕、

またはその薬理学的に許容される塩を含む。

【0029】

50

本発明において使用するための特に好ましいN - ビスホスホネートは：

2 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

2 - (1 - ベンジルイミダゾール - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

2 - (1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

1 - アミノ - 2 - (1 - メチルイミダゾール - 4 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

1 - アミノ - 2 - (1 - ベンジルイミダゾール - 4 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

2 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

2 - (1 - ベンジルイミダゾール - 2 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

2 - (イミダゾール - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

2 - (イミダゾール - 1 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

2 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

2 - (Thiazol - 2 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

2 - (イミダゾール - 2 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

2 - (2 - メチルイミダゾール - 4 (5) - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

2 - (2 - フェニルイミダゾール - 4 (5) - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸；

2 - (4, 5 - ジメチルイミダゾール - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸、および

2 - (2 - メチルイミダゾール - 4 (5) - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸、

およびそれらの薬理学的に許容される塩である。

【0030】

本発明において使用するために最も好ましいN - ビスホスホネートは、2 - (イミダゾール - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸(ゾレドロン酸)またはその薬理学的に許容される塩である。

【0031】

上記のすべてのN - ビスホスホン酸誘導体は、文献から既知である。これは、その製造法を含む(例えばEP - A - 5 1 3 7 6 0、pp. 1 3 - 4 8 参照)。例えば、3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸は、例えばUS特許第3, 9 6 2, 4 3 2号に記載のように、ならびに、二ナトリウム塩はUS特許第4, 6 3 9, 3 3 8号および第4, 7 1 1, 8 8 0号に記載のように製造し、そして1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾール - 1 - イル)エタン - 1, 1 - ジホスホン酸は、例えばUS特許第4, 9 3 9, 1 3 0号に記載のように製造する。またUS特許第4, 7 7 7, 1 6 3号、第4, 6 8 7, 7 6 7号およびEP 0 2 7 5 8 2 1 B 参照。

【0032】

N - ビスホスホネートは、適当な場合、異性体の形または異性体混合物の形で、典型的に、エナンチオマーまたはジアステレオマーのような光学異性体または幾何異性体、典型的にcis - trans異性体として使用し得る。光学異性体は純粋なアンチボートおよび/またはラセミ体の形で得られる。

【0033】

N - ビスホスホネートは、その水和物の形で使用も使用でき、または結晶化に使用した他の溶媒を含み得る。

【0034】

薬理学的に許容される塩は、好ましくは塩基との塩、簡便にはアルカリ金属塩、例えばカリウムおよびとりわけナトリウム塩、またはアルカリ土類金属塩、好ましくはカルシウ

10

20

30

40

50

ムまたはマグネシウム塩を含む、元素周期表のⅠa、Ⅰb、ⅡaおよびⅡbのグループ由来の金属塩、およびまたアンモニアまたは有機アミンとのアンモニウム塩である。

【0035】

とりわけ好ましい薬学的に許容される塩は、ビスホスホン酸の酸性水素の1個、2個、3個または4個、特に1個または2個が、薬学的に許容されるカチオン、特にナトリウム、カリウムまたはアンモニウムで、まず第一にナトリウムで置換されているものである。

【0036】

薬学的に許容される塩の非常に好ましいグループは、一つの酸性水素と一つの薬学的に許容されるカチオン、とりわけナトリウムを、ホスホン酸基の各々に有することにより特徴付けられる。

10

【0037】

本発明の薬剤(N - ビスホスホネート)は、好ましくは、治療的有效量の活性剤を、所望により、投与に適した無機または有機、固体または液体の薬学的に許容される担体と共に、または混合して含む、医薬組成物の形で使用する。

【0038】

医薬組成物は、例えば、経口、直腸、エアロゾル吸入または経鼻投与のような経腸投与用組成物、静脈内または皮下投与のような非経腸投与用組成物、または、経皮投与用(例えば受動的またはイオン泳動的(iontophoretic))組成物であり得る。

【0039】

好ましくは、医薬組成物は経口または非経腸(とりわけ静脈内、動脈内または経皮)投与に適している。静脈内および経口、まず何よりも静脈内投与が、特に重要であると考えられる。好ましくはビスホスホネート活性成分は、非経腸、最も好ましくは静脈内形である。

20

【0040】

投与の特定の形態および投与量は、主治医により、具体的な患者、とりわけ年齢、体重、ライフスタイル、活動レベル、ホルモン状態(例えば閉経後など)および骨中無機質密度を必要に応じて考慮して、選択し得る。最も好ましくは、しかしながら、ビスホスホネートを静脈内投与する。

【0041】

本発明の薬剤の投与量は、活性成分の効果および作用期間、投与の形態、温血動物種および/または温血動物の性別、年齢、体重および個々の状態のような種々の因子に依存し得る。

30

【0042】

通常、投与量は、ビスホスホネート活性成分の1回投与量0.002 - 20.0 mg/kg、とりわけ0.01 - 10.0 mg/kgを、約75 kgの体重の温血動物に投与する。所望の場合、この投与量を、複数回の、所望により等しい部分投与量により摂取し得る。

“mg/kg”は、処置すべき哺乳類 - ヒトを含む - の体重kgあたりの薬剤mgを意味する。

【0043】

上記投与量は、- 単回投与(これは好ましい)または複数回部分投与のいずれかで - 、例えば1日1回、週に1回、月に1回、3ヶ月毎に1回、6ヶ月毎に1回または年に1回、繰り返し得る。言い換えると、医薬組成物は、連続した毎日の治療から、断続的周期的治療の範囲のレジメンで投与し得る。

40

【0044】

好ましくは、ビスホスホネートは、ページェット病、腫瘍誘導高カルシウム血症または骨粗鬆症のような、ビスホスホン酸誘導体で伝統的に処置する疾患の処置に使用されているのと同じ程度の投与量で投与する。言い換えると、好ましくはビスホスホン酸誘導体は、同様にページェット病、腫瘍誘導高カルシウム血症または骨粗鬆症の処置に治療的に有効である投与量で投与する、すなわち好ましくは同様に骨再吸収の阻害に有効な量で投与する。例えば、好ましい窒素 - 含有ビスホスホネート、例えばゾレドロン酸およびその塩に関して、約0.5から約20 mg、好ましくは約1から約10 mgの範囲のビスホスホネー

