

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 2 区分

【発行日】平成21年4月30日(2009.4.30)

【公表番号】特表2008-534074(P2008-534074A)

【公表日】平成20年8月28日(2008.8.28)

【年通号数】公開・登録公報2008-034

【出願番号】特願2008-503210(P2008-503210)

【国際特許分類】

A 6 1 F 2/84 (2006.01)

A 6 1 L 31/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 M 29/00

A 6 1 L 31/00 Z

【手続補正書】

【提出日】平成21年3月13日(2009.3.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

製薬上許容される担体もしくは賦形剤を含む支持構造；ならびに

ゾタロリムスまたはそのプロドラッグ、誘導体、エステル、塩を含む第 1 の治療組成物

、

を含む薬剤送達システムであって、

前記システムを対象の体内腔に移植した時に、システムに隣接する腔壁へのゾタロリムスの送達第 1 の治療組成物と同様の用量を含む対照薬剤送達システムからの対照治療組成物の送達と比較した場合のものより大きい、前記システム。

【請求項 2】

移植 28 日後に、ラパマイシンを含む対照薬剤送達システムと比較した場合に、ステント重複試験において内皮化が有意に推進されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

製薬上許容される担体もしくは賦形剤を含む支持構造；ならびに

ゾタロリムスまたはそのプロドラッグ、誘導体、エステル、塩を含む第 1 の治療組成物

、

を含む薬剤送達システムであって、

前記システムを対象の体内腔に移植した時に、移植から 90 日以上後に、第 1 の治療組成物と同様の用量を含む対照薬剤送達システムからの対照治療組成物の送達と比較した場合に、新生内膜過形成が有意に低減されている、前記システム。

【請求項 4】

前記システムに隣接する腔壁へのゾタロリムスの送達が、第 1 の治療組成物と同様の用量を含む対照薬剤送達システムからの対照治療組成物の送達と比較した場合より大きい、請求項 3 に記載のシステム。

【請求項 5】

製薬上許容される担体もしくは賦形剤を含む支持構造；ならびに

ゾタロリムスまたはそのプロドラッグ、誘導体、エステル、塩を含む第 1 の治療組成物

、

を含む薬剤送達システムであって、

前記システムを対象の体内腔に移植した時に、移植から90日後に、第1の治療組成物と同様の用量を含む対照薬剤送達システムからの対照治療組成物の送達と比較した場合に、炎症が有意に低減されている、前記システム。

【請求項6】

対象がブタまたはウサギである、請求項1、3および5のいずれかに記載のシステム。

【請求項7】

対象がヒトである、請求項1、3および5のいずれかに記載のシステム。

【請求項8】

対照治療組成物がオリムス薬剤を含む、請求項1、3および5のいずれかに記載のシステム。

【請求項9】

オリムス薬剤が、エベロリムス、ラパマイシン、タクロリムス(FK506)、バイオリムスA9、CCI-779、RAD001、AP23573およびそれらの組み合わせからなる群から選択される1つを含む、請求項8に記載のシステム。

【請求項10】

対照治療組成物が抗炎症薬を含む、請求項1、3および5のいずれかに記載のシステム。

【請求項11】

抗炎症薬がデキサメタゾンヒドロコルチゾン、エストラジオール、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、フルチカゾン、クロベタゾール、アダリムマブ、スリダクおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される1つを含む、請求項10に記載のシステム。

【請求項12】

腔壁へのゾタロリムス送達、対象と比較して移植後少なくとも28日間に亘って増加する、請求項1、3および5のいずれかに記載のシステム。

【請求項13】

移植28日後に、前記システムから溶出したゾタロリムスの累積パーセントが、ラパマイシンを含む対照薬剤送達システムから溶出したラパマイシンの累積パーセントより有意に大きい、請求項1、3および5のいずれかに記載のシステム。

【請求項14】

システムの移植から14日以内に、腔壁へのゾタロリムスの送達によって、対照治療薬より少なくとも5倍大きい組織濃度となる、請求項1、3および5のいずれかに記載のシステム。

【請求項15】

腔壁へのゾタロリムスの送達によって、対照治療薬より少なくとも10倍大きい組織濃度となる、請求項1、3および5のいずれかに記載のシステム。

【請求項16】

移植から3ヶ月後以上の時点で、体内腔が血管腔であり、ゾタロリムスを含む前記システムの移植が、第2の治療組成物を含む対照薬剤送達システムと比較した場合の新生内膜過形成低減と相関している、請求項1または5に記載のシステム。

