

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6551802号  
(P6551802)

(45) 発行日 令和1年7月31日(2019.7.31)

(24) 登録日 令和1年7月12日(2019.7.12)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 L 31/08	(2006.01)
A 6 1 L 31/12	(2006.01)
A 6 1 K 31/203	(2006.01)
A 6 1 K 31/337	(2006.01)
A 6 1 K 31/436	(2006.01)

請求項の数 20 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-541897 (P2016-541897)
(86) (22) 出願日	平成26年9月8日(2014.9.8)
(65) 公表番号	特表2017-500949 (P2017-500949A)
(43) 公表日	平成29年1月12日(2017.1.12)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2014/069030
(87) 國際公開番号	W02015/036343
(87) 國際公開日	平成27年3月19日(2015.3.19)
審査請求日	平成29年9月7日(2017.9.7)
(31) 優先権主張番号	102013014821.9
(32) 優先日	平成25年9月10日(2013.9.10)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	510264523 リューベン, アレクサンダー モナコ国 エムシーー98000, 6 ラセツツ セイント レオン
(74) 代理人	100091683 弁理士 ▲吉▼川 俊雄
(74) 代理人	100179316 弁理士 市川 寛奈
(72) 発明者	リューベン, アレクサンダー モナコ国 エムシーー98000 モナコ , 6 ラセツツ セイント レオン

審査官 横山 敏志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】血管内部プロテーゼの被覆

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

血管内部プロテーゼを被覆するための方法であって、以下の工程：

a ) 活性物質の第1溶液で血管内部プロテーゼの外部を少なくとも部分的に浸潤させる工程、

b ) 血管内部プロテーゼを、血管内部プロテーゼの長軸を軸にした回転運動に供する工程、

c ) 半径方向に作用する機械的力を血管内部プロテーゼの外周の全体に均等に付与し、前記活性物質の結晶形成核を形成し、前記活性物質を結晶化する工程、から成り、

圧力を付加するための表面上で血管内部プロテーゼを回転させることで、半径方向に作用する機械的力を血管内部プロテーゼの外部に付与する、方法。

10

## 【請求項 2】

前記表面はエラストマ - 表面であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記表面はゴム表面であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

## 【請求項 4】

回転速度を少なくとも 1 , 0 0 0 r p m にして長軸を軸にした回転運動に前記血管内部プロテーゼを供することを特徴とする請求項1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

回転速度を少なくとも 2 , 0 0 0 r p m にして長軸を軸にした回転運動に前記血管内部

20

プロテ - ゼを供することを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 6】**

回転速度を少なくとも 5 , 0 0 0 r p mにして長軸を軸にした回転運動に前記血管内部プロテ - ゼを供することを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記第 1 溶液は溶媒としてクロロホルム又はジクロロメタンを含有することを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記使用の活性物質は：トレチノイン、オ - ファン受容体アゴニスト、エラフィン誘導体、コルチコステロイド、ステロイドホルモン、パクリタキセル、ラバマイシン、シロリムス、タクロリムス、疎水性タンパク質及び / 又は細胞増殖改变物質から成る群より選択することを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。10

**【請求項 9】**

更なる工程として：

d ) 活性物質の第 1 溶液で湿潤させた血管内部プロテ - ゼの外部領域を、水及び / 又は少なくとも 1 種のアルコ - ルを含有する液体で湿潤させる工程；

から成り；

工程 d ) は工程 ( a ) ~ ( c ) の後に実行することを特徴とする請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。20

**【請求項 10】**

水及び / 又は少なくとも 1 種のアルコ - ルを含有する前記液体はアルコ - ル及び / 又はケトンを含むことを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 11】**

液体中のアルコ - ル及び / 又はケトンの濃度は 1 0 ~ 7 0 % ( v / v ) であることを特徴とする請求項 10 に記載の方法。

**【請求項 12】**

液体中のアルコ - ル及び / 又はケトンの濃度は 1 0 ~ 7 0 % ( v / v ) 、好ましくは 2 0 ~ 4 0 % ( v / v ) であることを特徴とする請求項 10 に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記液体はエタノ - ル、メタノ - ル、アセトン及び / 又はイソプロパノ - ルを含有することを特徴とする請求項 9 ~ 12 のいずれかに記載の方法。30

