

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5553908号
(P5553908)

(45) 発行日 平成26年7月23日(2014.7.23)

(24) 登録日 平成26年6月6日(2014.6.6)

(51) Int.CI.

A 61 M 25/10 (2013.01)

F 1

A 61 M 25/00 410 L

請求項の数 8 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2012-547319 (P2012-547319)
 (86) (22) 出願日 平成22年12月30日 (2010.12.30)
 (65) 公表番号 特表2013-528402 (P2013-528402A)
 (43) 公表日 平成25年7月11日 (2013.7.11)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2010/062606
 (87) 國際公開番号 WO2011/082367
 (87) 國際公開日 平成23年7月7日 (2011.7.7)
 審査請求日 平成25年6月14日 (2013.6.14)
 (31) 優先権主張番号 61/291,345
 (32) 優先日 平成21年12月30日 (2009.12.30)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 512171788
 カリバー セラピューティクス インコーポレイテッド
 CALIBER THERAPEUTIC S, INC.
 アメリカ合衆国, 18938 ペンシルバニア州, ニューホープ, ユニオン スクエア ドライブ 150
 150 Union Square Drive, New Hope, PA 18938
 (74) 代理人 100101340
 弁理士 丸山 英一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】体内管に、乾燥薬物送達ベシクルを送達するためのバルーン・カテーテル・システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬物または治療薬剤を血管に送達するためのシステムであつて、

前記システムが、患者の血管系中に挿入するために適合された遠位端と、前記遠位端に設けられた多孔質バルーンと、流体源に連結されるように適合された近位端と、前記近位端から前記バルーンへと伸張しているルーメンとを有するカテーテル本体を備えたバルーンカテーテルと、

乾燥薬物送達ベシクルの貯蔵部を備えた貯蔵室と、

インフレータと、

インフレータと流体連結している懸濁室と、

前記懸濁室を、前記貯蔵室または前記カテーテルの前記ルーメンに選択的に連結するために操作可能なバルブとを有し、

前記インフレータは、前記乾燥薬物送達ベシクルを薬物送達ベシクルの流体懸濁液に水戻しするために、前記貯蔵室を流体で充填するため、および、前記バルブが前記貯蔵室を前記懸濁室へ連結する位置に位置づけられた際には、前記流体懸濁液を、前記懸濁室中に引き入れるために操作可能であり、

前記インフレータは、前記懸濁液を、前記懸濁室から前記カテーテルのルーメンおよび前記多孔質バルーンを通じて前記血管へと押し入れるために操作可能であるシステム。

【請求項 2】

乾燥薬物送達ベシクルの前記貯蔵部は、ラパマイシンまたはラパマイシン類似体を積載

したミセルを有する請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

乾燥薬物送達ベシクルの前記貯蔵部は、 A B T - 5 7 8 、ゾタロリムス、エベロリムス、バイオリムス A 9 、デフォロリムス、テムシロリムス、タクロリムス、ピメクロリムス、窒素酸化物合成物、 C 3 細胞外酵素、 R h o A 阻害剤、ツブルシン、 A 3 作動薬、 C B 2 作動薬、 1 7 - A A G 、 H s p 9 0 抗体、チルホスチン、カテプシン S 阻害剤、パクリタキセル、デキサメタゾン、セラミド、ジメチル・スフィンゴシン、エーテル結合ジグリセリド、エーテル結合ホスファチジン酸、スフィンガニン、エストロゲン、タキソール、タキソール類似体、アクチノマイシン D 、プロスタグラジン、ビタミン A 、プロブコール、バチマstattt 、スタチン、トラビジル、マイトマイシン C またはサイトカラシン B を積載したミセルを有する請求項 1 に記載のシステム。 10

【請求項 4】

前記懸濁室は、 2 m m 以下の径の管を有する請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記懸濁室は、 1 ~ 2 m m の径で、全長が 3 0 0 m m のコイル状管を有する請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記バルブは、三方バルブであって、前記貯蔵室と前記懸濁室と前記カテーテルとの間に置かれて、前記貯蔵室と前記懸濁室とを流体連結させるように操作可能であり、かつ、前記カテーテルルーメンと前記懸濁室とを流体連結するように操作可能である請求項 1 に記載のシステム。 20

【請求項 7】

前記システムは、さらに、前記カテーテルの近位端に設けられたカテーテルハンドルを有し、前記貯蔵室および前記懸濁室は前記ハンドル内に設けられている請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記懸濁室は、前記バルブと前記インフレータとの間に流体連結するように配置されている請求項 1 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【 0 0 0 1 】

以下に記載する本発明は、血管疾患の治療分野、より具体的には、再狭窄を治療するための薬剤溶出バルーンの分野に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

血管疾患の分野では、再狭窄とは、血管形成術またはステント留置で治療した血管内の組織が再増殖することを言う。これには、以前に存在していた閉塞が除去された直後に起こる血管の閉塞などが含まれる。血管が、血管形成術のみで治療されたか、ペア金属ステント（被覆されていない金属ステント）で、または、薬剤溶出ステントで治療されたかにかかわらず、再狭窄の可能性は存在する。この再狭窄に対抗するために、当初の治療時に、様々な化合物が、治療された血管壁に塗布されている。この化合物には、ラパマイシン、パクリタキセルおよびこれらの化合物の様々な誘導体が含まれる。通常、これらの化合物は、バルーンを通って、または、ステント上の薬剤溶出化合物を介して血管壁に送達される。薬剤溶出ステントは、再狭窄を未然に防ぐようと思われるが、薬剤溶出ステントの重大な合併症が後期の血栓症で、これは、おそらく、さらなる治療薬剤をバルーンで送達することにより治療されねばならない。様々なメカニズムのバルーン送達が提案されているが、これには、（ 1 ）バルーンを治療化合物でコーティングし、その後バルーンを病変部位内で膨らませ、治療化合物を、周囲の血管壁と接触させるように押し込むこと、および、（ 2 ）治療化合物を血管壁中に浸出させるためにバルーンを病変部位内で膨らませている間に、治療化合物をバルーンの多孔質壁を通して通過させることが含まれる。これら 40

50

の技術は、パクリタキセルなどの化合物の場合には、少なくとも臨床実験で保証されている限りでは、有用であると思われる。しかし、ラパマイシンおよびその類似体またはその誘導体の本来の特性（例えば、疎水性など）により、これらの薬物を、非晶質または結晶コーティングから、血管形成術用のバルーンの表面に直接送達するのは非効率である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

そこで、本発明の課題は、ラパマイシンおよびこれ以外の疎水性の化合物を、バルーンで効果的に血管壁に送達することを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