50

トの投与量をヒト患者に使用し得る。

【0045】

単回投与単位形の製剤は、好ましくは約1%から約90%の、および単回投与単位形ではない製剤は、好ましくは約0.1%から約20%の活性成分を含む。カプセル、錠剤または糖衣錠のような単回投与単位形は、例えば約1mgから約500mgの活性成分を含む。

【0046】

経腸および経口投与用医薬製剤は、例えば、糖衣錠、錠剤またはカプセル、およびまたアンプルでもある、単位投与形である。それらは、それ自体既知の方法で、例えば、慣用の混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥工程により製造する。

【0047】

例えば、経口投与用医薬製剤は、活性成分と固体担体を合わせ、適当な場合、得られた混合物を造粒し、所望によりまたは必要であれば、適当な賦形剤の添加後、混合物または顆粒を錠剤または糖衣錠コアに加工することにより得ることができる。適当な担体は、とりわけ糖、例えばラクトース、サッカロース、マンニトールまたはソルビトール、セルロース製剤および/またはリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウムのような充填剤、およびまた例えば、コーン、小麦、米またはジャガイモ澱粉を使用した澱粉ペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドンのような結合剤、および、所望により、上記の澱粉やカルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸またはアルギン酸ナトリウムのようなその塩のような崩壊剤である。賦形剤はとりわけ流動調節剤および滑剤、例えばケイ酸、タルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウムのようなその塩、および/またはポリエチレングリコールである。糖衣錠コアは適当なコーティングを施され、それは、胃酸に耐性、とりわけ、所望によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタンを含み得る濃縮糖溶液、または、適当な有機溶媒または溶媒混合物中のラッカー溶液であるか、胃酸に耐性のコーティングを作るために、酢酸フタル酸セルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのような適当なセルロース製剤の溶液を使用する。着色物質または色素を、例えば、同定の目的で、または、活性成分の異なる用量の指示のために錠剤または糖衣錠コーティングに付加し得る。

【0048】

他の経口投与可能医薬製剤は、ゼラチンから成る乾燥充填カプセル、およびまた、ゼラチンとグリセロールまたはソルビトールのような可塑剤から成る軟、密封カプセルである。乾燥充填カプセルは、活性成分を、顆粒の形で、例えば、ラクトースのような充填剤、澱粉のような結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムのような流動促進剤、および、適当な場合、安定化剤との混合物で含み得る。軟カプセルにおいて、活性成分は好ましくは脂肪油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコールのような適当な液体に溶解または懸濁しており、安定化剤を添加することも可能である。

【0049】

非経腸製剤は、とりわけ、動脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、皮内、皮下または好ましくは静脈内のような種々の経路で有効な、注射用流体である。このような流体は、好ましくは等張水性溶液または懸濁液であり、これは、使用前に、例えば、活性成分を単独でまたは薬学的に許容される担体と共に含む、凍結乾燥製剤から調製できる。医薬製剤は、滅菌し得および/または補助剤、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤および/または乳化剤、可溶化剤、浸透圧調整用塩および/または緩衝剤を含み得る。

【0050】

経皮投与に適当な製剤は、有効量の活性成分を担体と共に含む。有利な担体は、宿主の皮膚の通過を助けるための吸収可能な薬理学的に許容される溶媒である。特徴的に、経皮デバイスは、裏打ち部材、所望により担体と共に化合物を含む貯蔵部、所望により活性成分を宿主の皮膚に制御されたかつ長期間にわたり予定された速度で送達させるための速度制御バリア、および、皮膚にデバイスを固定する手段を含む、バンデージの形である。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 1 】

本発明のさらなる態様において、ビスホスホネートをアテローム性動脈硬化症病巣部位に、とりわけカテーテルを用いるデバイスからの制御された送達、腔内医療デバイスまたは血管の外部 / 外膜側面に適用するデバイスにより局所的に投与する。

【 0 0 5 2 】

心臓、肝臓、腎臓および脳のような主要臓器を灌流する血管の進行的遮断によりもたらされる循環器疾患は、血管の外部 / 外膜側面への、例えば血管の周りを包み、次いで抗アテローム硬化性および / または抗血栓性および / または抗再狭窄および / または抗炎症性である薬剤を放出する薬剤送達デバイスの適用により治療できることが判明した。

【 0 0 5 3 】

本明細書において、中空管は、ガスまたは液体、好ましくは液体最も好ましくは、血液を輸送する機能を有し、例えば、血管、静脈、動脈などであり、アテローム性動脈硬化症および / または血管形成および / または再狭窄および / または炎症により影響を受け得る任意の中空管を意図する。

【 0 0 5 4 】

本明細書に置いて、ビスホスホネート、例えばゾレドロン酸を言及した記載は、遊離ビスホスホン酸に加えて、その薬学的塩およびエステルを含み、塩および酸はその水和物ならびに溶媒和物を含む。