**【請求項 14】**

更なる工程として：

e ) 第 1 溶液と、更にもしあれば水及び / 又は少なくとも 1 種のアルコ - ルを含有する液体とで湿潤させた血管内部プロテ - ゼの外部領域を、多糖を含有する追加の溶液で湿潤させる工程；

から成り；

工程 ( e ) は工程 ( a ) ~ ( c ) 又は ( a ) ~ ( d ) の後に実行することを特徴とする請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 15】**

多糖の平均分子量は 1 0 , 0 0 0 ~ 1 0 0 , 0 0 0 , 0 0 0 D a であることを特徴とする請求項 14 に記載の方法。40

**【請求項 16】**

多糖の平均分子量は 2 0 , 0 0 0 ~ 8 0 , 0 0 0 D a であることを特徴とする請求項 14 に記載の方法。

**【請求項 17】**

多糖はデキストランであることを特徴とする請求項 14 ~ 16 のいずれかに記載の方法。50

**【請求項 18】**

前記機械的力による押圧を、0 . 5 ~ 5 N で行うことの特徴とする請求項 1 ~ 17 のい

ずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記血管内部プロテ - ゼの内部を、ロッドで充填することを特徴とする請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記活性物質は、疎水性であることを特徴とする請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は、血管内部プロテ - ゼを被覆する方法に関する。更に本発明は上記方法により得られる血管内部プロテ - ゼに関する。

【背景技術】

【0002】

医学におけるいわゆる「低侵襲性技術」はその重要性が高まりつつある。例えば、血管収縮（狭窄）の治療では、血管内部プロテ - ゼ、いわゆるステントは血管開放を維持するために血管内に挿入する。通常、血管内部プロテ - ゼは管状であり、金属又はプラスチック製の網状又は格子状構造体から構成される。血管内部プロテ - ゼはカテーテルを介して目的の位置に導入できるように圧縮形状を取ってもよい。その後、内部プロテ - ゼは目的の位置で拡張し、膨張形状を取る。拡張はバルーンを用いて達成できる。また、形状記憶合金から成り、圧縮形状が解放されるか、又は温度変化が起きると直ぐに自身の形状が展開する自己膨張血管内部プロテ - ゼが従来技術から公知である。閉塞又は狭窄した血管を血管内部プロテ - ゼの支援により拡張する技術は、ステント血管形成術とも呼ばれている。

20

【0003】

従来の血管内部プロテ - ゼを使用する場合、再狭窄は細胞増殖及び組織新生により一定期間後に起こることが多く、すなわち、血管管腔が再収縮するということが問題となることが分かった。このことは薬物で被覆した血管内部プロテ - ゼ（いわゆる薬剤溶出ステント）で防止しようと努めている。適用する薬物は特に、パクリタキセル、又はシロリムスなどの免疫抑制剤といった増殖阻害剤とすることも可能である。被膜は、溶媒に溶解した活性物質を血管内部プロテ - ゼに塗布した後、この溶媒を蒸発させることにより生成できる。この方法では、活性物質は血管内部プロテ - ゼに沈着し、その移植後に徐々に放出される。

30

【0004】

通常の血管内部プロテ - ゼは編み込み又は格子構造を有し、そのため血管内部プロテ - ゼの周囲には多数の通路があることから、血管内部プロテ - ゼの浸潤は一般的に、活性物質が溶解した溶媒により内部及び外部の両方で達成させる。しかしこのことは、血管内部プロテ - ゼの内側にある活性物質が身体自体の組織への血管内部プロテ - ゼの埋め込みを妨げることにもなるため望ましいとは言えない。更に、血管内部プロテ - ゼ上の活性物質の結晶化は困難であることが分かった。その背景には、バルーン血管形成術用バルーンとは異なり、血管内部プロテ - ゼの表面は疎水性ではなく親水性であることが挙げられ、そのため、典型的に疎水性である活性物質の結晶生成核は血管内部プロテ - ゼ表面上では容易には生成されない。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って現在では、特に血管内部プロテ - ゼの内部には活性物質がほとんど存在しない今まで外部表面上では活性物質はよく結晶化するように、従来技術で公知の上記の課題を克服する血管内部プロテ - ゼの被覆法を提供することが目標となっている。