以下に説明する装置および方法では、ラパマイシンおよびこれ以外の疎水性の化合物を、バルーンで効果的に血管壁に送達できる。例えば、バルーン血管形成術用に用いられるようなバルーンカテーテルは、バルーンまたはカテーテル内の適切な位置に乾燥ミセルの塊を追加することにより変更される。使用直前または使用中に、カテーテル中に水溶液を加えることにより、この乾燥ミセルの塊が水戻しされる。その後、バルーンは加圧され、水戻しされたミセルは、バルーンの多孔質壁を通ってバルーンから押し出される。乾燥ミセル貯蔵部は、凍結乾燥された粉末状のミセル貯蔵部または膜であり、バルーン製造時にまたは製造後に、バルーンカテーテル中に設置される。貯蔵部は、血管形成術バルーン内、または、血管形成術バルーンと連結しているルーメン内、または、カテーテルの近位端にある貯蔵室中に、結合の緩い粉末もしくは押し固められた粉末または膜コーティングとして設置されうる。さらに、乾燥ミセルを、ヒドロゲルまたはこれ以外の安定した非水溶媒体中に懸濁してもよい。バルーンカテーテルの使用準備プロセス時、または、実際の使用時に、乾燥ミセルは、水溶液をカテーテル中に注入することにより水戻しされ、湿潤状態になると動くことができる。バルーン内にある加圧された流体がバルーンの壁を通って漏れ出ると、ミセルは、バルーンの周囲の組織中に浸出する。より基本的な実施形態では、バルーンカテーテルに、乾燥、水戻しされた元の形態でのミセルのコーティングを、多孔質のバルーン壁の外側表面に設けることができる。

【発明の効果】

【0005】

本発明によれば、ラパマイシンおよびこれ以外の疎水性の化合物を、バルーンで効果的に血管壁に送達することができる。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】乾燥ミセル貯蔵部を備えた二重壁バルーンカテーテルを示す図である。

【図2】図1のバルーンカテーテルを操作する方法を図示した図である。

【図3】図1のバルーンカテーテルを操作する方法を図示した図である。

【図4】図1のバルーンカテーテルを操作する方法を図示した図である。

【図5】図1のバルーンカテーテルを操作する方法を図示した図である。

【図6】図1のバルーンカテーテルを操作する方法を図示した図である。

【図7】乾燥ミセル貯蔵部を備えた二重壁バルーンカテーテルであって、内側バルーンも外側バルーンも多孔質バルーンであるバルーンカテーテルを示す図である。

【図8】ミセル貯蔵部がバルーン膨張用ルーメン内に設けられているバルーン・カテーテル・システムを示す図である。

【図9】ミセル貯蔵部がバルーン膨張用ルーメン内に設けられているバルーン・カテーテル・システムを示す図である。

【図10】ミセル貯蔵部が近位側に位置づけられたバルーン・カテーテル・システムを示す図である。

【図11】ミセル貯蔵部が近位側に位置づけられたバルーン・カテーテル・システムを示す図である。

10

20

30

40

50

【図12】ミセル貯蔵部が近位側に位置づけられたバルーン・カテーテル・システムを示す図である。

【図13】ミセル貯蔵部が近位側に位置づけられたバルーン・カテーテル・システムを示す図である。

【図14】図10～13のシステム中で、乾燥ミセル製剤を湿潤化させる代替方法を示す図である。

【図15】ミセル貯蔵部が、カテーテルのハンドル内の近位貯蔵室中に設けられたバルーン・カテーテル・システムを示す図である。

【図16】図10～13のシステムを、三方バルブとコイル状管の室との間にミセル貯蔵室を置くように、変更したシステムを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0007】

図1に、二重壁バルーンカテーテル1を図示するが、このバルーンカテーテル1は、カテーテルの遠位端4に取り付けられている内側バルーン3（これは、多孔質であっても非多孔質であってもよい）の外に設けられた多孔質壁の外側バルーン2と、バルーンカテーテル内の乾燥ミセル貯蔵部5とを有する。この貯蔵部5は、内側バルーンと外側バルーンとの間の、2つのバルーン間空間6中に配置されている。乾燥ミセルは、実質的に追加の媒体なしに、貯蔵部中に蓄えられていてもよいし、あるいは、乾燥ヒドロゲルまたはこれ以外の安定化した非水性溶媒中に懸濁されていてもよい。カテーテル本体内では、第1ルーメン7が、近位端8から内側バルーン3へと連結していて、第2ルーメン9がカテーテル近位端から、内側バルーンと外側バルーンとの間にある空間へと連結している。多孔質の外側バルーンは、標準的なバルーン材料、例えば、ナイロン、ブロックコポリマー（PEBAX）、ウレタン、PET、PE（高分子量ポリエチレン（HMWPE）、直鎖状低密度ポリエチレン（LLDPE）など）を有し、100～5000nm（0.1～5ミクロン）のサイズの範囲の孔を多数有し、適合性を有していてもよいし（すなわち、管壁に対して弾性を有する、または形が一致している）あるいは適合性を有していないなくてもよい。一方、内側バルーンは、非多孔質であっても多孔質であってもよく、また管壁（または外側バルーン）に対して弾性を有してもよいし、形が一致していてもよいし、あるいは、適合性を有していないなくてもよい。しかし、内側バルーンまたは外側バルーンのうちの少なくとも1つは、用途が血管形成術である装置に対して適合性を有していないことが好ましい。血管形成術のために、バルーンは、好ましくはナイロン製で、厚さ約20ミクロン（0.8ミリ）で、穴の平均径（バルーンの内側表面で測定）が2～5ミクロンで、径5ミクロンの穴が100個まで、または、径2ミクロンの穴が200個まで（または、異なるサイズの穴の混合）で存在し、全長が20mmで、拡張径が3mmである。これ以外の用途用（例えば、抹消血管治療）では、バルーンは、径の範囲が1.5～28mmで、5mm～200mm以上である、カテーテルの近位端10は、ルアーフィット11・12と貯蔵部13・14とを有する。ルアーフィット11・12は、それぞれ内側バルーンと外側バルーンと流体連結している。貯蔵部13・14は、生理学的に容認可能な水溶液（例えば、生理食塩水、リングル溶液またはPBS）、造影剤（例えば、ウルトラヴィスト（Ultravist（登録商標）））、膠質液（例えば、デキストラン）またはこれ以外の一般的な医薬品賦形剤（例えば、ポリペプチドまたは多糖類）で充填される。

