

(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2005-530561

(P2005-530561A)

(43) 公表日 平成17年10月13日(2005. 10. 13)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 M 29/02

F I

A 6 1 M 29/02

テーマコード (参考)

4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2004-516103 (P2004-516103)	(71) 出願人	504133497 ジェンズイム コーポレーション アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 3 9 ケンブリッジ ワン ケンダル スクウェア (番地なし)
(86) (22) 出願日	平成15年6月20日 (2003. 6. 20)	(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月15日 (2005. 2. 15)	(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/019676	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開番号	W02004/000382	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(87) 国際公開日	平成15年12月31日 (2003. 12. 31)		
(31) 優先権主張番号	60/390, 665		
(32) 優先日	平成14年6月21日 (2002. 6. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤送達用シリコーン混合物及び複合体

(57) 【要約】

哺乳動物の身体内に薬剤を送達するために使用される組成物であって、シリコーンエラストマー、アジュバントポリマー、及び薬剤を含む組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物の身体内に薬剤を送達するために使用される組成物であって、シリコーンエラストマー、アジュバントポリマー、及び薬剤を含む組成物。

【請求項 2】

前記アジュバントポリマーが、ポリエチレングリコールまたはそのコポリマー、ポリマー状界面活性剤、ポリサッカリド、ポリウレタン、及びポリエチレンイミン、ヒアルロン酸及びその化学的誘導体、化学的に変性されたセルロース、ポリアミロース、ポリデキストロース、デキストラン、ヘパリン、ヘパラン、硫酸コンドロイチン、硫酸デルマタン、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)、ポリウレタン、ポリアクリラート、ポリエチレンイミン、ポリ-N-ビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、またはポリビニルアセタートからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 3】

前記ポリエチレングリコールが、2-500 k D a の分子量を有する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記薬剤が、抗増殖剤、抗炎症剤、抗生物質、抗血小板剤、抗凝固剤、抗菌剤、抗不整脈剤、アンチセンス治療剤、及び遺伝学的物質からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記薬剤が親水性である、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 6】

前記親水性薬剤が、トラニラスト、DENSPM、ラパマイシン、及びそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記薬剤が疎水性である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記疎水性薬剤が、パクリタキセル、シプロフラキサシン、及びアミオダロンからなる群から選択される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 9】

シリコーンエラストマーの第一のポリマー、アジュバントポリマー、及び薬剤を含む組成物を含む、インプラント可能な医療器具。

30

【請求項 10】

カテーテル、ワイヤガイド、カニューレ、ステント、血管または他のグラフトまたはシース、PICCライン、動静脈短絡、心臓ペースメーカーリードまたはリードチップ、心臓除細動器リードまたはリードチップ、心臓弁、縫合糸、または針、血管形成器具またはその一部、ペースメーカーまたはその一部、及び整形外科器具、器械、インプラント、または置換物からなる群から選択される、請求項 9 に記載の器具。

【請求項 11】

表面を含むベース材料、及び前記組成物を含む表面の少なくとも一部に適用される第一層を含む、請求項 9 に記載の器具。

40

【請求項 12】

前記ベース材料が、ステンレススチール、タンタル、チタン、ニチノール、金、白金、インコネル、イリジウム、銀、タングステン、または他の生体適合性金属、またはこれらのいずれかの合金；カーボンまたはカーボンファイバー；セルロースアセタート、セルロースニトラー、シリコーン、ポリエチレンテレフタラート、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリアンヒドリド、ポリエーテルスルホン、ポリカーボナート、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン、またはこれらの混合物若しくはコポリマー、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、またはこれらのコポリマー、ポリアンヒドリド、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシブチラートバレラート、

50

またはこれらの混合物若しくはコポリマーを含む、請求項 9 に記載の器具。

【請求項 13】

前記アジュバントポリマーが、ポリエチレングリコール、ブロックコポリマーを含むポリエチレングリコール、ポリマー状界面活性剤、ポリサッカリド、ポリウレタン、及びポリエチレンイミンからなる群から選択される、請求項 9 に記載の器具。

【請求項 14】

前記ポリエチレングリコールが、2-500kDa の分子量を有する、請求項 13 に記載の器具。

【請求項 15】

前記薬剤が、抗増殖剤、抗炎症剤、抗生物質、抗血小板剤、抗凝固剤、抗菌剤、抗不整脈剤、アンチセンス治療剤、及び遺伝学的物質からなる群から選択される、請求項 9 に記載の器具。 10

【請求項 16】

前記薬剤が親水性である、請求項 9 に記載の器具。

【請求項 17】

前記親水性薬剤が、トラニラスト、DENSPM、ラパマイシン、及びそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項 16 に記載の器具。

【請求項 18】

前記薬剤が疎水性である、請求項 9 に記載の器具。

【請求項 19】

前記疎水性薬剤が、パクリタキセル、シプロフラキサシン、及びアミオダロンからなる群から選択される、請求項 18 に記載の器具。 20

【請求項 20】

前記コーティング層が、シリコーンエラストマーを含むトップ層で更に被覆される、請求項 9 に記載の器具。

【請求項 21】

前記シリコーンエラストマーのトップ層が、ポリエチレングリコールを更に含む、請求項 20 に記載の器具。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】 本発明は、体内への生体活性薬剤の制御された局在的な送達のためのインプラント可能な医療器具に関する。 30

【背景技術】

【0002】

静脈内の手段によるような薬剤の全身性の投与は、治療される疾患が局所的である場合であっても、身体を全身として治療してしまう。かくして、食道、気管、大腸、胆管、尿管、血管系、または人若しくは家畜患者内の他の局所のような身体の空洞内に部分的または完全にインプラント可能な医療器具を導入することによって、各種の医学的状態を治療することが一般的になっている。 40

