



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 21 980 T2 2005.04.07**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 073 427 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 21 980.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB99/01310**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 919 391.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/055315**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.04.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **04.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.02.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **17.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **07.04.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 9/70**

A61K 38/44, A61K 38/19

(30) Unionspriorität:

9809082 28.04.1998 GB

9810429 14.05.1998 GB

(73) Patentinhaber:

Ark Therapeutics Ltd., London, GB

(74) Vertreter:

Samson & Partner, Patentanwälte, 80538 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:

**MARTIN, John Francis, London W1P 9LN, GB;
 YLÄ-HERTTUALA, Seppo, FIN-70211 Kuopio, FI;
 BARKER, Stephen G. E., London W1N 8AA, GB**

(54) Bezeichnung: **PERIADVENTITIALES VERABREICHUNGSSYSTEM**

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

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung, die zum Abgeben eines Wirkstoffs im Rahmen einer Therapie verwendet werden kann.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Intima-Hyperplasie ist die Zunahme der Anzahl von Zellen zwischen dem Endothel und der inneren elastischen Lamina eines Blutgefäßes, insbesondere in der Intimaschicht, die sich dort befindet, oder in einer Arterie. Intima-Hyperplasie wird oftmals durch die Proliferation von glatten Muskelzellen (SMC) in der Blutgefäßwand verursacht.

[0003] Wenn Intima-Hyperplasie auftritt, kann eine de novo-Verdickung der Intimaschicht oder der Gefäßwand, d. h. eine Stenose, resultieren. Dementsprechend kann das Blutgefäß verschlossen werden.

[0004] Auch wenn eine Obstruktion in einem Blutgefäß beseitigt worden ist, kann eine Intima-Hyperplasie, welche nach dem chirurgischen Eingriff auftritt, dazu führen, dass die Arterie erneut verschlossen wird. Dies ist als Restenose bekannt.

[0005] Intima-Hyperplasie bleibt unabhängig davon, ob sie zu Stenose oder Restenose führt, ein Hauptproblem nach verschiedenen chirurgischen Eingriffen.

[0006] GB-A-2298577 offenbart einen nicht-restriktiven, porösen, äußeren Stent für arteriovenöse Bypass-Implantationseingriffe. Dieser Stent hat günstige Auswirkungen auf die Lumengröße und auf die Media- und Intima-Verdickung.

[0007] WO-A-9423668 offenbart eine Vorrichtung für die örtliche Abgabe eines Mittels in ein Blutgefäß, umfassend ein Reservoir, welches zwischen zwei Elementen von dieser gebildet wird. Ihre Verwendung erfordert eine Implantation, d. h. Schneiden durch das Gefäß und dann Befestigen der Vorrichtung an der Gefäßwand. Die Vorrichtung ist teilweise porös. Das Reservoir steht in direktem Kontakt mit dem luminalen Blutstrom. Dies bringt das Risiko einer Infektion mit sich.

[0008] US-A-3797485 offenbart eine Vorrichtung zum Abgeben eines Arzneimittels an die adventitielle Oberfläche eines Blutgefäßes. Sie ist mit permanenten Wänden und transkutanen Schläuchen für die Abgabe von Arzneimittel in flüssiger Form ausgestattet. Die Absicht ist, dass das Arzneimittel auf eine andere Seite gelangen soll.

[0009] US-A-5540928 und verwandte Patentveröf-

fentlichungen (Erfinder: Edelman et al.) offenbaren eine extraluminale Vorrichtung in Form einer Polymermatrix umfassenden Scheibe mit einem zentralen Loch. Um sicherzustellen, dass das Mittel, z. B. Heparin, an der Blutgefäßwand abgegeben wird, kann ein radiales Loch in den Überzug gebohrt werden; siehe Edelman et al., PNAS USA 87: 3773-7 (Mai 1990).