【0008】

使用時には、バルーンカテーテルおよび患者の準備を行った後、バルーンカテーテルを患者の血管系内の標的部位に進め、これを膨らませ、標的部位の閉塞部または制限部を開く。図2および図3に示したように、外側バルーンは、外側バルーンと内側バルーンとの間にある空間に並べてつなげられた膨張用ルーメン9を介して、数気圧の圧力に加圧される。この膨張用ルーメンにより、バルーン間空間6が水溶液で充填され、閉塞している標的部位を開くのに十分な圧力がかけられる。その一方で、ミセル貯蔵部5中のミセル調剤を水戻しし、調剤中のミセルが動くことができるような環境が作られる。この工程中で、少量のミセルが、カテーテルから外側バルーンの外側へ押し出される。これは、ミセル

の分散塊 15 として外側バルーンの外側に図示したとおりである。医療従事者の満足のいくように、血管形成術（または、ステントの配備）を行った後、外側バルーン中の流体が元に漏れ戻らないようにするために、外側バルーン内の圧力を維持しつつ（これは、近位ルアーフィットを小さなバルブで遮断することにより行われる）、図 3 に図示したように、内側バルーンをゆっくり膨らませ、ミセルおよび流体を、外側バルーンの多孔質壁を通って、外側バルーンから外側へ押し出す。バルーンがかん流性でない場合（すなわち、バルーンが、膨張している間に、血液がバルーンを通過して流れることが許されない場合）、圧力を（冠状動脈の場合）1～2 分維持し、（末梢動脈の場合）数秒から数分維持する。そして、カテーテルシステムが、かん流バルーンシステム中で実施されている際には、より長い時間圧力が維持されて、ミセルの分散塊 15 として図示したように、多くのミセルが貯蔵部 5 から血管中に押し入れられる。

【 0 0 0 9 】

これに代わる使用方法では、内側バルーンが、血管形成術またはステント配備に影響を与えるために加圧されるバルーンとして使用されうる。これは図 4、5 および 6 に示したとおりである。この場合、図 4 に示したとおり、血管外科医は、膨張用ルーメン 7 を介して内側バルーンを膨らませる。ミセル貯蔵部は乾燥して、手付かずのままの状態である。血管外科医または医療従事者の満足のいくように、血管形成術（または、ステントの配備）を行った後、血管外科医は、図 5 に示すように内側バルーンを収縮させ、外側のバルーンを十分な水溶液で充填し、ミセル調剤を水戻しし、ミセルを動かしたまは懸濁させる。ミセルのうちのいくらかは、この時点で外側バルーンから洗い流れる。図 6 に示すように、外側バルーン中の液体が漏れ戻るのを防ぐために、外側バルーン内の圧力を維持しつつ、血管外科医は、内側バルーン 3 を再度膨らませ、ミセルおよび流体を、外側バルーンの多孔質壁を通って外側バルーンから外へ押し出す。

【 0 0 1 0 】

図 7 に、乾燥ミセル貯蔵部を備えた二重壁バルーンカテーテルを図示するが、この場合、内側バルーン 16 も外側バルーン 2 も多孔質バルーンである。多孔質の内側バルーンを備えて構成された図 7 のカテーテルを用いると、内側バルーンは、血管形成術またはステント配備に影響を与えるために加圧されるバルーンとして使用されうる。この場合、血管外科医は、膨張用ルーメン 7 を介して内側バルーン 3 を膨らませ、内側バルーンからバルーン間空間 6 へ溶液が漏れ出し、およびミセル貯蔵部は湿潤状態になり、ミセルを動かすことができるようになる。血管形成術またはステント配備を達成するために内側バルーンに継続的に加圧することにより、水溶液が、多孔質の内側バルーンを通して、バルーン間空間を通って、外側バルーンの多孔質壁を通して流れ、このようにしてミセルをカテーテルから外に運び出し、血管壁と接触させる。

【 0 0 1 1 】

バルーンカテーテルを予め膨張させることは、一般には推奨されないが、カテーテルに、水溶液（例えば、生理食塩水（または、リングル溶液、造影剤（例えば、ウルトラヴィスト（Ultravist））および膠質液（例えば、デキストラン））を充填し、かつ、膨張口を介して流体を引き戻すことにより余分な溶液をカテーテルから除去することにより、患者の血管系に挿入する前にカテーテルを準備してもよい。これには、カテーテルから注射器中に実質的な量のミセルを引き入れること、カテーテルの外側にある注射器内で水溶液とミセルとを混合すること、および、カテーテル中にミセルと水溶液との混合物を再注入することが含まれうる。水戻しを可能にするために、外側バルーンをある一定の時間充填し、その後、膨張用ルーメンを通して排出させてもよい（このプロセスにより、ある量のミセルを膨張用ルーメン中に引き入れることになる）。血管外科医が事前膨張を行う場合、この 3 つの方法のいずれを用いてもよい。

【 0 0 1 2 】

図 8 および図 9 は、ミセル貯蔵部を備えたバルーンカテーテルを示す図であるが、この場合、ミセルは膨張用ルーメン内に配置されている。カテーテル 17 は、1 つのバルーン 18（これは、多孔質の壁を有し、図 1 の外側バルーンに相当する）と、膨張用ルーメン

10

20

30

40

50

19とを有する。この膨張用ルーメンは、バルーンの内部体積部分20と、カテーテルの近位端における膨張用口と連結している。ミセル貯蔵部21は、膨張用ルーメン19と共に設けられ、このルーメンの壁部にコーティングされ、または、混合室として機能しうるルーメンの広い部分中に設けられている。この貯蔵部は、バルーンの遠位端付近にある膨張用ルーメン中にあるとして図示されているが、この貯蔵部は、膨張流体通路中より近位側（膨張用ルーメン、カテーテルのハンドル内の膨張用通路）に、または、近位側にあるハンドルに付けられた別個の室（これは、膨張用ルーメン（または第2ルーメン）と、バルーンを膨らませるために用いられるインフレータとの間に位置づけられている）中に位置づけてもよい。この装置では、膨張流体の流動により、ミセルを湿潤化させ、動かし、このミセルは、その後、膨張流体中に取り込まれ、図9に示されるように、バルーン中に運び込まれ、その後、バルーンを抜け出る膨張流体の部分と共に、バルーンの穴を通して外に出る。本実施形態では、内側バルーンを、図4～6に図示したように設けることも可能で、内側バルーンを膨らませて、多量の流体を取り込まれたミセルとをバルーン18の壁を通って押し出すことも可能である。
10