【 0 0 5 5 】

本発明にしたがい、ビスホスホネート、例えばゾレドロン酸を、唯一の活性成分として、または、免疫抑制剤、例えばカルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリン、例えばシクロスポリン A、または F K 5 0 6、E D G - レセプターアゴニスト、例えば F T Y 7 2 0、m T O R 阻害剤、例えばラパマイシン誘導体、例えば 4 0 - O - (2 - ヒドロキシエチル) - ラパマイシン、抗炎症剤、例えばステロイド、例えばコルチコステロイド、例えばデキサメタゾンまたはプレドニゾン、N S A I D、例えばシクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば c o x - 2 阻害剤、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブまたはルミラコキシブ、または抗増殖剤、例えばタキサン、例えばタキソール、パクリタキセルまたはドセタキセルを含むが、これに限定されない微小管安定化または不安定化剤、ビンカルカロイド、例えばビンブラスチン、とりわけ硫酸ビンブラスチン、ピンクリスチン、とりわけ硫酸ピンクリスチン、およびビノレルビン、ジスコデルモライドまたはエボシロン、またはその誘導体、例えばエボシロン B またはその誘導体またはテロメラゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、例えばスタウロスポリンおよび関連小分子、例えば U C N - 0 1、B A Y 4 3 - 9 0 0 6、プリオスタチン 1、ペリフォシン、リモフォシン、ミドスタウリン、R O 3 1 8 2 2 0、R O 3 2 0 4 3 2、G O 6 9 7 6、I s i s 3 5 2 1、L Y 3 3 3 5 3 1、L Y 3 7 9 1 9 6、S U 5 4 1 6、S U 6 6 6 8、A G 1 2 9 6、A G 9 5 7 のような一般的にトリホスチンと呼ばれる薬剤と組み合わせ適用し得る。

【 0 0 5 6 】

このさらなる態様において、本発明はまたビスホスホネート、例えばゾレドロン酸の、カルシニューリン阻害剤、例えば上記のもの、m T O R 阻害剤、例えばラパマイシン誘導体、例えば 4 0 - O - (2 - ヒドロキシエチル) - ラパマイシン、E D G - レセプターアゴニスト、例えば上記のもの、微小管安定化または不安定化剤、例えば上記のもの、破骨細胞活性阻害剤、例えば上記のもの、P D G F レセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物もしくは抗体または P D G F と結合するか、P D G F レセプターの発現を減少させる化合物、例えば上記のもの、E G F レセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物もしくは抗体または E G F レセプターの発現を減少させる化合物、例えば上記のもの、V E G F レセプターチロシンキナーゼもしくは V E G F レセプターを阻害する化合物もしくは抗体または V E G F に結合する化合物、例えば上記のもの、キナーゼの調節剤 (すなわちアンタゴニストまたはアゴニスト) の阻害剤、例えば、上記のものと同時の局所投与または送達も提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

本発明のこのさらなる態様の特定の発見にしたがい、以下のものが提供される：

1. 必要とする哺乳類における、中空管における平滑筋細胞の増殖および移動、または増加した細胞増殖または減少したアポトーシスもしくは増加したマトリックス沈着を予防または処置する方法であり、治療的有効量のビスホスホネート、例えばゾレドロン酸を、所望により1個またはそれ以上の他の活性成分、例えば、上記のものと共に局所投与することを含む、方法。

【 0 0 5 8 】

2. 必要とする哺乳類における易破綻性アテローム硬化性プラークを安定化する方法であり、治療的有効量のビスホスホネート、例えばゾレドロン酸を、所望により1個またはそれ以上の他の活性成分、例えば、上記のものと共に局所投与することを含む、方法。

10

【 0 0 5 9 】

3. 血管壁の脈管内膜肥厚を処置する、または易破綻性アテローム硬化性プラークを安定化する方法であり、治療的有効量のビスホスホネート、例えばゾレドロン酸を、所望により1個またはそれ以上の他の活性成分、例えば上記のものと共に、カテーテルに基づいたデバイス、腔内医療デバイス、血管の外部/外膜側面に適用するデバイスから制御された送達をすることを含む、方法。

【 0 0 6 0 】

4. a)中空管における局所適用または投与に適した医療デバイス、例えばカテーテルに基づいた送達デバイス、腔内医療デバイスまたは血管の外部/外膜側面に適用するデバイス、およびb)治療量のビスホスホネート、例えばゾレドロン酸を、所望により、治療量の1個またはそれ以上の、例えば、上記のような活性成分と共に含み、各々、カテーテルに基づいた送達デバイス、医療デバイスまたは血管の外部/外膜側面に適用するデバイスに放出可能なように添えられた、薬剤送達デバイスまたはシステム。

20

【 0 0 6 1 】

好ましい実施態様において、本発明は：

a)アテローム性動脈硬化症、狭窄または再狭窄、例えば、血管再開通術、新血管新生または伝統的な血管再開通術を除く任意の他の血管手術後のおよび/または炎症および/または血栓症による血管壁の脈管内膜肥厚

30

b)A - Vアクセス、例えば腎臓透析患者において使用しているアクセスの閉塞

c)カテーテルに基づいたデバイスまたは腔内医療デバイスに近接したまたは遠位の収縮性リモデリング

d)易破綻性アテローム硬化性プラーク

のための処置法、使用およびデバイスを含む。

【 0 0 6 2 】

このような局所送達デバイスまたはシステムは、アテローム性動脈硬化症、狭窄または再狭窄を減少させるために、冠状動脈、頸動脈、腎動脈、末梢動脈、大脳動脈または任意の他の動脈または静脈位置を含む、任意の血管位置において行われる血管再開通術、バイパスまたは移植法または伝統的な血管再開通術を除く任意の他の血管手術、例えばC A B G、動脈瘤治療、吻合過形成に付随して、ポリテトラフルオロエチレン移植片ありまたはなしの、およびステント留置ありまたはなしの動脈 - 静脈透析の場合のような吻合狭窄を減少させるために、または、任意の他の心臓または移植法、または、先天性血管介入と共に使用できる。薬剤送達デバイスまたはシステムに近接したまたは遠位の収縮性リモデリングを減少させるための使用、伝統的血管再開通術を除く任意の他の血管手術、例えばC A B G、動脈瘤治療、吻合過形成の減少した流動、外膜付随血管再開通術、例えば、A - Vアクセス、例えば腎臓透析患者に使用するアクセスの閉塞への局所送達。このような局所送達デバイスまたはシステムはまた易破綻性アテローム硬化性プラークの安定化に使用できる。