[0010] WO-A-9820027 beschreibt Experimente, in denen ein Kragen um die Außenseite der Arterie eines Kaninchens herum plazierte wurde. Dieser Eingriff verursacht normalerweise Intima-Hyperplasie in der Kaninchen-Arterie, welche zur Verdickung der Arterienwand führt, was ähnlich der Stenose ist, welche in menschlichen Arterien nach Bypass-Operationen auftreten kann. Wenn der Kragen verwendet wurde, um VEGF kodierende DNA an die Arterienwand unter Verwendung eines Plasmid/Liposom-Vektors abzugeben, wurde das VEGF-Gen in der Arterienwand, einschließlich der Endothelschicht, überexprimiert. Intima-Hyperplasie wurde gehemmt. Es ist festgestellt worden, dass eine adventitielle Abgabe für alle getesteten Systeme geeignet ist.

[0011] Diese Erkenntnisse zeigen, dass Wirkstoffe an die Außenseite des Blutgefäßes abgegeben werden können, um Intima-Hyperplasie zu behandeln. Dies hat mehrere Vorteile. Insbesondere wird das therapeutische Mittel nicht von dem Ort der Hyperplasie durch den Blutstrom fortgewaschen, wie bei einer intraluminalen Abgabe. Um das Blutgefäß herum kann ein Abgabereservoir aufrechterhalten werden und es gibt keine Notwendigkeit für irgendwelche intraluminalen Manipulationen, die das Endothel des Blutgefäßes beschädigen (und ihrerseits Intima-Hyperplasie auslösen können).

Zusammenfassung der Erfindung

[0012] Gemäß der Erfindung umfasst ein Produkt ein biologisch abbaubares Matrixmaterial, eine Nukleinsäure und einen Klebstoff, wie in Anspruch 1 oder Anspruch 4 definiert.

Beschreibung der Erfindung

[0013] Verschiedene Mittel, einschließlich peptidischer und nicht-peptidischer Verbindungen, Genen, die aktive Produkte exprimieren können, Mittel, die die NO- oder Prostacyclin-Produktion stimulieren, Agonisten eines Rezeptors, an welchen VEGF bindet, u. s. w. sind für eine Verwendung im Rahmen der Erfindung geeignet. Wie in WO-A-9820027 beschrieben, ist ein der Veranschaulichung dienendes Mittel das VEGF-Protein oder die VEGF-Nukleinsäure. Hier erfolgen Bezugnahmen auf solche Mittel und auf VEGF selbst nur als Beispiel.

[0014] Nukleinsäuren können in einer "nackten"

Form nicht mit einem Vektor assoziiert oder mittels eines Gentherapie-Vektors abgegeben werden. Es ist bevorzugt, diese mittels eines beliebigen geeigneten Gentherapie-Vektors abzugeben. Es können insbesondere virale oder nicht-virale Vektoren verwendet werden.

[0015] Der Teil des Körpers, auf welchen die Erfindung angewendet werden kann, ist typischerweise ein Kanal und wird typischerweise im wesentlichen röhrenförmig oder zylindrisch sein. Er kann beispielsweise ein Nerv, Fazialiskanal, Gallengang, Aortenaneurysma oder Blutgefäß sein. Es können insbesondere antithrombotische Mittel, um auf Blutplättchen oder die Gerinnungskaskade einzuwirken, Wachstumsfaktoren an die Nerven, und gegen Abstoßung wirksame Mittel an transplantierte Organe verabreicht werden.

[0016] Der Wirkstoff wird an die Außenseite des zu behandelnden Teils des Körpers, z. B. einer Arterie, abgegeben.

[0017] Bei einer Verwendung dieser Erfindung umfasst eine Behandlung vorzugsweise eine chirurgische Freilegung des Körperteils; Plazieren eines Streifens eines Matrixmaterials, welches das Mittel umfasst oder umfassen soll, um den Teil herum; Bedecken des Matrixmaterials mit einem Klebstoff; und Verschließen der Operationswunde.

[0018] Insbesondere bei diesem letztgenannten Aspekt kann das Mittel innerhalb eines Mediums innerhalb der Vorrichtung, z. B. eines festen oder gelförmigen Mediums, enthalten sein. Dies kann dazu beitragen, zu verhindern, dass das Mittel in das Gewebe entweicht.