【0013】

図10は、近位側に位置づけられたミセル貯蔵部を備えたバルーン・カテーテル・システムを示す図である。この構成では、カテーテル17は、カテーテル本体22と、ハンドル23と、バルーン18（これは、多孔質壁を有し、図1の外側バルーンに相当する）とを有する。ミセル貯蔵部24は、ミセル貯蔵室25内に設けられていて、三方バルブ26を介して（カテーテル17内にある）バルーン・カテーテル・ルーメンと流体連結している。三方バルブは、ミセル貯蔵室25とは逆の方向で、コイル管状の懸濁室27と連結している。このコイル管状の懸濁室は、三方バルブ26とバルーン膨張用装置（インフレータ）28（気腹装置と称されることもある）との間に設けられている。この膨張用装置は、精密に較正された注射器で、室29と、プランジャー30と、プランジャーハンドル31とを備え、このプランジャーハンドル31は、室の中に流体を引き入れ、流体をこの室から押し出すように操作可能である。このインフレータは、計器32を有し、この計器32は、流体の圧力と、バルーンカテーテル中に注入される流体の量とを精確に表示する。三方バルブ26は、コイル管状の室およびインフレータを、選択的に、カテーテル17内の薬物送達ルーメンまたはミセル貯蔵室25と並べてつなぐように操作可能である。第2の三方バルブ33は、コイル管状の懸濁室27とインフレータ28との間に設けられている。このインフレータは、第2の三方バルブに連結されている流体源から充填されうる。システムの過圧を回避するために、圧力緩和バルブ34を設けてもよい。フィルター35を、カテーテルの近位端に、ミセル貯蔵室の出力部に、（三方バルブとカテーテル本体との間にある）三方バルブの出力部に、または、コイル管状のミセル室と三方バルブ26との間に設けて、ミセルの集塊がカテーテル中を通過するのを防ぎ、バルーン中を確実に小さな粒子のみが通過するようにする。フィルターは、好ましくは、0.45ミクロンの静電フィルターであるが、0.1ミクロン（100ナノメートル）まで小さくても良い。ミセル貯蔵室25は、折り畳み可能であるのが好ましく、その結果、水戻し用の流体の注入後にミセルを引き出すのが容易になる。ミセル貯蔵室は、折り畳み可能な袋、容易に動かすことができる底を有するシリンダー、または、（インフレータは懸濁液を引き抜くために用いられるので、水戻しされた懸濁液を室から押し出すために）インフレータと協働して操作されねばならない注射器であってもよい。ミセル貯蔵室は、脱気を可能にするため、および、充填を容易にするために緩和バルブまたは通気口を有しても良い。ミセル貯蔵室25は、透明であることが好ましく、その結果、ミセルの完全な水戻しが行われたこと、および、ミセルがコイル状管の懸濁室の中に入ってミセル貯蔵部が空になったことが視覚的に確認できる。コイル状管の室の内径は、1～2mmであり、長さは約300mmである。この径を2mm以下に制限することにより、ミセルがインフレータの流体中に混合するまたは浸透するのを最低限に抑えることができ、その結果、インフレータ流体が、コイル状管の室中に押し入った際に、コイル状管の室中の懸濁液の濃度が、希釈されない。コイル状管の室は、単に小型化の目的でらせん状になっている。コイル状管の全内部体積
20
30
40
50

は、ミセル懸濁液が1～2mlの体積である。（コイル状管の懸濁室およびミセル貯蔵室は、このようにして、その異なる機能および異なる構造により区別されている。）ミセル貯蔵室は、使用前の長期間に渡って（製造後、搬送時、および、凍結乾燥状態にあるミセル製剤の貯蔵寿命期間に渡る貯蔵時）、ミセルを貯蔵するために用いられる。コイル状管の懸濁室は、手術中に、短い期間、カテーテルおよびバルーンを通じて送達する直前にミセル懸濁液を貯蔵するために用いられる。この懸濁室は、懸濁液がインフレータ室中に置かれたインフレータの流体と混合するのを限定するようなサイズになっていて、懸濁液のボーラスとインフレータの流体との境界に当接している。

【0014】

したがって、図10～13は、薬物または治療薬剤を、カテーテルの近位端に貯蔵された乾燥貯蔵部から、血管に送達するためのバルーン・カテーテル・システムを示している。バルーンカテーテルは、カテーテル本体（その遠位端は、患者の血管系中へと挿入されるように適合させている）と、その遠位端に設けられている多孔質バルーンとを有する。バルーンカテーテルの近位端にはルーメンがあり、このルーメンはその近位端からバルーンへと伸張している。この近位端は、流体源と連結されるように適合させている。このシステムはまた、乾燥薬物送達ベシクルの貯蔵部を備えた貯蔵室と、インフレータと、インフレータと流体連結している懸濁室とを有している。これらの構成要素は、貯蔵室を懸濁室またはカテーテルのルーメンと選択的に連結するように操作可能なバルブを介して、互いに流体連結されて並べてつながれている。バルブが貯蔵室を懸濁室に連結するように位置づけられた際には、インフレータは、乾燥薬物送達ベシクルを薬物送達ベシクルの流体懸濁液に水戻しするために、貯蔵室を流体で充填し、かつこの流体懸濁液を懸濁室に引き入れるように操作可能であり、そして、インフレータは、この懸濁液を懸濁室からカテーテルルーメンと多孔質バルーンを通じて血管に押し入れるように操作可能である。

【0015】

使用時には、図10のシステムは、いくつかの工程で操作される。標準的なカテーテルの準備（これには、カテーテルを水または生理食塩水で洗い流すことが含まれる）をした後に、操作者は、インフレータ室を流体で充填し、コイル状管の懸濁室を流体で充填する。図11に示したように、操作者は三方バルブ26を回転させ、インフレータとコイル状管の懸濁室27とを、ミセル貯蔵室25と並べてつなげ、インフレータのハンドルを操作することにより、流体をミセル貯蔵室中に押し込む。ここでは、ミセル貯蔵室は、流体で充填されていることを示すために、膨張した状態で図示されている。ミセル貯蔵室を流体で充填することにより、ミセル貯蔵室中のミセルを水戻しし、カテーテル中に入りうる懸濁液を作る。次に、図12で示したように、三方バルブ26は、インフレータとコイル状管の懸濁室27とを、ミセル貯蔵室25と並べてつないだ位置に維持し、小さいボーラス36状態のミセルの懸濁液は、コイル状管の懸濁室27中に引き入れられる。（ミセル貯蔵室25は折り畳まれた状態で図示されているが、これは、この貯蔵室中の内容物がすでに引き抜かれたことを示す。）その後、気体がミセル懸濁液中に取り込まれていないことを確認するための一般的な工程が行われる。次に、図13に示すように、三方バルブを操作して、コイル状管の懸濁室とインフレータとを、カテーテルルーメンと並べてつなぐ。そして、操作者はインフレータのハンドルをインフレータ室中に押し込み、さらなる流体をコイル状管の懸濁室中に、そしてこれを通じてカテーテル中にまで押し入れる。コイル状管の懸濁室27中に引き入れられていた懸濁液（図12）は、実質的に手付かずのボーラス36状態で、カテーテル中に入り、その後バルーン中へと入る。まだ空気を洗い流していない場合には、この工程は、カテーテルを体内に挿入しあつ治療されるべき血管中に進める前に、カテーテルとバルーンとを洗い流すことにより行われる。洗い流されると、カテーテルは血管系内に挿入され、治療されるべき血管に進められる。操作者は、バルーンの壁を通じて、バルーンの周囲の体の組織へと懸濁液と懸濁されたミセル製剤を押し入れるのに必要な程度に、インフレータを加圧し続け、すなわち、バルーンを加圧する。流体の送達は、膨張用流体（これは、インフレータから入る、造影剤でありうる）がバルーンから出るまで続けられうる。膨張用流体、または、インフレータを用いて送達される