40

【 0 0 6 3 】

ビスホスホネート、例えばゾレドロン酸またはその薬学的に許容される塩は、以後、“

50

薬剤”と呼ぶ。上記のようにゾレドロン酸と共に使用し得る他の活性成分は、以後、集合的に“補助剤”と呼ぶ。薬剤は、薬剤または薬剤+補助剤を意味する。

局所投与は好ましくは血管病巣部位に、または、その近くに行く。

【0064】

投与は、1個またはそれ以上の経路により行い得る：カテーテルまたは他の血管送達システム、鼻腔内、気管支内、腹腔内または食道に(eosophagal)を介して。中空管は、血管(動脈または静脈)のような循環器系管、組織管腔、リンパ経路、消化器官を含む消化管、呼吸器管、排泄系管、生殖器系管および通路、体腔管などを含む。薬剤(複数もある)の局所投与または適用は、該薬剤(複数もある)の濃縮した送達を可能にし、他の投与経路を介しては他では得られない標的組織における組織レベルを達成する。

10

【0065】

中空管への局所薬剤(複数もある)送達のための手段は、中空管への内部的または外部的な薬剤(複数もある)の物理的な送達によるものであり得る。局所薬剤(複数もある)送達は、カテーテル送達系、局所注射デバイスもしくはシステム、または留置デバイスを含む。このようなデバイスまたはシステムは、ステント、被覆ステント、管腔内スリーブ、ステント-移植片、リポソーム、制御放出マトリックス、重合化管腔内ペーピング、または他の血管内デバイス、閉塞性送達粒子、親和性に基づく送達のような細胞ターゲティング、中空管の周りの内部パッチ、中空管の周りの外部パッチ、中空管カフ、外部ペーピング、外部ステントスリーブなどを含むが、これらに限定されない。出典明示により本明細書に包含させるEccleston et al. (1995) *Interventional Cardiology Monitor* 1: 33-40-41 and Slepian, N.J. (1996) *Intervente. Cardiol.* 1: 103-116, or Regar E, Sianos G, Serruys PW. Stent development and local drug delivery. *Br Med Bull* 2001,59: 227-48を参照。

20

【0066】

“生体適合性”は、例えば、血栓形成および/または炎症を含む、負の組織反応がないか、最小である、物質を意味する。

【0067】

薬剤(複数もある)の送達または投与は、ステントまたはスリーブまたは鞘を使用して行うことができる。薬剤(複数もある)が浸透しているか、または包含されている、ポリマーまたは他の生体適合性物質、例えば多孔性セラミック、例えばナノポーラスなセラミックから成るまたはそれでコーティングされた管腔内ステントを使用し得る。このようなステントは生物分解性であるか、永久使用を意図する場合は、金属または合金、例えばNiおよびTi、または、他の安定な物質から成り得る。薬剤(複数もある)はまた、微孔または溝を含むように修飾されたステントの金属または移植片本体にトラップされ得る。薬剤を含む、ポリマーまたは他の生体適合性物質、例えば、上記のものから成る管腔のおよび/または管腔から離れた(ablumenal)コーティングまたは外部スリーブがまた局所送達に使用し得る。

30

【0068】

ステントは、閉塞を軽減するために、導管または血管の管腔内に残される管状構造として一般に使用される。それらは、導管管腔に非拡張形で挿入し得、次いで、自主的に(自己拡張ステント)、または、血管の壁成分に関連した閉塞を破壊し、広がった管腔を得るために狭窄した血管または体内通路内で膨張するその場の第2のデバイス、例えば、血管形成バルーンの助けにより、広がる。

40

【0069】

例えば、薬剤(複数もある)は、多くの方法でステントに包含され、または、添えることが可能であり、任意の生体適合性物質を利用する；それは、例えばポリマーまたは重合物質に取り込まれ、ステントの外部表面に噴霧し得る。薬剤(複数もある)および重合物質の混合物を、溶媒または溶媒の混合物中に調製し、ステントの表面にまた浸漬被覆、はけ塗りおよび/または浸漬/スピンコーティングにより適用し、溶媒(複数もある)を蒸発させて、トラップされた薬剤(複数もある)を伴うフィルムを残し得る。薬剤を微孔、支柱(str

50

uts)または溝から送達するステントの場合、ポリマーの溶液はさらに外部層として、薬剤(複数もある)放出を制御するために提供し得る;あるいは、薬剤を微孔、支柱(struts)または溝に包含させ、補助剤を外部層に混合し得、またはその逆も可能である。薬剤(複数もある)はまた共有結合、例えばエステル、アミドまたは無水物により、ステント表面に結合し得、化学誘導体化を含む。薬剤(複数もある)はまた生体適合性多孔性セラミックコーティング、例えば、ナノポーラスセラミックコーティング内に挿入し得る。

【0070】

重合性物質の例は、生体適合性分解性物質、例えばラクトン-ベースのポリエステルまたはコポリエステル、例えばポリラクチド;ポリラクチド-グリコリド;ポリカプロラクトン-グリコリド;ポリオルトエステル;ポリ無水物;ポリアミノ酸;ポリサッカライド;ポリホスファゼン;ポリ(エーテル-エステル)コポリマー、例えばPEO-PLLA、またはそれらの混合物;および生体適合性非分解性物質、例えばポリジメチルシロキサン;ポリ(エチレン-ビニルアセテート);アクリレートベースのポリマーまたはコポリマー、例えばポリブチルメタクリレート、ポリ(ヒドロキシエチルメチルメタクリレート);ポリビニルピロリジノン;ポリテトラフルオエチレンのようなフッ素化ポリマー;セルロースエステルを含む。

10

【0071】

重合性物質を使用する場合、それは2層、例えば、薬剤(複数もある)が挿入されている基底層、例えばエチレン-コ-ビニルアセテートおよびポリブチルメタクリレート、および、薬剤(複数もある)がなく、薬剤(複数もある)の分散制御として働く上層、例えばポリブチルメタクリレートを含み得る。あるいは、薬剤を基底層に包含させ得、補助剤を外層に挿入させ得、またはその逆も可能である。重合性物質の合計の厚さは約1から20またはそれ以上である。