[0019] Es kann beispielsweise ein Film/eine Folie oder ein Streifen aus einem biologisch abbaubaren Material mit dem therapeutischen Mittel imprägniert werden. Der Streifen wird zu einer gewünschten Größe geschnitten, bevor oder nachdem er um den zu behandelnden Körperteil herum gewunden wird. Er wird dann in situ durch das Auftragen von beispielsweise einem Gewebeklebstoff um das Matrixmaterial herum, versiegelt. Der Klebstoff kann vorteilhafterweise aus der Entfernung aktiviert werden, z. B. durch Licht.

[0020] Wie oben angegeben, kann das therapeutische Mittel, das im Rahmen der Erfindung verwendet wird, eine Nukleinsäure sein, ausgehend von welcher ein Genprodukt in situ abgeleitet wird, z. B. nach einem Transport durch die Wand des Körperteils, an dem die Vorrichtung angebracht wird, hindurch. Als ein Beispiel kann ein geeignetes Gen in einer Polymerlösung bereitgestellt werden. Wenn gewünscht wird, dass eine Langzeitwirkung bereitgestellt wird, kann eine kontinuierliche Expression ermöglicht wer-

den, z. B. durch Verwendung von Fibroblasten.

[0021] Die Erfindung kann unter Bezugnahme auf die begleitende Zeichnung verstanden werden, in welcher:

[0022] Fig. 1 eine schematische Ansicht einer "Umhüllung" oder eines "Umschlags", welche(r) die Erfindung verkörpert, an Ort und Stelle um eine arterielle Anastomose herum ist.

[0023] Insbesondere wenn ein Streifen aus flexiblem Matrixmaterial als ein Umschlag verwendet wird, kann er in einem Kit mit einem Klebstoff und dem Mittel bereitgestellt werden. Diese Bestandteile können separat sein oder es können zwei oder mehr kombiniert sein. So kann das Mittel in das Matrixmaterial durch Vorimprägnierung eingebracht sein. Das Material kann in Doppelschichtform vorliegen, wobei eine Schicht aus der Matrix und die andere aus einem relativ undurchlässigen Material besteht, z. B. beide aus Kollagen, aber mit unterschiedlichen Eigenschaften. Ein jeglicher oder jeder Bestandteil kann aseptisch, auf eine allgemein bekannte Weise, gebrauchsfertig verpackt sein.

[0024] Der Klebstoff kann ein herkömmlicher "Gewebeklebstoff", wie der unter dem Namen Tisseal verkaufte Thrombin-Klebstoff oder ein Klebstoff auf Cyanmethacrylat-Basis, sein.

[0025] Das Matrixmaterial ist vorteilhafterweise über eine festgelegte Zeitspanne, beispielsweise einen Zeitraum von 1 bis 5 Tagen, nach welcher Zeit die Wirkstoffe in der Formulierung wahrscheinlich aufgebraucht sind, biologisch abbaubar. Das Material wird auch so gewählt, dass es keine zu heftige Reaktion aus dem umgebenden Gewebe fördert. Beispiele von für den Körper geeigneten Materialien umfassen Gelatine, Alginat oder Kollagen. Diese Materialien erlauben dem Körper auch Flexibilität und ermöglichen, dass die Vorrichtung durch Guss in Formen oder Extrusion hergestellt werden kann.

[0026] Die äußere Schicht kann beispielsweise aus festem Kollagen hergestellt werden und die innere Schicht aus schwammartigem Kollagen, welches damit vernetzt ist, hergestellt werden, wobei die schwammartige Schicht in der Lage ist, mit der pharmazeutischen Formulierung, die das abzugebende Mittel enthält, imprägniert zu werden. In einer solchen Situation kann die Vorrichtung dem Chirurgen zum Einsetzen bereitgestellt werden, wobei die Formulierung bereits darin durch Imprägnierung eingebracht ist; oder sie kann mit der Formulierung nach dem Einsetzen benetzt werden, beispielsweise indem sie eingespritzt wird, wie bereits früher beschrieben wurde.