【0003】

例えば、多くの血管系の使用では、ステント、カテーテル、バルーン、ガイドワイヤ、カニューレ等のような器具の導入を強いている。血管系に導入し、それを通じて操作するこれらの器具の使用での従来薬剤送達法に対する潜在的な欠点の一つは、血管壁が破壊され傷つけられ得る点である。凝固の形成または血栓がしばしば損傷部位で生じ、血管の狭窄（閉塞）を引き起こす。

【0004】

狭窄の別の原因は血管疾患である。恐らく血管の狭窄を引き起こす最も一般的な疾患は、アテローム性動脈硬化症である。アテローム性動脈硬化症は、冠状動脈、大動脈、腸骨大腿骨の動脈、及び頸動脈に一般的に罹患する疾患である。 50

【0005】

多くの医療器具及び治療方法が、アテローム性動脈硬化症の疾患を治療するために知られている。特定のアテローム性動脈硬化病変に対する一つの特定の治療は、経皮的経管的冠状再血管形成（PTCR）であり、それはアテローム性動脈硬化プラークによりブロックされている冠状動脈を開口するために使用される、広く実施されている方法である。PTCRはバルーン血管形成術を介して一般的に実施されているが、そこでは小さいバルーンをブロックされた動脈内に通して膨張させる。バルーンの膨張は、アテローム性動脈硬化プラークに「亀裂を生じ」、血管を拡張し、それによって少なくとも部分的に狭窄を除去する。

【0006】

PTCRは世界中で一年間に200万回より多く実施されている。PTCRは現在広く使用が実施されている一方、それは二つの主要な問題に苦しんでいる。第一に血管は、膨張方法の後の最初の1時間直後、または1時間以内に、急性の閉塞に曝されるであろう。そのような閉塞は「突発性閉塞」と称される。PTCRで遭遇する第二の主要な問題は、最初の成功した血管形成術の後の動脈の再狭窄化である。この再狭窄化は「再狭窄」と称され、典型的に血管形成術の最初の6ヶ月以内で生じる。再狭窄は、動脈壁からの細胞性成分の増殖と移動を通じて、並びに「リモデリング」と称される動脈壁の立体変化を通じて生じると解される。

【0007】

ステントグラフト及びカバーステントを含む血管内ステントのような器具は、特に血管形成術の後の急性または差し迫った閉塞のそれぞれの場合では、PTCRに対する有用な付属品となり得る。前記ステントは、動脈の膨張部分に配置され、不意の閉塞及び再狭窄を機械的に防止する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

残念ながら、ステントのインプラントーションが侵襲的且つ正確な抗血小板及び抗凝固治療によって達成された場合でさえ（典型的に全身性の投与による）、血栓性の血管閉塞または他の血栓性の合併症の発生は有意な確率で残り、再狭窄の予防は所望されるほど成功しない。再狭窄は、ステントをインプラントされない患者の30-40%で生じ、ステントを受けた患者の15-30%で生ずる。しかしながら、全身性の抗血小板及び抗凝固治療の非所望の副作用は、最もしばしば経皮的な侵入部位で、出血性の合併症の発生が増大する点である。

【0009】

他の疾病及び疾患もまた、ステント、カテーテル、カニューレ、及び食道、気管、大腸、胆管、尿管、及び身体の他の部位に挿入した他の器具で、あるいは例えば整形外科的器具、インプラント、または代替物で治療可能である。残念ながら、しばしば細菌の感染が人口装具のインプラントでは観察され、多くの場合器具の失敗をもたらす。細菌は表面に付着してバイオフィルムを形成する顕著な能力を有する。それらが医療的インプラントに付着して感染を生じたならば、この現象は器具関連的またはバイオフィルム関連性感染と称される。一度形成されると、過度の抗生物質治療でさえ、バイオフィルムを消し去ることは非常に困難である。本発明の主題は、細菌のコロニー形成及びバイオフィルムの形成を防止するための制御された態様で放出される抗生物質を含む層で被覆されたインプラント可能な医療器具を提供することである。

【0010】

そのような被覆医療器具を使用する従来の薬剤送達手段の欠点の一つは、短時間で（つまり器具の挿入後の初期の時及び日単位で）、並びに長期間で（器具の挿入後の週及び月単位で）、生体活性剤を効率的に送達することの困難性である。薬剤送達の目的のための従来のステントの使用での別の困難性は、所望の生体活性剤、薬剤、または他の生体活性物質の送達速度についての正確な制御を提供する点である。用語「生体活性剤」は、医薬

10

20

30

40

50

的製剤、または薬剤、または治療効果を有する他の物質のようないずれかの薬剤を意味するようにここで使用される。

【0011】

そのような疾病または疾患を治療または予防するために、例えば管、管腔、または血管のような身体の一部の突発性の閉塞および/または再狭窄を防止するために、または細菌感染を防止するために、医学的処置の間でまたはそれに引き続いて、身体の一部に直接治療剤、薬剤、または生体活性物質の適量を正確に送達する器具及び方法の開発が所望されている。

【0012】

従来技術の薬剤送達方法の潜在的な欠点に鑑みて、身体内の標的部位に活性剤、薬剤、または生体活性物質の制御された局所的な送達を可能にする器具、方法、及び製造方法に対する必要性が存在している。

【課題を解決するための手段】

【0013】

ステントまたは医療器具が配置される身体内の血管または他の系、あるいは他の部位に、少なくとも一つの生体活性剤の制御された放出を提供する説明的な冠状血管ステントまたは他のインプラント可能な医療器具において、前述の問題は解消され、技術的な進歩が達成される。一つの特徴点では、本発明は、シリコンエラストマー、アジュバントポリマー、及び薬剤の混合物を含む、前記薬剤の制御放出のための組成物を提供する。前記組成物は、コーティングのような一部において、またはその全体において、医療器具を形成するために使用できる。別の特徴点では、本発明は、本発明の組成物から一部としてまたは全体として形成された医療器具を提供する。