【課題を解決するための手段】

50

**【0006】**

この目的は血管内部プロテ - ゼを被覆する方法により本発明により達成するものであり、上記方法は以下の工程から成る：

a ) 活性物質の第1溶液で血管内部プロテ - ゼの外部を少なくとも部分的に浸潤させる工程；

b ) 血管内部プロテ - ゼを、血管内部プロテ - ゼの長軸を軸にした回転運動に供する工程

c ) 半径方向に作用する機械的力を血管内部プロテ - ゼの外部に付与する工程。

**【発明を実施するための形態】****【0007】**

10

第1の従来の工程（a）では、血管内部プロテ - ゼは活性物質の溶液で浸潤させる。浸潤は特に、溶液中に含浸するか、又は溶液を噴霧することにより達成される。工程（b）では、血管内部プロテ - ゼをその長軸を軸にした高速回転運動に供する。発生する遠心力により、活性物質が溶解している溶媒を外側方向に急速回転させ、血管内部プロテ - ゼの内部は活性物質が事実上存在しないまま維持される効果がもたらされる。血管内部プロテ - ゼは工程（a）の間、すなわち活性物質溶液での浸潤工程中ではすでに回転している状態でもよい。このことは、関連する溶液中に含浸することで浸潤工程を達成する場合に特に有効である。あるいは、血管内部プロテ - ゼはまた、ステップ（a）が完了した後でなければ回転運動に供することができない。

**【0008】**

20

時系列的に工程（a）及び（b）に続く工程（c）では、半径方向に作用する機械的力を血管内部プロテ - ゼの外部に加えることで、活性物質の結晶形成核が形成され、それにより（疎水性）活性物質が血管内部プロテ - ゼの親水性表面上でよく結晶化することが推測される。半径方向に作用する力は、浸潤が発生する領域で血管内部プロテ - ゼの周囲全体に均等に作用させることが重要である。半径方向とは、血管内部プロテ - ゼの長軸端で作用する軸方向作用力と対照的に、周囲の外部から作用させる力を意味すると理解されている。

**【0009】**

30

特に、半径方向に作用する機械的力は表面で血管内部プロテ - ゼを回転させることで達成し得る。この表面は、エラストマ - 表面、例えばゴム表面であってもよい。血管内部プロテ - ゼ上に加えた圧力は、血管内部プロテ - ゼへの力の付与が全周にわたって均等になるように一定に維持しなければならない。表面上で血管内部プロテ - ゼを回転させると、結晶化活性物質被膜の形成に重要な結晶形成核が生成される。表面上を回転させるとときに血管内部プロテ - ゼの変形を防止するため、例えば長軸方向に挿入され、好ましくはガラス又は金属製であるロッドで血管内部プロテ - ゼの内部を充填することは目的に適っている。

**【0010】**

実際の問題として、半径方向に作用する機械的力の付与の代替形態も考えられる。例えば、血管内部プロテ - ゼは、均等に半径方向に作用する機械的力の付与に適した適切なツールに導入することが可能である。その力は、血管内部プロテ - ゼが不必要に変形しないことで評価されるべきである。

40

**【0011】**

力を付与する方法に関係なく、表面上での回転により、又は他の方法で、微少な押圧は通常、例えば0.5～5N、好ましくは1～3N、例えば2Nの力で十分である。

**【0012】**

血管内部プロテ - ゼの内部で不都合に発生する溶媒中に溶解した活性物質を除去するため、血管内部プロテ - ゼをその長軸を軸にした回転運動に供する。回転速度は少なくとも1,000 rpm、好ましくは少なくとも2,000 rpm、特に好ましくは少なくとも5,000 rpmであるべきである。5,000～10,000 rpmの範囲の回転速度が特に好ましいことが分かった。それに応じて高い回転速度により効果的に、活性物質を