[0027] Wie oben angegeben, können VEGF-Proteine oder -Nukleinsäuren für die Behandlung oder Ver-

hütung von Intima-Hyperplasie, welche aufgrund beliebiger klinischer Umstände auftritt, verwendet werden. Es ist beispielsweise möglich, Hyperplasie zu behandeln, die nach einer jeglichen Art von chirurgischem Eingriff auftritt, einschließlich Angioplastie, beispielsweise Ballon-Angioplastie; Bypass-Operation, wie koronare Bypass-Operation, bei welcher eine Vene an eine Arterie anastomosiert wird; andere Anastomose-Eingriffe, beispielsweise Anastomose in den Beinen; und Endarteriektomie, beispielsweise Endarteriektomie der Halsschlagader. Es ist auch möglich, Intima-Hyperplasie zu behandeln, die mit Arterienbeschädigung oder Hypertonie, beispielsweise Pulmonalarterien-Hypertonie, verbunden ist. Die Erfindung ermöglicht die Behandlung von Intima-Hyperplasie bei einer jeglichen Art von Blutgefäß, z. B. in einer Arterie oder einer Vene, vorzugsweise einer Arterie.

[0028] Gemäß der Erfindung ist es möglich, bestehende Intima-Hyperplasie zu behandeln oder zu lindern oder zu verhindern, dass Intima-Hyperplasie entsteht. In ähnlicher Weise ist es möglich, die Wahrscheinlichkeit, dass Intima-Hyperplasie entsteht, zu verringern oder die Schwere von bestehender Intima-Hyperplasie oder Hyperplasie, die wahrscheinlich entstehen wird, zu verringern. Eine erfindungsgemäße Behandlung kann vor, während oder nach einem chirurgischen Eingriff stattfinden, beispielsweise um die Chance, dass Hyperplasie nach dem Eingriff auftritt, zu verringern.

[0029] Die VEGF-Nukleinsäure oder das VEGF-Protein wird vorzugsweise in Hinblick darauf, eine de novo-Stenose zu verhüten oder zu behandeln, verabreicht. Sie bzw. es kann jedoch auch verwendet werden, um eine Restenose zu behandeln oder zu verhüten.

[0030] Die Proteine oder Nukleinsäuren der Erfindung werden vorzugsweise in Form einer pharmazeutischen Formulierung, welche einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst, abgegeben. Es kann eine jegliche geeignete pharmazeutische Formulierung verwendet werden.

[0031] Geeignete Formulierungen können beispielsweise wässrige und nicht-wässrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidationsmittel, Puffer, bakteriostatische Mittel, bakterizide Antibiotika und lösliche Stoffe, welche die Formulierung isotonisch gegenüber dem Blut des beabsichtigten Empfängers machen, enthalten; und wässrige und nicht-wässrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdickungsmittel umfassen können, umfassen. Die Formulierungen können in Einheitsdosis- oder eine Mehrzahl von Dosen enthaltenden Behältern, beispielsweise versiegelten Ampullen und Fläschchen, bereitgestellt werden und können in einem gefrorenen oder gefriergetrockneten (lyophilisierten) Zu-

stand, welcher nur die Zugabe des sterilen flüssigen Trägers, beispielsweise Wasser für die Injektion, unmittelbar vor einer Verwendung erforderlich macht, aufbewahrt werden.

[0032] Es sollte sich verstehen, dass zusätzlich zu den Inhaltsstoffen, die oben besonders erwähnt worden sind, Formulierungen dieser Erfindung andere Mittel enthalten können, die in diesem Fachgebiet in Hinblick auf die Art der fraglichen Formulierung herkömmlich sind. Von den möglichen Formulierungen sind sterile pyrogen-freie wässrige und nicht-wässrige Lösungen bevorzugt.

[0033] Die Proteine, Nukleinsäuren und Vektoren können in einer jeglichen geeigneten Dosierung und unter Verwendung eines jeglichen geeigneten Dosierungsplans abgegeben werden. Die Fachleute auf diesem Gebiet werden verstehen, dass die Dosierungsmenge und der Dosierungsplan möglicherweise angepasst werden müssen, um eine optimale Behandlung des speziellen, zu behandelnden Zustands oder Leidens abhängig von zahlreichen Faktoren sicherzustellen. Einige derartige Faktoren können das Alter, Geschlecht und der klinische Zustand des zu behandelnden Patienten sein.