【0014】

本発明を特徴付ける各種の新規な特徴は、本書に添付され、開示の一部を形成する特許請求の範囲に特に指摘されている。本発明、その操作上の利点、その使用によって得られる特定の目的のよりの確な理解のため、図面及びそこに説明されている記載事項、及び以下に示される本発明の好ましい実施態様が参照されるべきである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本発明は、例えばステント及び他のインプラント可能な装置のコーティングとして、またはインプラント可能な医療器具の一部または全体を形成するバルク物質として、制御された薬剤送達のため使用するのに適したシリコン複合体（ここでは「混合物」と称する）を提供する。疎水性分子は、シリコン複合体から直接送達され、溶出速度は、一つ以上のアジュバントポリマーの添加によって調節される。シリコン複合体からの親水性分子の初期のバーストは一般的に、アジュバントポリマーの存在によって減少され、その後の放出速度は、アジュバントポリマーの特性によって制御できる。より滑らかでより均一な複合体皮膜が、溶媒の混合物から調製された溶媒からの沈着によって形成またはキャストでき、薬剤送達に適したシースのような特定の医療器具が、これらの溶液から完全に形成できることが示された。

【0016】

アジュバントポリマーの例としては、好ましくは約2 KDaから1 MDa、より好ましくは約2 - 500 KDaの分子量を有するポリエチレングリコール（PEG）、以下に例示するように界面活性特性を示すプルロニック（登録商標）ポリマーのようなエチレンオキシドとプロピレンオキシド（EO/PO）のコポリマー、並びにポリサッカリド、例えばヒアルロン酸、及び化学的に変性されたセルロース、ポリアミロース、ポリデキストロース、デキストラン、ヘパリン、ヘパラン、硫酸コンドロイチン、硫酸デルマトン、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)、ポリウレタン、ポリアクリラート、ポリエチレンイミン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセタート等を制限することなく含むいずれかの他の親水性ポリマーが挙げられる。送達のために考慮される治療剤は、抗増殖剤、抗炎症剤、抗生物質、抗血小板剤、抗凝固剤、抗菌剤、抗不整脈剤、アン

10

20

30

40

50

チセンス治療剤、及び遺伝学的物質を含むがこれらに制限されない。コーティングは、ステント、ステントグラフト、P I C Cライン、カテーテル、動静脈短絡、動脈及び静脈のグラフト、泌尿器のカテーテルまたはステント、及び局所的な治療的送達が有益であるいずれかの他のインプラント可能な医療器具から治療剤を送達するために使用できる。

【0017】

本発明は更に、身体内の標的局部への生体活性剤の制御された局所的送達のためのインプラント可能な医療器具及び方法を提供する。ここで使用される用語「制御された局所的送達」は、固定された局部で所望の期間に亘る生体活性剤の特徴的な放出速度プロファイルとして定義される。本発明のインプラント可能な医療器具は単純な構成を有し、最小の断面積プロファイルを提供し、且つ活性剤、薬剤、及び生体活性物質の容易で再生産可能な搭載を可能にする。

10

【実施例】

【0018】

実施例1

パクリタキセルは、経口投与(Sollott (1995), J. Clin. Invest., 95: 1869-1876)、及び局所的送達(Axel (1997), Circulation, 96: 636-645, Herdeg (1998), Semin. Intervent. Cardiol., 3: 197-199, Herdeg (2000), Z Kardiol., 89: 390-397, Farb (2001), Circulation, 104: 473-479, Drachman (2000), J. Am. Coll. Cardiol., 36: 2325-2332)の両者で再狭窄を防止することが示されている脂溶性薬剤である。パクリタキセルは、微小管のアセンブリーとディスアセンブリーのバランスをアセンブリーに向けてシフトし、それによって細胞質の内部で非常に安定な組織化されていない微小管を生ずることによって、ヒト動脈の平滑筋細胞の増殖を妨げる。かくして細胞複製を、細胞周期のG₀/G₁及び後期G₂及び/またはM期で阻害する(Axel (1997) Circulation, 96: 636-645, Schiff (1979), Nature, 277: 665-667)。パクリタキセルは非常に脂溶性の薬剤であり、細胞膜の疎水性バリアを容易に通過して迅速な細胞内取り込みを可能にするため、局所的送達のための完全な候補となる。このパクリタキセルの特性は、小投与量でさえ長期持続的な効果を導く。

20

【0019】

トラニラストは、血管平滑筋細胞の移動及び増殖、並びにこれらの細胞によるコラーゲン合成を阻害することが示されている親水性の薬剤である(Tamai (1999), Am Heart J, 138: 968-975; Fukuyama (1996), Can. J. Physiol. Pharmacol., 74: 80-84; Kikuchi (1996), European Journal of Pharmacology, 195: 221-227)。いくつかの臨床試験により、トラニラストの経口投与がP C T Aの後の患者における再狭窄速度を減少することが示されている(Tamai (1999) Am Heart J, 138: 968-975, Holmes D (2000) Am. Heart J, 139: 23-31)。この薬剤の局所的な送達は、より高濃度のこの薬剤を、全身性の血漿濃度を増大することなく動脈に到達させることができる。

30

実験方法:

全てのサンプルは、26ゲージの厚みを有する1cm×1cmに測定された316Lステンレススチールの浸液被覆断片である。ステンレススチール断片を、最初に3%イソパナソール、脱イオン(DI)水、及びアセトンで各6分間ソニケートすることによって清浄化し、次いで本発明のシリコーン複合体溶液に浸液した。シリコーンエラストマー溶液は、パクリタキセルまたはトラニラストのいずれか、及びメチレンクロリド中に20%(w/w)のポリエチレングリコール、MW3400(PEG)を共に溶解したDAP(登録商標)100%シリコーンラバー接着剤(DAP社製., Maryland)で形成された。セッティングの際に、シリコーンエラストマー溶液は、特定の厚みを有するスチール断片に皮膜を形成した。パクリタキセルを2%のシリコーン重量で搭載した。トラニラストを5%のシリコーン重量で搭載した。100-200µg/サンプルの薬剤搭載がパクリタキセルについて達成され、300-350µg/サンプルの薬剤搭載がトラニラストについて達成された。いくつかのサンプルはシリコーンエラストマー単独のトップコートをも有した。他のサンプルは、PEGでのトップコートをも有し、薬剤の初期のバーストを減少した。全てのサンプルを、2mlのPBS、pH7.4また

40

50

はウシ血清のいずれかを有するガラスカルチャーチューブに配置した。次いでカルチャーチューブを37℃で120rpmの攪拌水中バスに配置した。各時間間隔で、これらの媒体の全てを取り出し、新たな溶液で置換した。パクリタキセルサンプルは、Hawaii Biotech, Aiea, KI社製の競合的阻害酵素イムノアッセイ(CIEIA)キットを使用して評価した。トラニラストサンプルは、340nmの波長でのUV分光光度測定を使用して評価した。

結果及び議論：

図1は、20重量%のポリエチレングリコール、MW3400を含むまたは含まずに形成されたステンレススチール断片に沈着した皮膜からのパクリタキセルの放出を比較する。図1で観察できるように、PEGを含まない皮膜はより高い初期のバーストを有する。しかしながらPEGを含む皮膜では、PEGを含まない皮膜の $0.21 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{日}$ に対して、 $0.38 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{日}$ のより定常状態の放出速度を有する。両者の皮膜は、最初の60日間の初期のバーストの後ほぼ0のオーダーの放出を示し、その時点で放出速度はレベルオフを始める。

10

【0020】

図2は、約20重量%のPEGを含むまたは含まないで形成された皮膜からのトラニラストの放出を比較する。PEGを含む皮膜はより高い初期放出速度を示し、それはPEGを含まないものより速く0の放出速度にレベルオフした。

【0021】

トラニラストの初期バーストの速度を遅延し、その放出を伸張させるために、シリコーンエラストマーと、PEGを有するシリコーンのトップコートを加えた。トップコートは、各種の厚みのトップコートを生成する数重量%のPEGを含むまたは含まない、トルエンのような無極性溶媒中に約1%または約10%のシリコーン溶液のいずれかで形成された。例えば、1gのシリコーンと9gのジメチレンクロリド(DMC)の溶液に対しては、0.2gのPEGを加える。トップコート中のPEGの最終濃度は約16.7%である。

20

【0022】

図3は、上述のようなシリコーン及びシリコーン/PEGから形成されたトップコートを有するシリコーンエラストマーコーティングからのトラニラストのPBS、pH=7.4中への放出を比較する。図3で観察できるように、全てのトップコートは初期バーストを減少し、トラニラストの放出時間を長期化した。PEGを含まない1%溶液から形成されたシリコーントップコートは、トラニラストの最高の分画を放出することができた。PEGを含まない10%溶液から形成されたシリコーンエラストマートップコートは、初期バースト速度を最も減少した。全てのこれらのサンプルでは、放出は約21日後にレベルオフした。

30

【0023】

疎水性薬剤パクリタキセルについては、シリコーンエラストマーコーティングへのPEGの取り込みは初期バースト速度を減少し、薬剤の定常状態の放出速度を生じる。ほぼ0のオーダーの放出速度が、60日の初期バーストの後にパクリタキセルについて達成され、ほぼ140日まで継続して放出が継続するが減少した。

【0024】

親水性薬剤トラニラストについては、PEGの取り込みは初期バースト速度を増大する一方で、その後の定常状態の放出速度を減少することが示された。薬剤の放出は0のオーダーではなく、21日後に0にレベルオフした。トラニラスト/シリコーンコーティングにトップコートを加えることは、初期バーストを幾分レベルオフするが、放出を21日以降に伸張しなかった。

40

実施例2

ある範囲のアジュバントポリマーを含むシリコーンからの染料放出の比較

方法：モデル薬剤としてメチレンブルー、シリコーンマトリックスとしてWaterfordのGESilicone社から得られるRTV(登録商標)118、アジュバントポリマーとして一定範囲のPEG及びプルロニックポリマー(Ludwigshafen, Germany)を使用する溶液から得られるバルク皮膜を5cmの直径のFEPディッシュにキャストした。3種の分子量のPEGを選択

50

し、5種のプルロニック界面活性剤を選択し、それらは分子量、物理的稠度、及び親水性 - 親油性バランス (HLB) において変化していた (表1)。アジュバントポリマーとメチレンブルーの水溶液を、4:1のアジュバントポリマー:染料比を使用して調製した。この溶液を凍結乾燥し、乾燥製品を乳鉢と乳房ですりつぶし、篩に掛けて180ミクロンの粒子を形成した。攪拌することによって、8gの無水トルエン中の2gのRTV118と粒子を混合した。確立された2.0/0.4/0.1のシリコン/アジュバントポリマー/染料の重量比は維持された。

