

【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、CC1-779、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、スリンドак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が、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 日以内で、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關している、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 2 0】

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 1 9 に記載のシステム。

【請求項 2 1】

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 2 2】

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む、請求項 1、3 および 5 のいずれかに記載にシステム。

【請求項 2 3】

ゾタロリムスの濃度が 10 µg / mm ステントであり、対照治療組成物の濃度が 10 µg / mm ステントである、請求項 2 2 に記載のシステム。

【請求項 2 4】

対照治療組成物がラパマイシンを含む、請求項 2 3 に記載のシステム。

【請求項 2 5】

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 2 6】

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 2 5 に記載のシステム。

【請求項 2 7】

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ンダクからなる群から選択される 1 つである、請求項 2 6 に記載のシステム。

【請求項 2 8】

第 2 の治療組成物がさらに抗体を含む、請求項 2 5 に記載のシステム。

【請求項 2 9】

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 3 0】

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 3 1】

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 3 0 に記載のシステム。

【請求項 3 2】

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 3 0 に記載の
システム。

【請求項 3 3】

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 3 0 に記載のシステム。

【請求項 3 4】

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 3 0 に記載のシステム。

【請求項 3 5】

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

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

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。