[0034] Für die Abgabe von nackten Nukleinsäuren, welche VEGF kodieren, oder von Konstrukten, welche solche Nukleinsäuren umfassen, reichen typische Dosen von 0,1–5000 µg, beispielsweise 50–2000 µg, wie beispielsweise 50–100 µg, 100–500 µg oder 500–2000 µg pro Dosis. Für die Abgabe von VEGF-Protein umfassen geeignete Dosen Dosen von 1 bis 1000 µg, beispielsweise von 1 bis 10 µg, von 10 bis 100 µg, von 100 bis 500 µg oder von 500 bis 1000 µg.

[0035] Eine Ausführungsform der Erfindung umfasst die perivaskuläre Abgabe eines liposomal-assoziierten humanen VEGF₁₆₅-Gens an die Kniekehlenarterie von Patienten mit schwerer peripherer Verschlusskrankheit, welche sich einer Amputation oberhalb des Kniegelenks unterziehen müssen. Dies kann umfassen, ein perivaskuläres Genabgabesystem in Form eines Umschlags um die Kniekehlenarterie herum anzuordnen und mit Gewebeklebstoff zu versiegeln.

[0036] Die zu verabreichenden Mittel, z. B. eine wässrige Lösung von Gen-Plasmid/Liposom-Komplexen, werden örtlich an das Zielgewebe abgegeben, indem ein Streifen aus Kollagen-Film mit der Lösung getränkt wird, unmittelbar bevor er auf die Kniekehlenarterie aufgebracht wird.

[0037] Der Kollagen-Umschlag ist ein 25 mm langer und 4–5 mm breiter Streifen, der aus einem chirurgischen Kollagen-Film ausgeschnitten wird. Er wird mit 2,0 ml Lösung des Mittels, welche die Dosis von

Gen-Plasmid enthält, gesättigt und dann um einen 25 mm langen Abschnitt der Kniekehlenarterie herum geschlungen. Er wird dann vollständig mit zwei Schichten von chirurgischem Klebstoff bedeckt.

Patentansprüche

1. Produkt, umfassend:
ein biologisch abbaubares Matrixmaterial in einer Form, welche um einen Teil eines Körpers herumgewickelt werden kann;
eine Nukleinsäure, welche in der Lage ist, ein therapeutisches Mittel zu exprimieren, um einen Zustand oder ein Leiden über eine Abgabe an die adventitielle Oberfläche eines Teils eines Körpers zu behandeln, wobei die Nukleinsäure in einer Form vorliegt, die durch das Matrixmaterial aufgenommen werden kann; und
einen Klebstoff;
für eine kombinierte Verwendung bei der Behandlung des Zustands oder Leidens, indem der Klebstoff verwendet wird, um eine Abdichtung oder Versiegelung um das Matrixmaterial herum, wenn dieses mit der Nukleinsäure imprägniert ist, zu bilden.

2. Produkt nach Anspruch 1, wobei das Matrixmaterial mit der Nukleinsäure imprägniert ist.

3. Produkt nach Anspruch 1, wobei das Matrixmaterial und die Nukleinsäure getrennt vorliegen.

4. Produkt, umfassend, aseptisch verpackt, ein biologisch abbaubares Matrixmaterial, wie in Anspruch 1 definiert, welches mit einer Nukleinsäure, wie in Anspruch 1 definiert, imprägniert ist, und einen Klebstoff

5. Produkt nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Form des Matrixmaterials ein flexibler Streifen ist.

6. Produkt nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei das Matrixmaterial Collagen umfasst.

7. Produkt nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei der Teil eines Körpers ein Nerv oder Blutgefäß ist.

8. Produkt nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei das Mittel die NO- oder Prostacyclinproduktion stimuliert.

9. Produkt nach Anspruch 8 für die Behandlung oder Verhütung einer Stenose, welche durch einen operativen Eingriff induziert wird oder mit Pulmonalarterien-Hypertonie verbunden ist.

10. Produkt nach Anspruch 9, wobei der operative Eingriff eine Angioplastie, eine aorto-koronare Bypass-Operation, eine chirurgische Anastomose oder

eine Endarteriektomie ist.