10

20

30

40

50

洗い流し用流体には、好ましくは造影剤が含まれるが、この造影剤は、例えば、ジアトリゾ酸もしくはメトトリゾ酸などのイオン性剤、または、イオパミドール、イオプロミドまたはイオジキサノールなどの非イオン性剤であるヨウ素化放射線造影剤である。その結果、膨張用流体がバルーン孔に達したこと、そして、これにしたがってミセル懸濁液が完全に取り出されたことが、蛍光透視検査により視覚的に確認できる。

【0016】

この方法は、図14に示すように、インフレータから離れた注射器から、流体をミセル貯蔵室中に注入するように変更することもできる。この図の例では、図10で示したのと同様に、ミセル貯蔵室25内に設けられているミセル貯蔵部24と、カテーテル17と、コイル管状の懸濁室27、バルーンインフレータ装置28と、バルーンインフレータ装置28の室29と、プランジャー30と、プランジャーハンドル31と、計器32と、第2三方バルブ33とが示され、さらにこれに追加的に、注射器37を設けることができ、これが、四方バルブ38を介してミセル貯蔵室に連結されている。このシステムでは、四方バルブ38は、注射器を、ミセル貯蔵室と流体連結で並べてつなげ、その後注射器を操作して、ミセル貯蔵室を流体で充填し、その後、四方バルブを回転させて、コイル状管の懸濁室27をミセル貯蔵室と並べてつなぐ。その後、図10～図13に関連付けて説明したような操作が行われる。ミセル貯蔵室を水戻し用流体で充填するために、これ以外の手段を用いることも可能で、これには、室の壁中にある自己密閉型膜、ニードルポートなどを介した注入も含まれている。

【0017】

ミセル室、コイル状管の懸濁室、フィルターおよび三方バルブを含むシステムの近位側にある構成要素を、1つの筐体に入れて設けてもよく、これにより、システムの取り扱いおよび操作が容易になる。この例は、図15に図示されているが、この図では、ミセル貯蔵室25およびコイル状管の隔離貯蔵部27、ならびに随意選択的に三方バルブ26が、ハンドル39中に設けられている。この構成では、ミセル貯蔵部が、バルーンを通じて体内へミセル製剤を送達するのに用いられるカテーテルのハンドル内に貯蔵されるので、便利で操作可能なシステムが提供されうる。ミセル製剤がろ過され、殺菌され、ミセル貯蔵室中に蓄えられた後に、システムが組み立てられる。ミセル貯蔵用貯蔵部がハンドル中に設置され、バルブに密閉された後に、カテーテル全体が標準的なETO殺菌法またはこれ以外の方法（これなしでは、ミセル製剤が劣化しうるような方法）で殺菌されうる。

【0018】

図16に示すように、ミセル貯蔵室を、三方バルブとコイル状管の室との間に置くように、システムを変更してもよい。このシステムは、図10に示したような、ミセル貯蔵室25内に設けられているミセル貯蔵部24と、カテーテル17と、コイル管状の懸濁室27と、バルーン膨張用装置28と、バルーン膨張用装置28の室29と、プランジャー30と、プランジャーハンドル31と、計器32と、第2三方バルブ33とを有する。このシステム中では、ミセル貯蔵室は、三方バルブとコイル状管の室との間に位置づけられている。インフレータは、ミセル貯蔵室を流体で充填するように操作され、そして、結果として得られた懸濁液をコイル状管の懸濁室中に引き入れる。その後の操作は、図10～13に関連して説明したように行われる。

【0019】

再び図10～図13に言及すると、コイル状管の懸濁室の目的は、懸濁液ボーラスを、混合を最低限にして、インフレータ中の膨張流体の空気圧力にさらすことである。混合は、コイル状管を、ピストンによって複数の室に分けた第2シリンドラーに置き換えることによっても防ぐことができる。このような実施形態では、第1室は、三方バルブ26とミセル貯蔵室25と流体連結されて、水戻し用流体で充填され、インフレータに近い第2室は、流体で充填され、インフレータと流体連結される。インフレータを操作して、ピストンを往復運動させることにより、水戻し用流体が、ミセル貯蔵用貯蔵部に押し入れられ、結果としてできた懸濁液をシリンドラー中に引き出し、その後、インフレータからピストンにかけられた空気圧により、懸濁液が、第1室からカテーテル中へと入る。全ての懸濁液を

10

20

30

40

50

洗い流すという目的を達成するために、そして、完全な送達を確認するためにコントラストブルーム (contrast bloom) を提供するという目的も達成するために、インフレータは、膨張流体または造影剤を、シリンダーの周りのバイパス連絡路を通って、カテーテルルーメンへと提供する。

【0020】

膨張圧力および膨張時間を、乾燥ミセル製剤の量および水戻しされたミセル懸濁液の容積と組み合わせて、所定量のミセルの投与量およびカプセル化された薬物が、バルーン周囲の体内組織に確実に送達されるように制御することができる。インフレータによりかけられた圧力は、2～20気圧でありえ、インフレータは、好ましくは6～12気圧の圧力をかけるように操作されうる。懸濁室中の懸濁されたミセル製剤により、および、バルーン中の穴サイズが2～5ミクロンであることにより、12気圧を60秒間かけると、全部で1ミリリットルの懸濁されたミセル製剤を、カテーテルおよびバルーン壁を通って送達することができる。このパラメータを調整して、10～120秒間で、0.25～10ミリリットルを達成することができる。このようにして、ミセル貯蔵室中に設けられたミセル製剤中の薬物または治療製剤の量を制御することにより、実際に送達される薬物または治療製剤の投与量を、ある程度確実に制御可能で、予め決めることができる。例えば、2mgのラパマイシンを、血管の疾病部分に送達したいと思えば、2または3mgのラパマイシンを含有するミセル貯蔵部を、ミセル貯蔵室中に貯蔵し、ミセルを流体で水戻して、2mg/ml（すなわち、ミセル貯蔵室が全部で2mgのラパマイシンを含有している場合、1ミリリットル）の濃度を達成することができる。そして、流体の1mlリットルをコイル状管の懸濁室中に引き抜き、この1mlリットル全体を、カテーテルおよびバルーンを通って血管壁中に押し入れる。