50

含む溶媒が遠心力で落とされ、血管内部プロテ - ゼの内部領域に活性物質が事実上存在しないまま維持されることが確実となる。更に、全体的もしくは部分的に血管内部プロテ - ゼの間隙に架かる、又はその間隙内に入り込む活性物質の残渣でさえ除去する。このような活性物質の残渣は、再現可能又は定量可能な量の活性物質を構築しないため望ましいとは言えない。通常、血管内部プロテ - ゼは活性物質溶液で浸潤させた後、10秒～12分間回転させるが、全般的に30秒が十分であることが分かった。当該回転速度は、活性物質の均等な分布又は乾燥が運動により達成されるように意図された従来技術から部分的に知られている技術の場合と比較して実質的に高い。

#### 【 0 0 1 3 】

血管内部プロテ - ゼの内部は活性物質がほとんど存在しないままであることから、血管内部プロテ - ゼは内皮でより速く被覆される。血液凝固の刺激は血管内部プロテ - ゼによって均等に抑制される。従って、本発明の血管内部プロテ - ゼを用いることによりアセチルサリチル酸などの血液凝固阻害剤投与が短縮できる。そればかりか同時に、血管内部プロテ - ゼの外側に活性物質を塗付することにより再狭窄が効率的に防止される。

10

#### 【 0 0 1 4 】

第1溶液は活性物質を飽和させてもよい。使用する適格な溶媒は、例えば、塩化メチレン；クロロホルム；アルコ - ル、特にエタノ - ル、メタノ - ルもしくはイソプロパノ - ル；アセトン；ジエチルエ - テル；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ヘキサンフテン又はオクタンなどの液体炭化水素；トルエン；テトラヒドロフラン(THF)；ジメチルスルホキシド(DMSO)；ジオキサン；ジメチルホルムアミド(DMF)；又は酢酸エチルが挙げられる。溶媒混合物を使用することも可能である。好ましくは、その溶媒混合物は活性物質のクロロホルム又は塩化メチレン溶液であり、揮発速度が低いことからクロロホルムの添加が好ましく、従って、回転運動により溶媒を活性物質と共に外側方向へ急速回転させ得る時間が増加する。

20

#### 【 0 0 1 5 】

第1溶液中の活性物質の典型的な濃度は50～500mg/ml、特に100～300mg/mlの範囲である。これらの濃度は、パクリタキセル被膜の形成に有効であることが証明された。原則的に、それは飽和活性物質溶液であってもよい。

#### 【 0 0 1 6 】

塗付された活性物質は特に、増殖抑制効果を獲得して血管内部プロテ - ゼによって開いたまま維持された部位の血管狭窄増強を防止する医薬品及び / 又は薬物である。特に、活性物質は；トレチノイン、オ - ファン受容体アゴニスト、エラフィン誘導体、コルチコステロイド、ステロイドホルモン、パクリタキセル、ラパマイシン、シロリムス、タクロリムス、疎水性タンパク質、並びに細胞増殖改変物質から選択することが可能である。これらの活性物質の混合物を使用することも可能である。更に、上記の活性物質の誘導体でさえ使用可能であり、用語、誘導体は特に塩類、エステル類及びアミド類を意味する。ステロイドホルモンとして使用できるものは、例えばメチルプレドニゾロン、デキサメタゾン又はエストラジオ - ルである。特にパクリタキセル及び / 又はパクリタキセル誘導体を使用することが好ましい。

30

#### 【 0 0 1 7 】

活性物質での血管内部プロテ - ゼの被覆は、可溶化剤を使用しても達成できる。例えば：ホスファチジルコリン、ポリエトキシリ化ヒマシ油、カルジオリピン、コレステロ - ル、並びにこれらの混合物などが公知である。しかし可溶化剤は適用しなくてもよい方が好ましい。

40

#### 【 0 0 1 8 】

前述した方法論の工程、特にステップ(a)及び(b)は必要に応じて反復することも可能であり、すなわち溶媒に溶解した活性物質は血管内部プロテ - ゼに数回塗布することが可能であり、血管内部プロテ - ゼの内容物は血管内部プロテ - ゼを回転運動に供することにより除去できる。これにより、活性物質の負荷が増加する。異なる活性物質を連続的に塗付することも考えられる。