11. Produkt nach Anspruch 7 für die Behandlung oder Verhütung einer Stenose oder Restenose des Blutgefäßes.

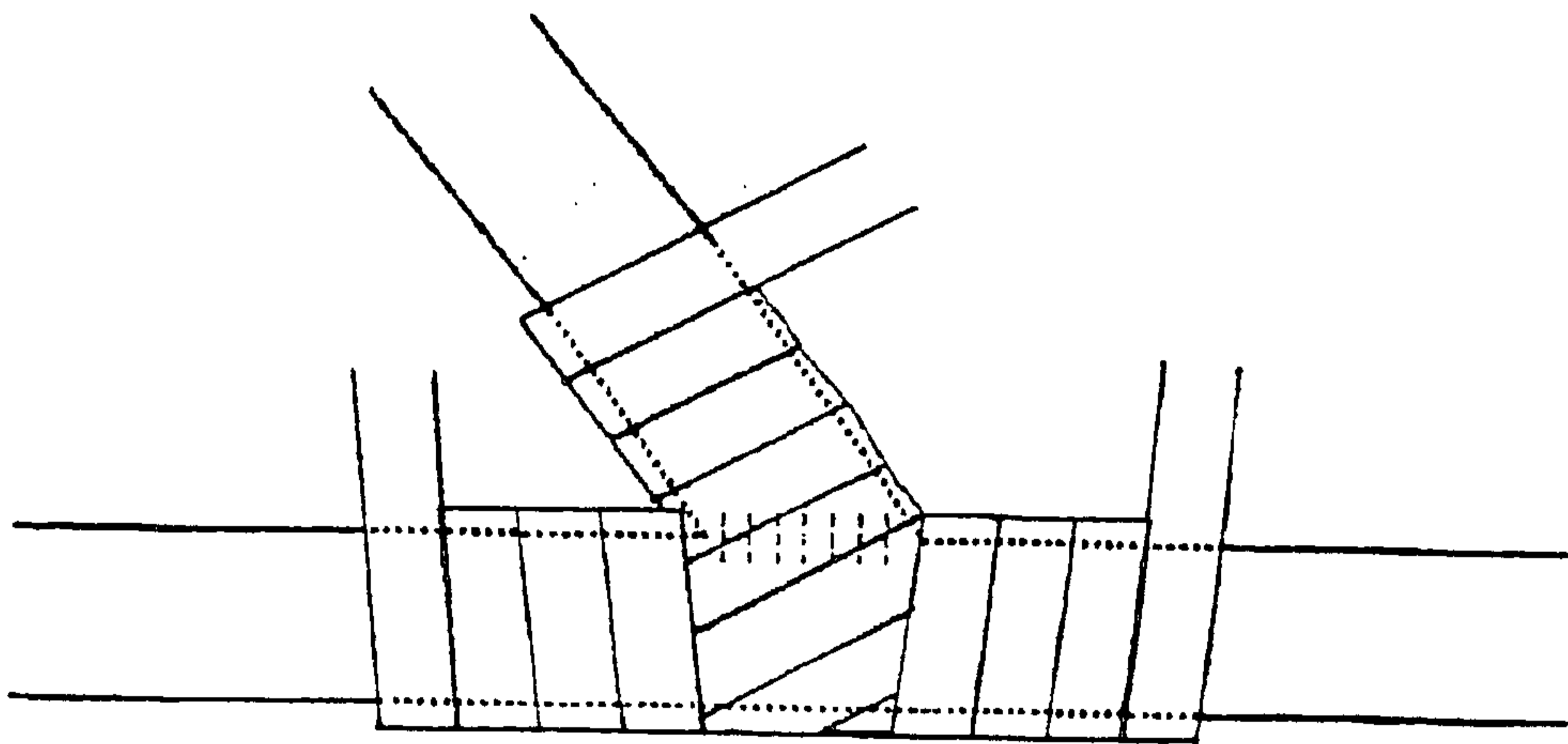
12. Produkt nach einem der Ansprüche 8 bis 11, wobei das Mittel ein Agonist eines Rezeptors, an den VEGF bindet, ist.

13. Produkt nach Anspruch 8 für die Behandlung von Hypertonie, z. B. essentieller Hypertonie, primärer pulmonaler Hypertonie oder Cor pulmonale.

14. Produkt nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Nukleinsäure in Kombination mit einem viralen oder nicht-viralen Vektor vorliegt.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



FIGUR 1