20

【0072】

本発明の方法または本発明のデバイスもしくはシステムにしたがい、薬剤(複数もある)は受動的に、能動的に、または、活性化、例えば、光活性化の下に溶出し得る。

【0073】

薬剤は、重合性物質またはステントから、長期間にわたり溶出し、約1ヶ月から1年にわたる期間にわたり周りの組織に入る。本発明にしたがう局所送達は、疾病部位の高い濃度を、循環する化合物の低い濃度と共に可能にする。局所送達投与に使用する薬剤(複数もある)の投与量は、使用する化合物、処置する状態および所望の効果に依存して変化する。本発明の目的で、治療的有効量を投与する。治療的有効量は、治療に、例えば細胞増殖を阻害しおよび/または易破綻性アテローム硬化性プラークを安定化し、疾患状態の予防および処置をもたらすのに十分な量を意図する。具体的に、アテローム性動脈硬化症または例えば血管再開通術後の再狭窄の予防または処置、または抗腫瘍処置、または易破綻性アテローム硬化性プラークの予防または処置のために、局所送達は全身投与よりも少ない化合物量で済む。

30

【0074】

好ましい組み合わせは、ビスホスホネート、例えばゾレドロン酸を、抗増殖特性を有する化合物、例えばタキソール、パクリタキセル、ドセタキセル、エポシロン、チロシンキナーゼ阻害剤、VEGFレセプターチロシンキナーゼ阻害剤、VEGFレセプター阻害剤、VEGFに結合する化合物、mTOR阻害剤、例えばラパマイシン誘導体、例えば40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、抗炎症特性を有する化合物、例えばステロイド、シクロオキシゲナーゼ阻害剤と共にまたはこの右近号して含むものである。ビスホスホネート、例えばゾレドロン酸と抗炎症特性を有する化合物の組み合わせは、糖尿病患者の再狭窄の処置または予防に使用した場合、特に優れている。

40

【0075】

薬剤(複数もある)の利用性は、動物試験モデル、ならびに、例えば、後記にしたがった臨床において証明し得る。

【0076】

50

以下の実施例は、前記の本発明の記載を説明する。

以下の実施例 1 から 4 において、“活性成分”なる用語は、本発明にしたがって有用である上記のビスホスホン酸誘導体の任意の一つと理解すべきである。

【0077】

実施例

実施例 1 :

活性成分として、例えば、パミドロン酸二ナトリウム塩五水和物を含む、活性成分の被覆ペレットを含む、カプセル :

【表 1】

コアペレット :

活性成分(挽いた) 197.3 mg

微結晶性セルロース 52.7 mg

(Avicel* PH 105)

250.0 mg

+内部コーティング :

セルロースHP-M 603 10.0 mg

ポリエチレングリコール 2.0 mg

タルク 8.0 mg

270.0 mg

+胃液耐性外部コーティング :

Eudragit* L 30 D(固体) 90.0 mg

クエン酸トリエチル 21.0 mg

Antifoam* AF 2.0 mg

水

タルク 7.0 mg

390.0 mg

10

20

活性成分、例えばパミドロン酸二ナトリウム塩と、Avicel* PH 105の混合物を水で湿らせ、練り、押し出し、球形に形作る。乾燥させたペレットを次いで、流動床中で、セルロース HP-M 603、ポリエチレングリコール(P E G) 8000およびタルクを含む内部コーティング、および、Eudragit* L 30 D、クエン酸トリエチルおよびAntifoam* AFを含む水性胃液耐性コートで連続的に被覆する。被覆ペレットをタルクと粉末化し、カプセル(カプセルサイズ0)に、市販のカプセル充填機、例えばHoefliger and Kargの手段により充填する。

30

【0078】

実施例 2 :

活性成分として、例えば、1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾール - 1 - イル) - エタン - 1,1 - ジホスホン酸を含む、モノリシス接着性経皮システム :

【表 2】

組成：

| | |
|---|---------|
| ポリイソブチレン(PIB)300 (Oppanol B1, BASF) | 5.0 g |
| PIB 35000 (Oppanol B10, BASF) | 3.0 g |
| PIB 1200000 (Oppanol B100, BASF) | 9.0 g |
| 水素化炭化水素樹脂 (Escorez 5320, Exxon) | 43.0 g |
| 1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン (Azone, Nelson Res., Irvine/CA) | 20.0 g |
| 活性成分 | 20.0 g |
| 合計 | 100.0 g |

10

製造：

上記成分と一緒に、150 g の特別な沸点の石油フラクション 100 - 125 に、ローラーギア床上で回転させることにより溶解する。溶液をポリエステルフィルム (Hostaphan, Kalle) に、300 mm ドクターブレードを使用した拡散デバイスを用いて適用し、約 75 g / m² のコーティングを行う。乾燥 (15 分、60 °C で) 後、シリコン処理ポリエステルフィルム (厚さ 75 μm、Laufenberg) を、ピールオフ・フィルムとして適用する。完成したフィルムを、5 から 30 cm² の望ましい形のサイズに押抜き器具を使用して押し抜く。完全なシステムを、アルミメッキを施した小袋に個々に密封する。

20

【0079】

実施例 3：

1.0 mg の乾燥した、凍結乾燥 1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾール - 1 - イル) エタン - 1,1 - ジホスホン酸 (その混合ナトリウム塩) を含むバイアル。1 ml の水で希釈後、i.v. 輸液のための溶液 (濃度 1 mg / ml) を得る。

【表 3】

30

組成：

| | |
|---------------------------------|----------|
| 活性成分 (遊離ジホスホン酸) | 1.0 mg |
| マンニトール | 46.0 mg |
| クエン酸三ナトリウム × 2 H ₂ O | 約 3.0 mg |
| 水 | 1 ml |
| 注射用水 | 1 ml |

1 ml の水に、活性成分をクエン酸三ナトリウム × 2 H₂O と共に pH 6.0 まで滴定する。次いで、マンニトールを添加し、溶液を凍結乾燥して凍結乾燥物をバイアルに充填する。