【0021】

上述のカテーテルシステム中で用いられたミセルは、公知の手順または将来開発される手順を用いて製剤および凍結乾燥することができる。ミセル貯蔵部は、製剤および凍結乾燥後に、カテーテル内に置かれるか、あるいは、水溶性のスラリー状態でカテーテルまたはカテーテルの構成要素中に設置されて、その後凍結乾燥されることもでき、これにより、カテーテルは、出荷よりずっと前に貯蔵されることができ、患者内で用いられる直前に、あるいは、単数または複数のバルーンが患者の体内で膨張される際に湿潤化される。ミセルは、ラパマイシン、または、これ以外の以下の治療製剤を積載しうる。これ以外の治療製剤とは、ラパマイシン類似体、ABT-578、ゾタロリムス、エベロリムス、バイオリムスA9、デフォロリムス（リダフォロリムスとも称する）、テムシロリムス、タクロリムス、ピメクロリムス、窒素酸化物合成物、C3細胞外酵素、RhoA阻害剤、ツブルシン、A3作動薬、CB2作動薬、17-AAG、Hsp90拮抗薬、チルホスチン、カテプシンS阻害剤、パクリタキセル、デキサメタゾン、セラミド、ジメチル・スフィンゴシン、エーテル結合ジグリセリド、エーテル結合ホスファチジン酸、スフィンガニン、エストロゲン、タキソール、タキソール類似体、アクチノマイシンD、プロスタグラジン、ビタミンA、プロブコール、バチマスタッフ、スタチン、トラピジル、マイトマイシンCおよびサイトカラシンBである。

【0022】

カテーテル中で用いられるミセルは、好ましくは、A-B-Aの形態の、トリプロックの両親媒性コポリマーから形成されていて、ここで、Aは疎水性（例えば、PCL（ポリカプロラクトン）またはPLGA（ポリ（乳酸-コ-グリコール酸））であり、Bは、親水性（例えば、PEGまたはPEO）であり、この場合、Aプロックは、ミセル核およびこの核中にカプセル化された製剤と相互作用し、Bプロックは、ミセルのシェルを形成する。ミセルは、A-B-Aの形態の、トリプロックの両親媒性コポリマーで形成されていてもよく、ここで、AはPLA、PDLA, PPS、またはポリ（アミノ酸）およびB=PEGまたはPEOである。B-A-Bの形態のトリプロックコポリマーおよびA-Bのジプロック・コポリマーを用いても良い。さらに、ミセルは、PCLの核ポリマーで形成されてもよい。ミセルは、ナノ析出により形成され、結果として、ミセルの径の範囲

10

20

30

40

50

は、40～120nmの範囲となる。ミセルの当初形成時に、ラパマイシンまたはこれ以外の薬物粒子を、捕捉によりミセル中に積載することができる。これにより、薬物粒子を効率的に積載することができ、製剤スラリー中で高い割合の薬物粒子が、ミセル内に捕捉されるであろう。製剤の積載は、製剤後に、薬物をミセル中に吸着または泳動させることによって達成してもよいが、この方法は、捕捉のように効率的であるとは期待されない。上述のシステムおよび方法は、ミセルに加えてこれ以外の小さい薬物送達ベシクルまたは送達管、とりわけ、送達直前に水戻しをすることにより有用となる小さい乾燥ベシクル(ナノ粒子およびリポゾームなど)を送達するために採用されうる。システム中で有用なナノ粒子には、例えば、薬物に積載されるPCL、PLGA、PLA、PDLA、PPS、PPOまたはポリ(アミノ酸)が含まれる。リポゾームは、凍結乾燥または乾燥噴霧により作られる乾燥粉末リポゾームを含みうる。様々な装置中に図示された様々な貯蔵部は、カテーテルまたは室またはバルーン筐体貯蔵部を、窒素または不活性気体で充填することにより保護されうる。

【0023】

製剤後に、ミセルはフリーズドライないし凍結乾燥される。ミセルは手付かずそのまま生き残り、または、部分的に壊れて別の構造になる。しかしながら、再び湿潤化すると、ミセルの集団の実質的な部分は、手付かずのまま動くことができる。ミセルをより生き残ることができるようにするために、凍結保護剤または抗凍結剤(例えば、サッカロース、グルコース、ラクトース、マンニトール、トレハロース)を、元のミセル混合物に加えた後に、凍結乾燥を行うことができる。凍結乾燥後、ミセルと、ミセル内のカプセル化された薬物と、凍結保護剤化合物との混合物は、上述の貯蔵部として特に有用となる。

【0024】

上述のシステムおよび方法中に用いられるミセルは、一般に、40～250nm(0.04～0.250ミクロン)の範囲にあり、上述のトリブロックコポリマー(PLGA-PEG-PLGAまたはPCL-PEG-PCL)から形成される際には、60～120nmの範囲にある。このサイズは、ミセルが動脈壁中に効率的に浸透するという点と、適切な量のラパマイシンまたはこれ以外の治療物質をカプセル化するために、ミセル内に十分な空間があるという点との間で、バランスがとられている。PLGA-PEG-PLGAなどのトリブロックポリマーを使用することは、所望のサイズの範囲のミセルを提供することができる。カテーテル中に積載する前に製剤されたミセル投与について、動的光分散テストで測定すると、ミセル集団の多分散指数は、好ましくは、0.2未満である。これは、ミセルの多分散集団の製剤の制御、ろ過または遠心分離により達成されうる。

【0025】

ミセルの水戻しのために、水溶液(これは、通常、追加的な凍結保護剤および/または医薬品添加物を含むまたは含まない等張液である)が、注射器、カテーテルバレルまたは管を介して、乾燥ミセル製剤に付け加えられる。懸濁液は、必要であれば、物理的な攪拌、注射器中の往復運動、または、これ以外の手段により、さらに混合される。

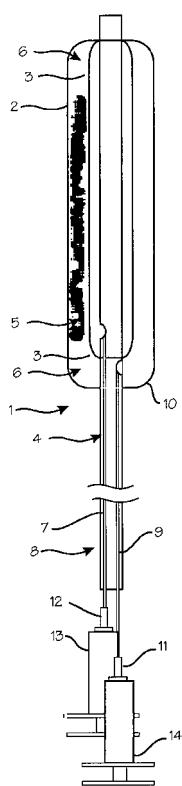
【0026】

上述の装置および方法は、冠状動脈治療および再狭窄の文脈において説明したが、これらは、体内的これ以外の管(例えば、抹消血管、食道、尿管、尿道、静脈洞、弁など)中で用いても良く、様々な薬物、治療製剤、とりわけ、ミセルまたはリポゾームにカプセル化ができる疎水性の製剤を送達するために用いてもよい。