【0025】

【表1】

表1:シリコン複合体のために使用されるアジュバントポリマー

	EO含量	物理的形態	MW、Da	HLB
PEG 1.4 k	100 %	ワックス状の固体	1450	(100 % EO に対するプルロニックのデータから34.6に推定される)
PEG 3.4 k	100 %	固体	3400	”
PEG 20 k	100 %	固体のフレーク	20000	”
プルロニック 68	80 %	固体 顆粒/パウダー	8400	29
プルロニック 88	80 %	固体 顆粒/パウダー	11400	28
プルロニック 127 Prill	70 %	固体 顆粒/	12600	22
プルロニック 127 NR	70 %	固体 顆粒/パウダー	12600	22
プルロニック 121	10 %	液体	4400	1

皮膜を3日間硬化させた。各皮膜から8mmのダイアのディスクをパンチし、計量し、300rpmで攪拌しながら37℃で10mlのPBS中に浸液した。ある間隔でサンプルを新たなPBSに移し、665nmの吸光度を測定した。

結果: 図4及び図5は、固体のプルロニック適合化皮膜からよりもPEG適合化皮膜から、薬剤の放出が速いことを示し、プルロニックの疎水性部分の存在が、親水性薬剤の拡散を遅延することを示唆する。これらの効果に対して分子量の依存性が存在するようであり、拡散は高分子量のプルロニックを含むマトリックスからより遅延する。初期の放出プロフィールは類似したが、伸張した染料の放出は、低分子量のPEGよりも高分子量のPEGで大きかった。分子量の関数としてのPEG粒子の結晶性の差異は、この効果を説明できた。二相性の放出は、非常に疎水性の液体プルロニック121アジュバントポリマーを含むマトリックスから観察され、前記複合体への水の拡散が、前記材料からの染料の拡散を促進することを示唆した。一週間後、PEG20k及びPL121材料は高い放出速度を維持した (図6)。対照的に、親水性染料は、親水性アジュバントポリマー粒子を含まないシリコンシーラントから迅速にバーストする。このバーストは、ディスクに存在すると計算される最大量の薬剤を見かけ上超えた。染料溶液のスキャンにより、ピークの最大値は

10

20

30

40

50

665 nm からシフトしなかったことが示され、人工的に促進された読み取りを引き起こすいずれかの態様で、染料が変性されていなかったことを示す。我々は、安定化アジュバントポリマーの不存在下で、シリコン皮膜内の染料粒子の不均一な凝集に対する相違点のためであると結論付ける。

実施例 3

本発明はまた、低い薬剤バースト、持続薬剤放出、及び血管を取り巻くための適切な操作性と機械的特性を有する PEG-薬剤粒子を含むシリコンマトリックスを提供する。この目的に対して、ポリジメチルシロキサン (PDMS)、ポリエチレングリコール、及びジエチルノルスペルミン (DENSPM) から一連の ~1mm の厚みのシートを調製した。DENSPM は、抗狭窄特性のために選択された親水性ポリアミン薬剤である。シートを調製するために使用された組成物は、以下の表 2 に要約されており、図 7 に説明されている。シートにおける組成は、PDMS (80-90 重量%)、PEG (1-16 重量%)、薬剤 (4-19 重量%) の範囲内で系統的に変化する。

10

【0026】

【表 2】

サンプル#	PDMS 重量%	PEG 重量%	DENSPM 重量%	モデュラス (MPa)	モデュラス (MPa) ^γ	モデュラス (MPa) [*]
1	95	1	4	0.6	0.8	0.4
2	90	6	4	1.1	1.43	0.2
3	90	1	9	0.8	1.17	0.2
4	85	11	4	1.9	2.2	0.8
5	85	6	9	3.4	3.5	0.4
6	85	1	14	1.5	2.13	0.5
7	80	16	4	2.6	2.57	1.1
8	80	11	9	3.2	3.23	0.6
9	80	6	14	2.6	3.57	0.5
10	80	1	19	1.7	2.63	0.6

20

30

^γγ 照射の後

^{*}γ 照射と 2 週間の浸液の後

シートの物理的特徴の分析は、最大量の薬剤を測定するために実施され、膨潤する皮膜を形成することのない搭載できる最小量の PEG ではあまりに砕けやすく、またはそれは薬剤をあまりに迅速に放出し (PEG を含まないコントロールの場合と同様に)、覆われる血管の機械的特徴にほぼ適合する薬剤放出マトリックスが得られる。10 種のシートを調整し、放出速度論の研究を、24 時間のバースト期間の pH をモニターすることによって実施した。

方法: Instron 試験 (4mm の操作幅) 及び 6mm のダイアのディスクのサンプルを皮膜から切断し、ガンマ照射 (2.6 Mrad) によって滅菌した。

40

水和による変形: Instron サンプルを二週間 37 °C で 25ml の 0.2 μm フィルターで滅菌した PBS に浸液し、水和した際にその形状と強度を維持する皮膜の能力を評価した。その後、その皮膜を、図 8 に示されているように変形の度合いに基づいて 1 - 4 のスコアで評価した。1 は実質的に平坦であることを示し、4 は完全にカールしたことを示す。Instron 試験の前に少なくとも 3 日間皮膜をデシケートした (1 気圧、室温、10-20% の相対湿度)。

機械的試験: ガンマ照射の存在下または不存在下で、浸液なしで 10 の組成物のそれぞれについて Instron 試験を実施した。前述の浸液試験から得た 3 の更なる照射サンプルを、マトリックスの機械的特性に対する水和の効果と薬剤放出を測定するために試験した。皮膜

50

の厚みをデジタルカリパーで測定し、皮膜を失敗なく5cm/分で伸張させた。モデュラス、破壊時の伸張パーセント、剛性を計算して比較した。簡略化のため、モデュラスのみが表3に報告され、図9から図11に説明されている。