【請求項17】

移植から180日後に、対照薬剤送達システムと比較した場合に、新生内膜過形成が60%低減している、請求項3または16に記載のシステム。

【請求項18】

移植から90日後に、対照薬剤送達システムと比較した場合に、新生内膜過形成が30%低減している、請求項3または16に記載のシステム。

【請求項19】

移植から少なくとも56日まで、対照薬剤送達システムと比較した場合に、炎症が有意に低減している、請求項1、3および5のいずれかに記載のシステム。

【請求項 20】

移植から少なくとも182日まで、炎症が有意に低減している、請求項19に記載のシステム。

【請求項 21】

ステント重複試験での移植から28日後に、ラパマイシンを含む対照薬剤送達システムと比較した場合に、フィブリン産生が有意に低減している、請求項1または5に記載のシステム。

【請求項 22】

薬剤送達システムがステントを含み、対照薬剤送達システムがステントを含み、請求項1、3および5のいずれかに記載のシステム。

【請求項 23】

ゾタロリムスの濃度が $10\mu\text{g}/\text{mm}$ ステントであり、対照治療組成物の濃度が $10\mu\text{g}/\text{mm}$ ステントである、請求項22に記載のシステム。

【請求項 24】

対照治療組成物がラパマイシンを含む、請求項23に記載のシステム。

【請求項 25】

第2の治療組成物をさらに含む、請求項1、3および5のいずれかに記載のシステム。

【請求項 26】

第2の治療組成物が抗増殖剤、抗血小板薬、抗炎症薬、抗血栓溶解薬および抗血栓薬からなる群から選択される少なくとも1つを含む、請求項25に記載のシステム。

【請求項 27】

抗炎症薬が、デキサメタゾンヒドロコルチゾン、エストラジオール、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、フルチカゾン、クロベタゾール、アダリムマブおよびスリダクからなる群から選択される1つである、請求項26に記載のシステム。

【請求項 28】

第2の治療組成物がさらに抗体を含む、請求項25に記載のシステム。

【請求項 29】

請求項1、3または5に記載のシステムを含むキット。

【請求項 30】

製薬上許容される担体または賦形剤を含むことができる支持構造；および
ゾタロリムス、そのプロドラッグ、誘導体、エステルまたは塩を含む治療組成物、
を含む薬剤送達システムであって、
対象の血管内腔に移植してから30日後に支持構造からゾタロリムスが有意に溶出する、前記システム。

【請求項 31】

溶出したゾタロリムスが、デバイスを移植してから15～30日後にデバイス上に負荷されたゾタロリムスの85%～100%を含む、請求項30に記載のシステム。

【請求項 32】

ラパマイシンを含む対照薬剤送達システムと比較した場合に、溶出したゾタロリムスが、送達システムに隣接する血管の壁で5～15倍に濃縮されている、請求項30に記載のシステム。

【請求項 33】

対照治療組成物がラパマイシンであり、および組織中のゾタロリムスの量が同じ時点でラパマイシンより大きい、請求項30に記載のシステム。

【請求項 34】

対照治療組成物がラパマイシンであり、および血液中のゾタロリムスの濃度が同じ時点でラパマイシンの濃度より低い、請求項30に記載のシステム。

【請求項 35】

送達システムに隣接する血管壁の単位当たりの溶出ゾタロリムスの濃度 c_e が、移植から t 時間後に、

$0 < t < 120$ の時、 $6 \mu\text{g/g} < c_e < 113 \mu\text{g/g}$;
 $120 < t < 168$ の時、 $5 \mu\text{g/g} < c_e < 40 \mu\text{g/g}$; および
 $168 < t < 720$ の時、 $2.5 \mu\text{g/g} < c_e < 50 \mu\text{g/g}$

である、請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 36】

血液 1 mL 当たりのゾタロリムスの全血濃度 c_b が、ウサギでの移植から d 日後に、

$0 < d < 2$ の時、 $1.5 < c_b < 4$;
 $2 < d < 3$ の時、 $1.4 < c_b < 1.5$;
 $3 < d < 4$ の時、 $1.3 < c_b < 1.4$;
 $4 < d < 28$ の時、 $0 < c_b < 1.3$

である、請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 37】

前記システムを移植された血管腔の新生内膜面積が、90日以降において、対照システムを移植した血管腔の新生内膜面積より有意に少ない、請求項 30 に記載のシステム。