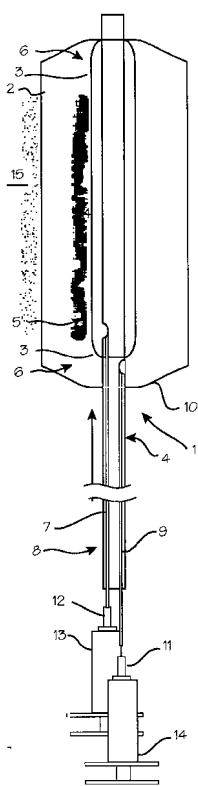
【0027】

装置および方法についての好適な実施形態は、これらが開発された環境に関連付けて説明したが、これらの実施形態は、単に本発明の原理を例証したにすぎない。これらの様々な実施形態の要素は、他種のそれぞれに組み込んで、これらの要素の利点を他種と組み合わせて得ることができる、様々な有用な特徴は、実施形態自体それぞれの中でも、または、お互いに組み合わせてでも採用されうる。これ以外の実施形態または構成を、本発明の精神から離れることなく、および添付の請求項から離れることなく考え出すことができる。

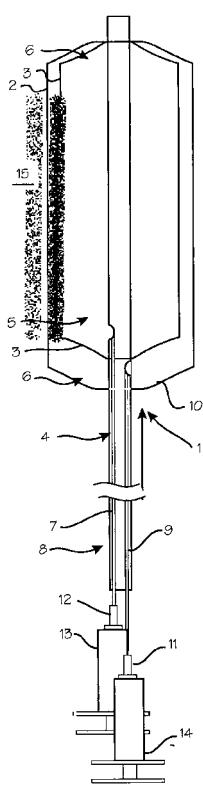
【図1】



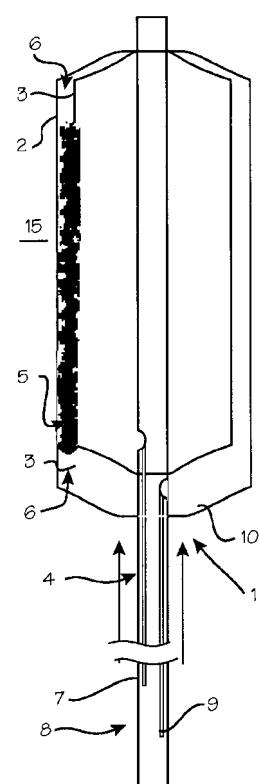
【図2】



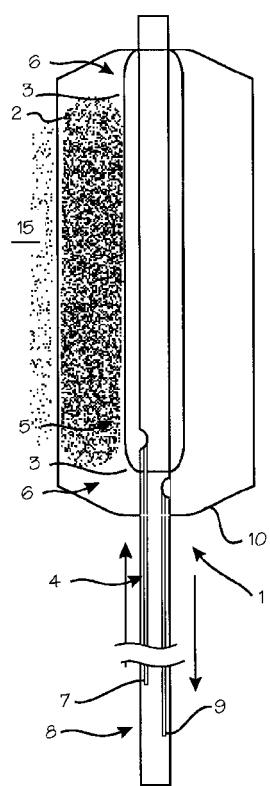
【図3】



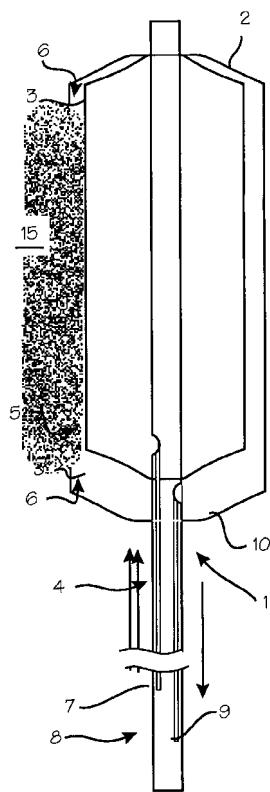
【図4】



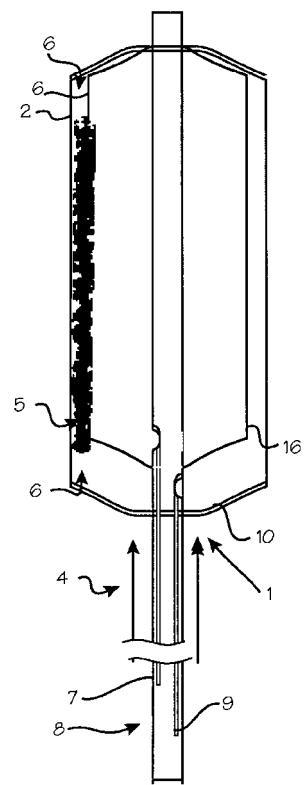
【図5】



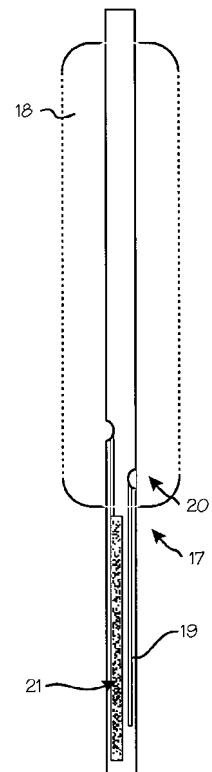
【図6】



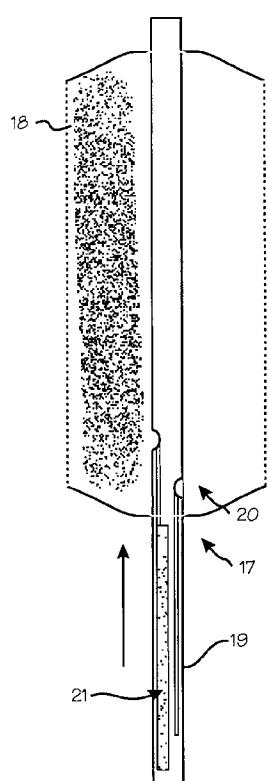
【図7】



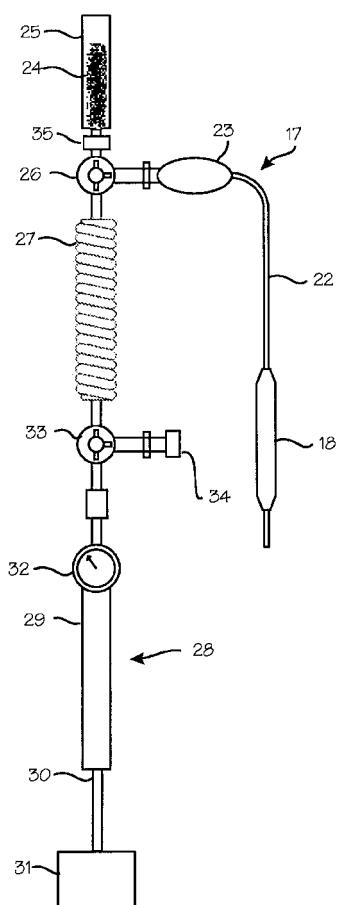
【図8】



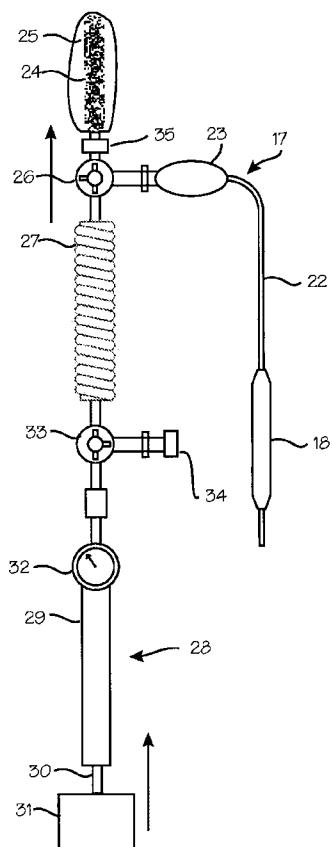
【図9】



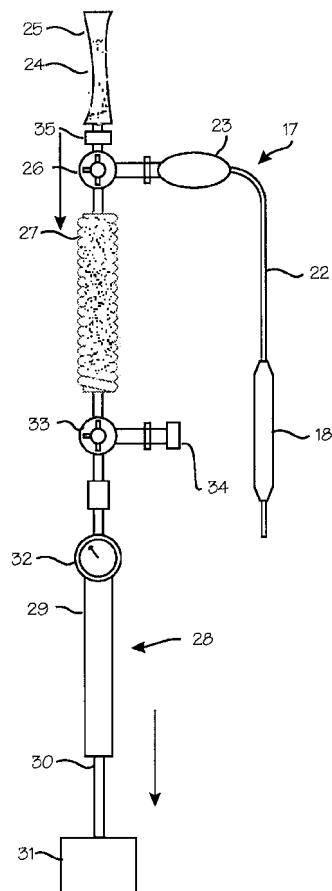