40

【0080】

実施例 4：

活性成分、例えば、パミドロン酸二ナトリウム塩五水和物を水に溶解する。溶液 (濃度 3 mg / ml) は、希釈後 i.v. 輸液のためである。

【表 4】

組成:

| | |
|-----------------|---------|
| 活性成分 | 19.73mg |
| (45.0mgの無水活性成分) | |
| マンニトール | 250mg |
| 注射用水 | 5ml |

【0081】

実施例 5：動脈および弁石灰化モデルにおけるビスホスホネートの効果

マウスモデルの動脈石灰化、弁石灰化およびプラーク安定化におけるビスホスホネートの効果 10

易破綻性プラークの発症を伴う、進行したアテローム性動脈硬化症の進行性のマウスモデルを使用した。雄、4 - 6 週齢、LDLr - / - マウスを、各々 18 - 20 匹の動物の処置群に分けた。すべての動物に、広範囲のアテローム性動脈硬化を引き起こすことが前もって証明されている、1.25% コレステロール、7.5% カカオ脂、7.5% カゼインおよび 0.5% コール酸ナトリウム (高コレステロール / コール酸餌) を含む餌を与えた。15 週目に、一つのグループを殺し、前処置、基底コントロールとした。残った LDLr - / - 動物に、1 日 1 回、媒体またはゾレドロン酸溶液 (10 mg / kg / 日) のいずれかを、1 週間 7 日中 5 日、餌投与の 15 週目から 18 週目に皮下投与した。19 週目から 22 週目は処置をしなかったが、マウスはアテローム性動脈硬化症 - 誘導高コレステロール / コール酸餌のままであった。マウスを 22 週目の終わりに殺し、心臓と大動脈を摘出した。大動脈洞を含む大動脈の最近位部分に結合した心臓の上部を、OCT に包埋し、凍結した。10 ミクロン厚の切片を、低温保持装置を使用して大動脈洞を通して切り取った。動物あたり 28 切片を von Kassa および / またはヘマトキシリンで染色した。切断面領域を、面積測定により分析し、心臓弁内のアテローム硬化性病巣領域および石灰化の程度を決定した。上行大動脈から腸骨分岐までの残った大動脈ならびに大動脈の主要分枝を固定し、パラフィン包埋し、組織学的分析のために切片化した。アテローム性動脈硬化症の程度および病巣組成を、大動脈および無名動脈 (腕頭動脈とも呼ばれる) について、ヘマトキシリンおよびエオシン染色、エラスチンに関する Verhoeff von Giessen 染色、カルシウムに関する Von Kassa 染色、および炎症性細胞に関する免疫組織学的染色を含む適当な染色方法 30 を使用して測定した。

【0082】

ゾレドロン酸での 4 週間の処置は、媒体処置動物と比較して、高コレステロール / コール酸餌の 15 から 22 週の間、大動脈および無名動脈におけるアテローム性動脈硬化症の進行を、著しく減少させた。さらに、ゾレドロン酸での処置は、基底および媒体処置動物で 22 週目に観察された大きな、しばしば、石灰化した脂質に富むコアと炎症性細胞浸潤を伴う線維性キャップを伴う、いわゆる“易破綻性”または破裂しやすいプラークの、より安定な表現型への変換をもたらした。22 週目に、前に 4 週間ゾレドロン酸で処置した動物は、15 週目の基底病巣および 22 週目の媒体処置動物と比較して、より厚い線維性キャップと少ない炎症性細胞と石灰化の領域のアテローム硬化性を示した。ゾレドロン酸での処置は、プラセボ処置動物と比較して、著しく少ない動脈弁の石灰化をもたらした。 40

【0083】

腎臓透析患者の動脈および弁石灰化におけるビスホスホネートの効果

透析をしている腎不全の最終段階の 52 歳男性患者が、重篤な骨粗鬆症であると診断された。患者を、90 mg のパミドロン酸二ナトリウム塩で、1 ヶ月に 1 回、合計 3 ヶ月、2 時間静脈内輸液により処置した。動脈および弁石灰化の顕著な減少が、パミドロン酸二ナトリウム塩での最初の処置後 1 年で観察された。石灰化のこの減少は、盲検でエックス線画像を見た 3 名の医師により、独立して評価された。

【0084】

実施例 6：28 日ラット頸動脈バルーン損傷モデルにおける遅延新生内膜病巣形成の阻害 50

多くの化合物が、ラットバルーン頸動脈モデルにおいて、2週目の脈管内膜形成を阻害することが示されているが、4週目の効果が証明されている化合物はほとんどない。ゾレドロン酸を以下のラットモデルで試験する。

【0085】

ラットにプラセボゾレドロン酸を経口で投与する。毎日の投与を手術の3日前に開始し、31日目まで続ける。ラット頸動脈を、Clowes et al. Lab. Invest. 1983; 49; 208-215により記載された方法を使用して、バルーン損傷する。バルーン損傷28日後に殺し、その後頸動脈を摘出し、組織学的および形態計測的評価のために処理する。このアッセイにおいて、ゾレドロン酸は0.2から3.5 mg、好ましくは0.5から2.0 mg/kg投与した場合、新生内膜病巣形成を、バルーン損傷の28日後に著しく減少させた。例えば、0.5、1.0および2.0 mg/kg(経口胃管栄養)で投与したゾレドロン酸に関して、全3種の濃度で阻害率は類似である：阻害は、最低投与量(0.5 mg/kg)で17%であり、最高投与量(2.0 mg/kg)で37%である。ゾレドロン酸は、バルーン処置後4週目に病巣を阻害する有利な効果を有する。