50

## 【0019】

特に好ましい実施形態によれば、製造工程 (d) は、前述の工程 (a) ~ (c) に続いて行い、この工程では、活性物質の第1溶液で浸潤させてある血管内部プロテ - ゼの外側の領域を水及び / 又は少なくとも 1 種のアルコ - ルを含有する液体で浸潤させる。この工程は、血管内部プロテ - ゼを完全に又は大部分乾燥させ、そしてできれば活性物質を晶出させた後に実行した方がよい。このように活性物質の第1溶液で表面を浸潤させた後に得られた活性物質層はむしろ、ラッカ - に類似して透明であり、均質かつ再現可能な活性物質の負荷の基剤として働く。水及び / 又は少なくとも 1 種のアルコ - ルを含有する液体による浸潤は部分的に活性物質表面を攻撃し、孔を増やす。従って被膜は更に脆くなり、光学的に透明性が低く、より白濁する。表面がチョ - クのように均一になっているため、活性表面の摩耗や活性表面の周囲の血管壁への放出量が、水及び / 又は少なくとも 1 種のアルコ - ルを含有する追加的な液体で浸潤させない場合より高まる。

## 【0020】

水及び / 又は少なくとも 1 種のアルコ - ルを含有する液体は特に 1 種のアルコ - ル及び / 又は 1 種のケトンを含む水性の水和溶液である。水溶液中のアルコ - ル及び / 又はケトンの濃度は通常 10 ~ 70 % (v/v)、好ましくは 20 ~ 40 % (v/v)、特に好ましくは約 30 % (v/v) 以下である。原則的に水と混合できるアルコ - ル類及びケトン類が使用できるが、数種のアルコ - ル類及び / 又はケトン類の混合液も使用可能であり、そこで混合液は上述の好ましい濃度デ - タに準拠する。エタノ - ル、メタノ - ル、アセトン及び / 又はイソプロパノ - ルを使用することが好ましい。エタノ - ルを添加することが最も好ましい。更に水溶液には共沸溶媒混合液、特にアルコ - ル / 水混合液が含まれてもよく、エタノ - ル / 水混合液が好ましい。少量、通常 0.1 % (v/v) の酢酸を添加することが可能であり、これにより、活性物質、特にパクリタキセルが安定化される。通常、水及び / 又は少なくとも 1 種のアルコ - ルを含有する液体での浸潤は含浸又は噴霧により達成される。残余溶媒を速やかに除去して乾燥させるため、浸潤の後、及び / 又はその間に、血管内部プロテ - ゼを順次、回転運動に供するか、更に / あるいは自転させる。血管内部プロテ - ゼの負荷を更に増加させるため、液体に追加量の活性物質を配合することも考えられる。

## 【0021】

前述の工程 (d) の後の更なる工程 (e) として、第1の溶液並びに水及び / 又は少なくとも 1 種のアルコ - ルを含有する液体で浸潤させた血管内部プロテ - ゼ外部領域は更に多糖類を含む溶液で浸潤させることが可能である。従って、血管内部プロテ - ゼはその外側で、多糖で被覆し、すなわち、活性物質の大部分は多糖層で覆われている。ここでは多糖は何ら機能を示さないことから、必要に応じ、血管内部プロテ - ゼは依然として、単に拭き取るだけで多糖被膜から分離することが可能である。しかし、上述の方法論的工程 (b) を利用しているため多糖の除去は必ずしも必要ではなく、血管内部プロテ - ゼの内部に活性物質が事実上存在しないまま維持することを確実にするために十分な注意が既になされている。

## 【0022】

多糖被膜は治療した血管の内壁上にある接着物質と類似した効果を有し、すなわち活性物質は血管壁にかなり良好に接着し、容易には血流に混入しないということが明らかになってきている。おそらく活性物質とは対照的に親水性である多糖は、血液のような水性溶液中でわずかに膨潤し、これにより血管内壁への輸送が改善される。したがって、活性物質は長期間にわたってその効果を展開し、多糖被膜から徐々に血管組織に浸透することが可能である。およそ 3 か月後でも高い活性物質濃度が検出され得ることが証明できる。逆に、多糖被膜が無ければどのような活性物質でも 2、3 日後に血管内壁の領域に留まっていることは困難であり、そのため、従来の活性物質を被覆したステントでは、同じ程度に短い期間後、活性物質によって引き起こされた再狭窄からの保護はもはや得られない。