【0027】

【表3】

サンプル#	変形スコア	モデュラス (MPa)	モデュラス (MPa) ^γ	モデュラス (MPa) [*]
1	2	0.6	0.8	0.4
2	3	1.1	1.43	0.2
3	3.5	0.8	1.17	0.2
4	2	1.9	2.2	0.8
5	3	3.4	3.5	0.4
6	3	1.5	2.13	0.5
7	1	2.6	2.57	1.1
8	1	3.2	3.23	0.6
9	4	2.6	3.57	0.5
10	4	1.7	2.63	0.6

^γγ照射の後

^{*}γ照射と2週間の浸液の後

放出速度論の研究：各組成物及びシリコンのみのコントロールの3のディスクを、20mlのシンチレーションバイアル中の5mlの0.2μmフィルターで滅菌したPBS(10xの濃縮物から希釈した)に配置した。サンプルを37℃の箱で300rpmで攪拌した。1、2、4、10、14及び35日間の時点で層流フードにおいて、サンプルを新たなPBS等量物に移した。1日の時点由来の等量物のpHを測定し、その結果を以下に議論する。

結果：

浸液による変形：

図8における結果は、組成物7及び8のサンプルのみが変形しなかったことを示す。組成物10及び9は最も変形した。高濃度の疎水性PEG及びDENSPMは、皮膜の異方的な膨潤に寄与したと解される。異方性は、硬化の間の上部表面からのPEG-DENSPM粒子の確立と枯渇によるこれらの皮膜の一方の側での薄いシリコンが豊富な層の形成のためであろう。高い親水性物の含量(20%)では、増大する量のDENSPMは異方的な膨潤に寄与するようである。高いDENSPM含量(>45%)を有する粒子は、より高密度でより確立する傾向にあるようであり、または硬化及びトルエン蒸発の間で粒子を十分に懸濁し続けるPDMSの環境と、所望の界面相互作用を形成するのに十分なPEGを有していないようである。

機械的試験：

ガンマ照射の後、皮膜のモデュラスのわずかな損失が存在する(図9及び10)。浸液した及びしない材料のモデュラスは、シリコン含量が増大すると一般的に減少した。これは前記粒子が、充填効果を有し、マトリックスを強化していることを示唆する。浸液とデシケーションの後、全てのサンプルのモデュラスは減少した。最も変形したサンプル(図8)は、モデュラスの最大の減少を有し、これは恐らくPEG-DENSPM粒子の水和と分解、及び充填効果の減少のためであろう。

放出速度論の研究：図12は、各種のPDMS-DENSPM-PEG組成物についての37℃で5mlのPBS中のDENSPMの放出速度論のデータを示す。組成物2、4、7及び10は全て比較的低いバーストを有し、放出時間を伸張した。一般的に放出プロフィ

10

20

30

40

50

ールは、PDMS-DENS PM-PEG組成物の強力な関数であり、最も高いDENS PM含量(19%)を有する組成物10を除き、4%より高いDENS PMを有する全ての組成物でバーストが生じる。放出は、組成物2及び10について35日以上観察される。

【0028】

本発明は、前述の実施態様に制限されず、それらは例示としてのみ提供され、添付された特許請求の範囲によって規定される保護の範囲内で、各種の方法で変形できる。

【0029】

かくして、本発明の好ましい実施態様に適用されるように、本発明の基本的な新規な特徴が示され、記載され、指摘されている一方で、説明された器具の形態及び詳細、並びにその操作について、各種の省略及び置換及び変化が、本発明の精神から離れることなく当業者に実施されて良い。例えば、同じ結果を達成する実質的に同じ態様で、実質的に同じ機能を実施するエレメント及び方法工程の全ての組合せが、本発明の範囲内にあることが明白に企図される。さらに、本発明の開示された形態または実施態様と関連して示された及び/または記載された、構造及び/またはエレメント及び/または方法工程が、デザインの選択の一般的な事項として、いずれかの他の開示または記載または示唆された形態または実施態様に取り込まれるであろうことが認識される。それ故本発明は、本書に添付された特許請求の範囲によって示されるのもののみで制限される。ここで引用された全ての参考文献は、参考として完全に取り込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】図1は、ウシ血清中に20%PEGを含む及び含まないで形成されたシリコンエラストマーコーティングからのパクリタキセルの放出の比較を示すグラフである。

【図2】図2は、PBS、pH=7.4中に20%PEGを含む及び含まないで形成されたシリコンエラストマーコーティングからのトラニラストの放出の比較を示すグラフである。

【図3】図3は、シリコン及びシリコン/PEGから形成されたトップコートを有するシリコンエラストマーコーティングからのトラニラストのPBS、pH=7.4中への放出の比較を示すグラフである。

【図4】図4は、放出されたメチレンブルーのパーセンテージを示すグラフである。

【図5】図5は、放出されたメチレンブルーのパーセンテージを示すグラフである(スケールを減らした)。

【図6】図6は、一週間後のメチレンブルーの放出速度を示す棒グラフである($r^2 = 0.88 - 0.98$)。

【図7】図7は、ディスク組成物の関数としての、試験ディスクにおけるDENS PMの量を示すグラフである。

【図8】図8は、37°Cでのリン酸緩衝生理食塩水中の2週間の浸液の後のDENS PM搭載シリコン複合体の変形スコアを示すグラフである、 $n = 3$ 。

【図9】図9は、組成物の関数としての、ガンマ照射の前のDENS PM搭載皮膜のヤング率(モデュラス; MPa)を示すグラフである、 $n = 3$ 。

【図10】図10は、組成物の関数としての、2.6Mradのガンマ照射の後のDENS PM搭載皮膜のヤング率(モデュラス; MPa)を示すグラフである、 $n = 3$ 。

【図11】図11は、組成物の関数としての、2週間の浸液の後のガンマ照射されたDENS PM搭載皮膜のヤング率(モデュラス; MPa)を示す図である、 $n = 3$ 。