【図10】



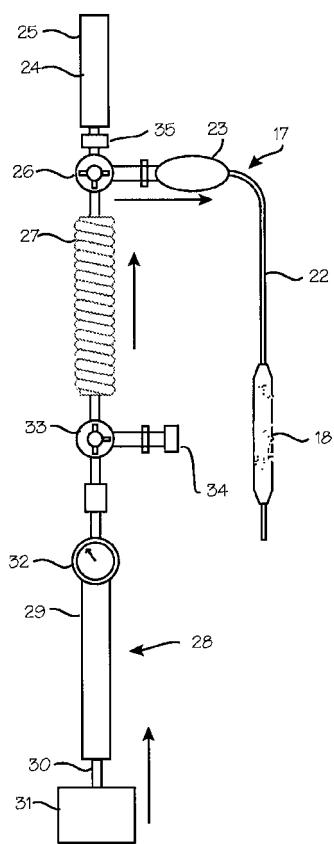
【図11】



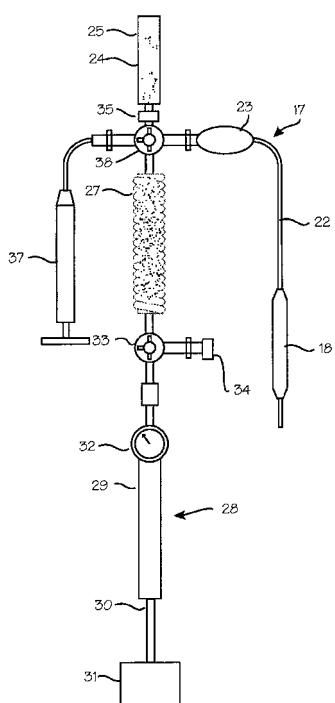
【図12】



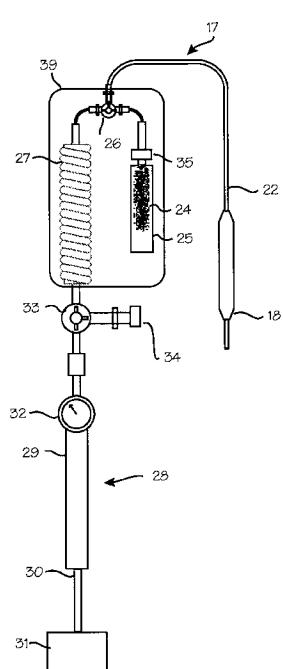
【図13】



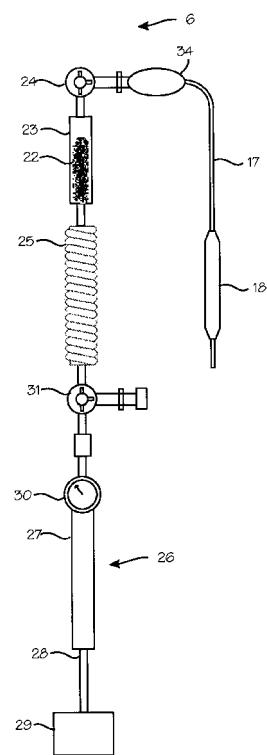
【図14】



【図15】



【図16】



フロントページの続き

(72)発明者 ウィリアム アール . バウムバッチ

アメリカ合衆国 , 18938 ペンシルベニア州 , ニューホープ , ユニオン スクエア ドライブ
150

(72)発明者 ダレン アール . シャーマン

アメリカ合衆国 , 18938 ペンシルベニア州 , ニューホープ , ユニオン スクエア ドライブ
150

(72)発明者 ロバート バーガーメイスター

アメリカ合衆国 , 18938 ペンシルベニア州 , ニューホープ , ユニオン スクエア ドライブ
150

審査官 上田 真誠

(56)参考文献 米国特許出願公開第2009/0247985(US, A1)

特開2004-035414(JP, A)

特表2003-518411(JP, A)

特表2008-515594(JP, A)

国際公開第2008/047699(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 M 23/00 - 29/04, 35/00 - 37/04

A 61 F 2/82 - 2/97

A 61 J 3/00