## 【0023】

多糖類での被覆の別の利点は、活性物質が血管内部プロテ - ゼに良好に固定されること

10

20

30

40

50

にあると理解すべきである。血管内部プロテ - ゼの被覆に使用され、増殖抑制効果を有する活性物質、例えばパクリタキセルは毒性が高いことが多く、このことは、活性物質の吸入又は接触から医師や医療スタッフを保護する必要がある理由である。多糖層で活性物質を覆うことにより、活性物質が剥がれずに血管内部プロテ - ゼが問題なく取り扱えるようになる。使用者が活性物質を吸入するか、あるいは皮膚から吸収する危険性が最小限に抑えられる。

#### 【 0 0 2 4 】

最初に活性物質を、次いでポリマーとしての多糖を、それぞれ溶解した形態で塗布し、既に存在する活性物質の活性物質結晶の周囲で多糖の分布が均一になる。更に、活性物質粒子間、及び / 又は血管内部プロテ - ゼの表面間に複数の空洞を充填し；活性物質結晶は多糖で被覆し、包み込む。

10

#### 【 0 0 2 5 】

この文脈では、このように得られた血管内部プロテ - ゼ被膜は機械的に安定的で可撓性を有し、このことは血管内部プロテ - ゼが狭い管腔の血管を経て目的の地点までカテ - テルにより血管内部プロテ - ゼを運ぶ必要がある限り重要である。それに応じて血管内部プロテ - ゼの梱包及び取扱いも安全になる。

#### 【 0 0 2 6 】

多糖類は、血液などの水性環境で特定の膨潤及び / 又は柔軟化を経験する親水性被膜である。ここでの結果として、活性物質は血管内部プロテ - ゼの拡張中に血管の内壁に十分に輸送される。本発明の方法は、親油性活性物質被膜に特に適している。拡張中、処置した血管の内壁に親油性活性物質が有効に輸送され、活性物質濃度が長期的に持続することを確実にするために、特に親水性多糖が非常に適していることが明らかになった。水及び / 又は少なくとも 1 種のアルコ - ルを含有する液体により本発明の方法に従った活性物質被膜が脆化した後、次いで活性物質分子間に多糖分子が沈殿し、これにより多糖マトリックス中で活性物質の均等な分布が達成されると推測される。本発明の方法を適用して製造された血管内部プロテ - ゼにより、活性物質は最終工程で塗布した多糖に良好に覆われる。

20

#### 【 0 0 2 7 】

多糖はアルコ - ル溶液中で使用可能であることが好ましい。1 種以上のアルコ - ルとは別に、多糖は特に水も含んでよい。水性 - アルコ - ル性溶液は、多糖を十分に溶解させるが既に塗布した活性物質層を再び分解することがない限り、やや有利なものとなる。更に、溶液中の有機部分により浸潤後、迅速に乾燥が達成される。水性 - アルコ - ル性溶液中の単一及び / 又は複数種のアルコ - ルの濃度は通常 10 ~ 70 % ( v / v )、好ましくは 30 ~ 65 % ( v / v )、更に好ましくは 50 ~ 60 % ( v / v )、特に好ましくは約 55 % ( v / v ) である。多糖を溶解するこれらのアルコ - ルがアルコ - ルとして利用できる。一般に、このようなアルコ - ルは水と混合することも可能である。エタノ - ル、メタノ - ル及びイソプロパノ - ルを添加することが好ましく、エタノ - ルが特に好ましい。残余溶液を除去して迅速な乾燥を達成するため、多糖を含む溶液で浸潤させた後、及び / 又はその間に、血管内部プロテ - ゼを順次、回転運動に供するか、更に / あるいは自転させることが可能である。

40

#### 【 0 0 2 8 】

多糖がすでに溶解された水性 - アルコ - ル性溶液は活性物質表面を望ましく脆化させることにも適しているため、必要に応じて工程 ( d ) を省略することも可能であり、すなわち工程 ( c ) の後に直接に方法論的工程 ( e ) を行う。この場合、工程 ( e ) は 2 工程分の目的について働き、すなわち、一方では活性物質層は更に多孔性となり、他方で活性物質層は多糖に覆われ、多糖は活性物質層中で形成される個々の空洞及び間隙にも浸透する。