10

【0086】

実施例7：ウサギ腸骨ステントモデルにおける、28日目の再狭窄の阻害

血管形成とステント留置の複合法をニュージーランド白ウサギ腸骨動脈で行う。腸骨動脈バルーン傷害を、3.0 x 9.0 mm血管形成バルーンを動脈の中央部で膨らませ続いて、カテーテルを1バルーンの長さ“引き抜く”ことにより行う。バルーン傷害を2回繰り返し、3.0 x 12 mmステントを6気圧で30秒、腸骨動脈に配置する。バルーン傷害およびステント設置を次いで反対側の腸骨動脈に同じ方法で行う。ステント配置後血管造影を行う。すべての動物は、経口アスピリン40 mg/日を、毎日抗血小板治療として投与され、標準低コレステロール・ウサギ餌を食べる。ステント留置28日後、動物を麻酔し、安楽死させ、動脈ツリーを100 mmHgで乳酸加リンガー液で数分間灌流し、次いで10%ホルマリンで100 mmHgで15分灌流する。遠位大動脈と近位大腿動脈の間の血管切片を摘出し、外膜周囲(periadventitial)組織をきれいにした。動脈のステント留置切片をプラスチックに包埋し、切片を各ステントの遠位、中位、近位から取る。すべての切片をヘマトキシリン-エオシンおよびMovatペンタクローム染色で染色する。コンピュータ処理面積測定を行い、内弾性層(IEL)、外弾性層(EEL)および管腔の領域を決定する。新生内膜および新生内膜の厚さをステント支柱の場所およびその間の両方で測定する。血管領域を、EEL内の領域として測定する。データを平均±SEMとして示す。組織学的データの統計学的分析を、二つのステント留置領域が、動物あたり、平均と併せて測定した事実により、分散分析(ANOVA)により行う。P<0.05を統計学的有意とみなす。

20

30

【0087】

ゾレドロン酸を、経口で胃管栄養により30 mg/kg1日1回、ステント留置の3日前から、ステント留置27日後まで投与する。このモデルにおいて、ゾレドロン酸での処置はプラセボ処置と比較して、再狭窄病巣形成の程度の著しい減少をもたらす：例えば、ゾレドロン酸での処置は、平均新生内膜の厚さ(29%減少；P<0.0001)、新生内膜領域(17%減少P<.04)、および動脈狭窄パーセント(17%減少P<.0002)の有意な減少を産生する。ゾレドロン酸での処置は、コントロールと比較してEEL領域の差をもたらさず、この処置が収縮性リモデリングまたは動脈瘤タイプ動脈拡張のいずれとも関係しないことを示唆した。プラセボ処置動物で、28日目に広範囲の新生内膜形成が、プロテオグリカン/コラーゲンマトリックス中の豊富な平滑筋細胞から成る病巣と共に存在し、見かけの完全な内皮細胞治癒がある。ゾレドロン酸で処置した動物からの動脈切片において、脈管内膜は十分に治癒し、ステント支柱および支柱間の両方の管腔表面にわたり十分にカバーする、平滑筋細胞と内皮細胞からなるコンパクトな新内膜により特徴付けられる。

40

【0088】

ステント調製。

ステントを秤量し、次いでコーティングのためにマウントする。ステントを回転させな

50

がら、メタノールとテトラヒドロフランの混合物に溶解したポリラクチドグリコリド(0.70 mg/ml)、ゾレドロン酸(0.0015 mg/ml)およびチロシンキナーゼ阻害剤(1 mg/ml)をそれに噴霧する。被覆ステントを噴霧から離し、空気乾燥させる。最終秤量後、ステント上のコーティングの量を決定する。

【0089】

実施例8：薬学的に許容されるポリマー中における体温でのゾレドロン酸の安定性およびポリマーコーティングからのゾレドロンの酸放出。

上記のような被覆ステントの4つの2 cm切片を、pH 7.4の100 mlのリン酸緩衝化溶液(PBS)に入れる。各シリーズからの別の4つの切片を100 mlのポリエチレングリコール(PEG)/水溶液(40/60 v/v、PEGのMW = 400)に入れる。ステント切片を37 でシェーカー中でインキュベートする。緩衝液およびPEG溶液を毎日変え、異なるアッセイを溶液で行い、放出ゾレドロン酸濃度を決定する。このようなアッセイは、被覆ステントからの45日以上にわたるゾレドロン酸の安定な放出を示す。“ゾレドロン酸の安定な放出”なる用語により、我々は、10%より少ない薬剤放出率の変化を意味する。当業者により使用される制御された放出技術は、必要なゾレドロン酸放出速度の予測を超えて容易な適合を可能にする。このように、コーティング混合物中の反応体の適当な量を選択することにより、ゾレドロン酸被覆ステントの生態効果の容易な制御を可能にする。用いるコーティング技術に依存して、薬剤はコーティングから受動的に、能動的に、または、光活性化により溶出し得る。

10

【0090】

血漿中のゾレドロン酸の放出も試験する。1 cm切片の被覆ステントを、凍結乾燥形であり、1 mlの滅菌脱水の添加により再構築した1 mlのクエン酸ヒト血漿(Helena Labs.から)に入れる。ステント血漿溶液の3セットを37 でインキュベートし、血漿を毎日交換する。別の試験において、ヒト血漿中のゾレドロン酸は、37 で72時間安定であることが判明した。

20

【0091】

PDGF - 刺激レセプターチロシンキナーゼアッセイを、各サンプルの最後の切片で行い、ゾレドロン酸活性を決定する。PDGF - 刺激レセプターチロシンキナーゼ活性のインビトロでの阻害を、BALB/c 3T3細胞のPDGFレセプター免疫複合体で、E. Andrejauskas-Buchdunger and U. Regenass in Cancer Research 52, 5353-5358(1992)により記載された方法と類似に測定する。このようなアッセイは、ステントから放出されたゾレドロン酸の活性が、45日後でもゾレドロン酸の通常の活性のまだ91%であることを示す同じアッセイにおいて、遊離ゾレドロン酸は、毎日毎日その活性の強い減少を示す。これらのアッセイは、ポリマーコーティング中のゾレドロン酸の予測不可能な高い安定性を示す。