【図12】図12は、PDMS-DENS PM-PEG複合体からのDENS PMの放出速度論を示すグラフである。

10

20

30

40

【 図 1 】

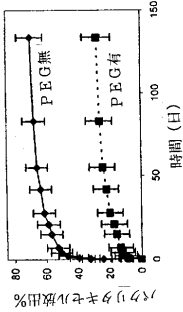


図 1 : ウシ血清中に 20 % PEG を含む及び含まないで形成されたシリコーンエラストマーコーティングからのバクテリセルの放出の比較

【 図 2 】

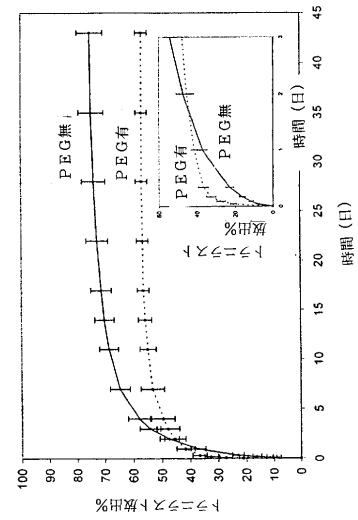
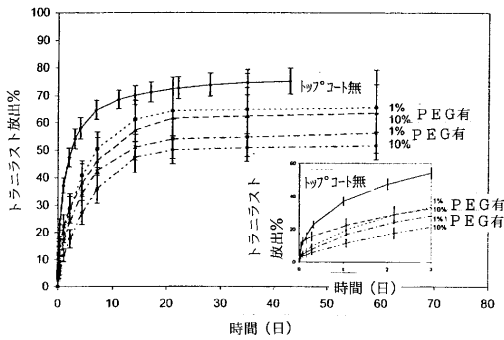


図 2 : PBS、pH = 7.4 中に 20 % PEG を含む及び含まないで形成されたシリコーンエラストマーコーティングからのテトラサイクリンの放出の比較

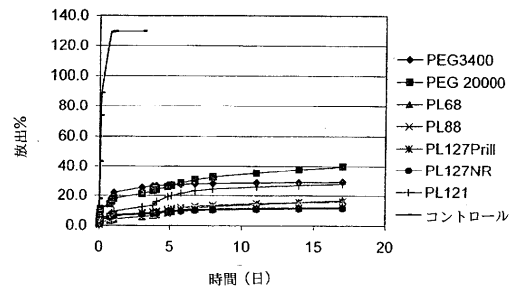
【 図 3 】

図 3 : シリコーン及びシリコーン/PEG から形成されたトップコート有するシリコーンエラストマーコーティングからのテトラサイクリンの PBS、pH = 7.4 中への放出の比較