#### 【 0 0 2 9 】

多糖の平均分子量は 10,000 ~ 100,000,000 Da が都合がよい。20,000 ~ 80,000 Da の範囲の平均分子量が特に都合がよいことが判明した。追加の

50

溶液の多糖含有量は1～15重量%が好ましく、2～10重量%が更に好ましく、3～8重量%が特に好ましい。

#### 【0030】

多糖は分岐多糖が好ましい。いくつかの多糖類及び変性多糖類から成る混合物も好適である。デキストラン、特に天然デキストランが好ましい。デキストランは、グルコ-ス単位から成る高分子分枝ポリマーである。中でもデキストラン類は特にロイコノストック(Leuconostoc)属の細菌から產生される。これらは、血漿代替物、又はクロマトグラフィーの担体として利用される。またデキストランは抗血栓効果を有する。

#### 【0031】

デキストランは特に天然デキストランであってよい。平均分子量が約40,000Daのデキストラン40を添加することが特に好ましい。

10

#### 【0032】

しかしデキストランとは別に、原則的に他の多糖類も使用可能である。利用可能な修飾多糖の例としてはヒドロキシエチルデンプン(HES)が挙げられる。

#### 【0033】

液体(第1の溶液、水及び/もしくは少なくとも1種のアルコールを含有する液体、又は多糖を含む追加の溶液)による血管内部プロテーゼの表面全ての浸潤は、液体に含浸させることで達成し得る。原則として、含浸には最大で1分、通常10～30秒かかる。含浸による浸潤の代替法として、異なる方法、例えば噴霧又は滴下でも浸潤が達成し得る。浸潤の個々の工程後、更なる方法論的工程を行う前に通常、初めに乾燥を行う。乾燥は、空気やガスの流れを効果的に利用することで促進できる。血管内部プロテーゼを回転運動に供することでも乾燥工程を促進する。

20

#### 【0034】

必要であれば、活性物質の塗付に先立って、機械的、化学的又は熱的衝撃により、例えば粗面化又はエッティングすることにより血管内部プロテーゼの表面を高めることが可能である。この方法では、活性物質の負荷を増大させられるように、表面は粗い構造を取っている。表面でこのように形成された下方侵食の深さ及び直径は例えば5～50μmである。

#### 【0035】

全ての方法論的工程は室温で行うことが可能である。

30

#### 【0036】

上述した本発明の方法とは別に、本発明は又、その外部が少なくとも部分的に活性物質で被覆されており、本明細書で上述した方法により取得可能な血管内部プロテーゼに関する。従って、活性物質並びに多糖での被覆は血管内部プロテーゼの外表面全体に関連しているか、あるいは一部の領域にのみ関連している場合もある。血管中の血管内部プロテーゼの埋め込みを達成する内皮細胞成長を可能にするために血管内部プロテーゼの内部はできる限り活性物質を存在させないまま維持することが重要である。この方法では、血管内部プロテーゼは迅速に体組織に統合され、それと同時に、血管内部プロテーゼの外表面に存在する活性物質は、非制御下の細胞増殖による再狭窄を効率的に防止する。本発明の血管内部プロテーゼは例えば、血管管腔を開いたまま維持することで従来から知られているステントであってもよい。

40

#### 【0037】

活性物質が更に多糖、特にデキストランに覆われている場合、特に有利である。多糖により活性物質は血管内壁に良好に接着し、これにより血流による活性物質の持ち越し汚染が大幅に防止される。従って、数か月後でさえ血管内壁には相当な活性物質濃度が検出される。一方、従来の活性物質で被覆した血管内部プロテーゼでは、数日後ですでに血管内壁の一部では活性物質はほぼ存在しなくなる。

---

フロントページの続き

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

(56)参考文献 米国特許出願公開第2007/0275175(US, A1)  
特表2011-518582(JP, A)  
国際公開第2012/072074(WO, A1)  
国際公開第2009/059625(WO, A1)  
米国特許出願公開第2003/0135255(US, A1)  
特表2009-529399(JP, A)  
国際公開第2000/032238(WO, A1)  
特表2012-514510(JP, A)  
特表2012-525225(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 L 15 / 00 - 33 / 18  
A 6 1 K 31 / 00 - 33 / 44  
A 6 1 K 45 / 00  
J a p i o - G P G / F X