30

【0092】

実施例9：相乗的組み合わせの例。

実施例6と類似のさらなる試験は、ゾレドロン酸を他の薬剤と組み合わせて使用した場合の相乗的組み合わせを明らかにする。

薬剤単独または組み合わせのIC50にちょうどまたがるデータ点をCalcuSynプログラム(CalcuSyn, Biosoft, Cambridge UK)に入力する。このプログラムは、非排他的組み合わせ指数(CI)を計算し、その値は、二つの化合物の相互作用の指標であり、CI ~ 1はほぼ相加的効果；0.85 - 0.9はわずかに相乗的、そして0.85より小さい数字は相乗効果を示す。

40

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No PCT/EP 03/11379 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|------------|--|-----------------------|---|--|--------|---|--------------------|----------------|---|---|--------|---|--------------------|----------------|-----|--|--|------|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/663 A61P9/10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, PASCAL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>YLITALO: "Bisphosphonates and atherosclerosis" GENERAL PHARMACOLOGY, vol. 35, 2002, pages 287-296, XP002268656</td> <td>1-8,16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>the whole document</td> <td>9-15,17, 18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>PRICE ET AL.: "bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption" ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY, vol. 21, no. 5, 2001, XP002268657</td> <td>1-8,16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>the whole document</td> <td>9-15,17, 18</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">---</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">-/--</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | | Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X | YLITALO: "Bisphosphonates and atherosclerosis" GENERAL PHARMACOLOGY, vol. 35, 2002, pages 287-296, XP002268656 | 1-8,16 | Y | the whole document | 9-15,17, 18 | X | PRICE ET AL.: "bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption" ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY, vol. 21, no. 5, 2001, XP002268657 | 1-8,16 | Y | the whole document | 9-15,17, 18 | --- | | | -/-- | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | YLITALO: "Bisphosphonates and atherosclerosis" GENERAL PHARMACOLOGY, vol. 35, 2002, pages 287-296, XP002268656 | 1-8,16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | the whole document | 9-15,17, 18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | PRICE ET AL.: "bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption" ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY, vol. 21, no. 5, 2001, XP002268657 | 1-8,16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | the whole document | 9-15,17, 18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| --- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -/-- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 9 February 2004 | | Date of mailing of the international search report 26/02/2004 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Trifilieff-Riolo, S | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP 03/11379

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | KOSHIYAMA HIROYUKI ET AL: "Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes" JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, vol. 85, no. 8, August 2000 (2000-08), XP002268658 ISSN: 0021-972X | 1-8,16 |
| Y | the whole document | 9-15,17, 18 |
| X | YLITALO RITVA ET AL: "Suppression of immunoreactive macrophages in atheromatous lesions of rabbits by clodronate" PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, vol. 90, no. 3, March 2002 (2002-03), pages 139-143, XP002268659 ISSN: 0901-9928 | 1-8,16 |
| Y | the whole document | 9-15,17, 18 |
| X | WO 00 03677 A (HADASIT MED RES SERVICE ;YISSUM RES DEV CO (IL); DANEBERG HAIM (IL) 27 January 2000 (2000-01-27) | 7-10,15, 16 |
| Y | page 6, line 13 - line 18 | 11-14, 17,18 |
| X | JAGDEV S P ET AL: "THE BISPHOSPHONATE, ZOLEDRONIC ACID, INDUCES APOPTOSIS OF BREAST CANCER CELLS: EVIDENCE FOR SYNERGY WITH PACLITAXEL" BRITISH JOURNAL OF CANCER, LONDON, GB, vol. 8, no. 84, 2001, pages 1126-1134, XP008001603 ISSN: 0007-0920 | 7,16-18 |
| X | WO 01 49295 A (UNIV CALIFORNIA) 12 July 2001 (2001-07-12) page 15, line 1 - line 17 page 16, line 11 | 1-12, 15-18 |
| X | LEVY R J ET AL: "Polymeric drug delivery systems for treatment of cardiovascular calcification, arrhythmias and restenosis" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 1, 1 September 1995 (1995-09-01), pages 137-147, XP004037475 ISSN: 0168-3659 abstract page 139, paragraph 3.1 -page 140 | 1-11, 13-15 |
| | --- -/- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/11379

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | BURNETT ET AL.: "cardiovascular disease and osteoporosis: is there a link between lipids and bone" ANNALS OF CLINICAL BIOCHEMISTRY, vol. 39, April 2002 (2002-04), pages 203-210, XP009024827 | 1-8,16 |
| Y | the whole document ----- | 9-15,17, 18 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/11379**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1,5-11, 15-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/11379

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0003677 | A | 27-01-2000 | AU 758882 B2 | 03-04-2003 |
| | | | AU 4646299 A | 07-02-2000 |
| | | | BR 9912066 A | 10-04-2001 |
| | | | CA 2337175 A1 | 27-01-2000 |
| | | | CN 1321090 T | 07-11-2001 |
| | | | EE 200100025 A | 17-06-2002 |
| | | | EP 1094820 A2 | 02-05-2001 |
| | | | WO 0003677 A2 | 27-01-2000 |
| | | | JP 2002520345 T | 09-07-2002 |
| | | | NO 20010224 A | 09-03-2001 |
| | | | PL 345782 A1 | 02-01-2002 |
| | | | SK 472001 A3 | 11-09-2001 |
| | | | US 2002187184 A1 | 12-12-2002 |
| | | | US 2003013686 A1 | 16-01-2003 |
| WO 0149295 | A | 12-07-2001 | AU 2756701 A | 16-07-2001 |
| | | | CA 2396393 A1 | 12-07-2001 |
| | | | EP 1267888 A1 | 02-01-2003 |
| | | | JP 2003519183 T | 17-06-2003 |
| | | | WO 0149295 A1 | 12-07-2001 |
| | | | US 2003027211 A1 | 06-02-2003 |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------------|---------------|-------------|
| A 6 1 P 19/10 (2006.01) | A 6 1 P 19/08 | |
| | A 6 1 P 19/10 | |

(81)指定国 EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,I
E,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,D
M,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NI
,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZW

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA362 ZA452 ZA812 ZA962 ZA972
4C086 AA01 AA02 DA34 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA36 ZA45 ZA81
ZA96 ZA97