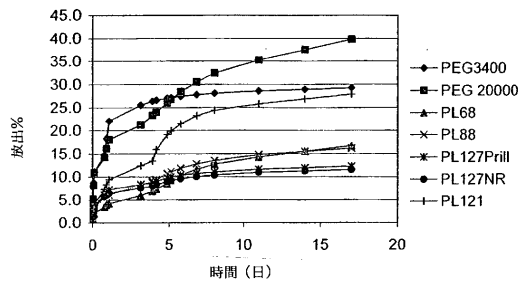
【 図 4 】

図 4 : 放出されたメチレンブルーのパーセンテージ



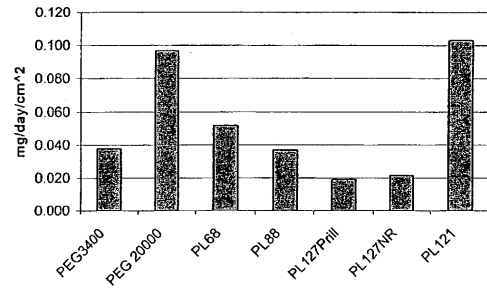
【 図 5 】

図5：放出されたメチレンブルーのパーセンテージ（スケールを減らした）。



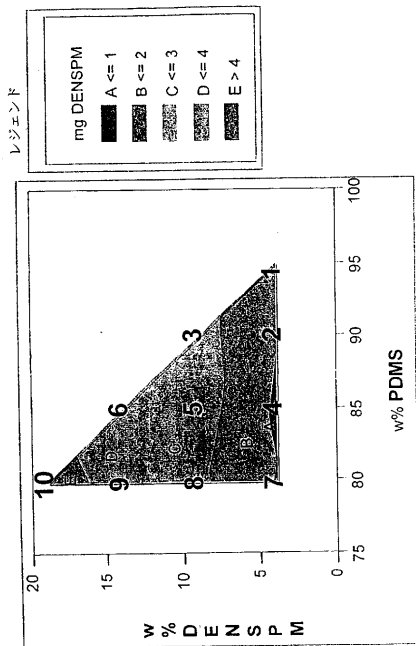
【 図 6 】

図6：一週間後のメチレンブルーの放出速度 (r 2 = 0.88-0.98)。



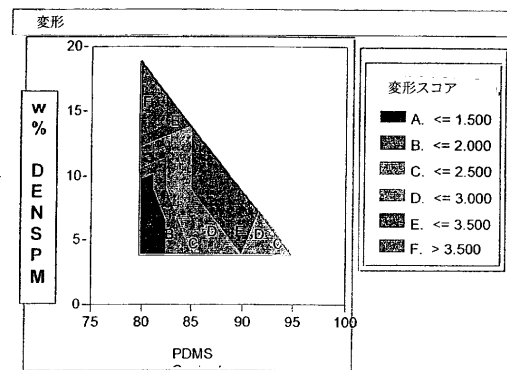
【 図 7 】

図7：ディスク組成物の関数としての、試験ディスクにおけるDENS P Mの量。太字の数字はサンプル同定ナンバーを指す。



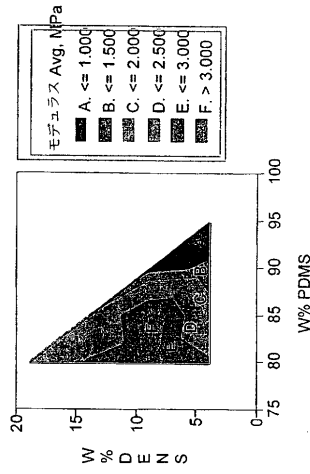
【 図 8 】

図8：37°Cでのリン酸緩衝生理食塩水中の2週間の浸液の後のDENS P M搭載シリコーン複合体の変形スコア、n = 3。



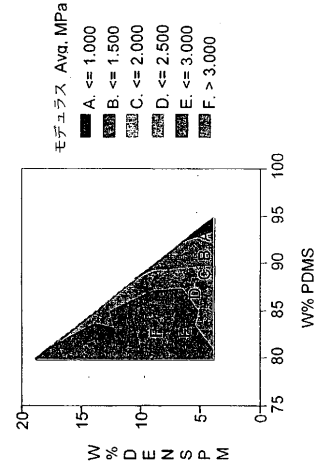
【 図 9 】

図9：組成物の関数としての、ガンマ照射の前のDENS P M搭載皮膜のヤング率（モデュラス；MPa）、n=3。



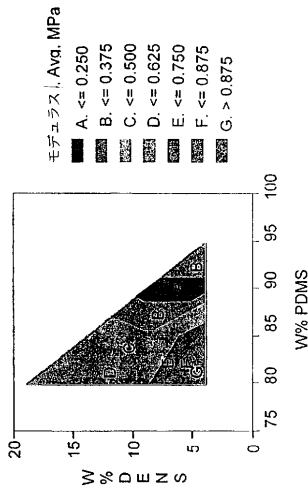
【 図 1 0 】

図10：組成物の関数としての、2.6 MRadのガンマ照射後のDENS P M搭載皮膜のヤング率（モデュラス；MPa）、n=3。



【 図 1 1 】

図11：組成物の関数としての、2週間の浸漬後のガンマ照射されたDENS P M搭載皮膜のヤング率（モデュラス；MPa）、n=3。



【 図 1 2 】

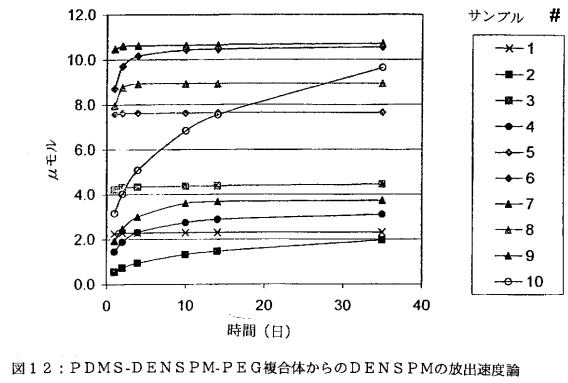


図12：PDMS-DENS P M-PEG複合体からのDENS P Mの放出速度論

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 03/19676
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L27/44 A61L27/48 A61L27/54 A61L29/12 A61L29/16 A61L31/12 A61L31/16		
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 A61L		
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, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, COMPENDEX		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 923 953 A (SCHNEIDER USA INC) 23 June 1999 (1999-06-23) paragraph '0021! paragraph '0032! paragraph '0044! paragraph '0054! - paragraph '0055! example 2 ---	1-21
X	WO 02 36175 A (CONTROL DELIVERY SYSTEMS) 10 May 2002 (2002-05-10) page 12, line 19 - line 28 --- -/--	1-21
<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 12 September 2003		Date of mailing of the international search report 29/09/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Pilling, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/19676

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199839 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A26, AN 1998-454945 XP002254401 & RU 2 103 013 C (ST PETERSBURG TRAUMATOLOGY ORTHOPAEDICS), 27 January 1998 (1998-01-27) abstract</p> <p>---</p>	1-21
X	<p>EP 0 224 981 A (PACO RES CORP) 10 June 1987 (1987-06-10) abstract; examples 1-10</p> <p>-----</p>	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/19676

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0923953	A	23-06-1999	US 6099562 A 08-08-2000
			EP 0923953 A2 23-06-1999
			JP 11199471 A 27-07-1999
			US 6284305 B1 04-09-2001
			US 2002004101 A1 10-01-2002
WO 0236175	A	10-05-2002	AU 3239902 A 15-05-2002
			CA 2427795 A1 10-05-2002
			EP 1330270 A2 30-07-2003
			WO 0236175 A2 10-05-2002
			US 2003139811 A1 24-07-2003
			US 2002169162 A1 14-11-2002
RU 2103013	C	27-01-1998	RU 2103013 C1 27-01-1998
EP 0224981	A	10-06-1987	AU 561608 B1 14-05-1987
			EP 0224981 A2 10-06-1987
			ES 2001064 A6 16-04-1988
			JP 62108812 A 20-05-1987

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 バディ・ラトナー
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・ケンブリッジ・(番地なし)

(72) 発明者 コニー・クウォック
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・ケンブリッジ・(番地なし)

(72) 発明者 ケイティ・ウォーリン
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・ケンブリッジ・(番地なし)

(72) 発明者 エリカ・ジョンストン
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・ケンブリッジ・(番地なし)

(72) 発明者 ロバート・ジェイ・ミラー
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・ケンブリッジ・(番地なし)

Fターム(参考) 4C167 AA01 AA28 AA50 BB06 GG01 GG03 GG05 GG06 GG07 GG08
GG16 GG21 GG22 GG24 HH08