

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7703042号
(P7703042)

(45)発行日 令和7年7月4日(2025.7.4)

(24)登録日 令和7年6月26日(2025.6.26)

(51)国際特許分類		F I			
A 6 1 L	29/08 (2006.01)	A 6 1 L	29/08	1 0 0	
A 6 1 L	29/04 (2006.01)	A 6 1 L	29/04	1 0 0	
A 6 1 L	29/06 (2006.01)	A 6 1 L	29/06		
A 6 1 L	29/12 (2006.01)	A 6 1 L	29/12		
A 6 1 L	29/14 (2006.01)	A 6 1 L	29/14	5 0 0	
請求項の数 9 (全26頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号	特願2023-562728(P2023-562728)	(73)特許権者	519292811		
(86)(22)出願日	令和3年4月12日(2021.4.12)		オーバスネイチ・メディカル（シェンゼン）・カンパニー・リミテッド		
(65)公表番号	特表2024-517387(P2024-517387 A)		中華人民共和国、カントン 5 1 8 0 0		
(43)公表日	令和6年4月22日(2024.4.22)		0、シェンゼン、フティアン・ディストリクト、フティアン・フリー・トレード・ゾーン、ジンクイ・ロード、ナンバー 1		
(86)国際出願番号	PCT/CN2021/086402	(74)代理人	100112737		
(87)国際公開番号	WO2022/217398		弁理士 藤田 考晴		
(87)国際公開日	令和4年10月20日(2022.10.20)	(74)代理人	100136168		
審査請求日	令和6年3月7日(2024.3.7)		弁理士 川上 美紀		
		(74)代理人	100196117		
			弁理士 河合 利恵		
		(72)発明者	ソンユン シュー		
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 膨張可能バルーンカテーテル

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも膨張可能部分の外部外面（external outer surface）の付近に延びるコーティングを有する長尺本体上の膨張可能部分を備えるバルーンカテーテルであって、

前記コーティングが、
前記膨張可能部分の表面上に設けられた、ポリビニルピロリドンを含むプライマー層と、

前記プライマー層を覆い、包接化合物を備える第1の層と、
前記第1の層を覆い、疎水性ポリマー、活性治療剤、および前記包接化合物の混合物を備える第2の層と
を備え、

前記第1の層および前記第2の層が備える前記包接化合物がβ-シクロデキストリンであり、

前記活性治療剤がパクリタキセルまたはシロリムスであり、

前記疎水性ポリマーがポリグリコリドラクチドである、

バルーンカテーテル。

【請求項2】

前記包接化合物と前記疎水性ポリマーとの質量比が1：1～1：10である、請求項1に記載のバルーンカテーテル。

【請求項 3】

バルーンの表面のコーティングの活性治療剤の総担持量が $1 \sim 3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ である、請求項 1 に記載のバルーンカテーテル。

【請求項 4】

前記第 2 の層が、前記疎水性ポリマー、活性治療剤、および前記包接化合物の均質混合物を備える、請求項 1 に記載のバルーンカテーテル。

【請求項 5】

前記第 2 の層が、カプセル化された前記活性治療剤を内部に有する微小球を備える、請求項 1 に記載のバルーンカテーテル。

【請求項 6】

疎水性ポリマーが、1～100 kDa の分子量を有する、請求項 1 に記載のバルーンカテーテル。

【請求項 7】

バルーンカテーテルのコーティング方法であって、
エタノール、アセトン、イソプロパノール、プロパノール、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ならびにアセトニトリルからなる群から少なくとも 1 つ以上と、親水性化合物と、を含む第 1 の溶液をバルーンカテーテルの表面に塗布することと、
コーティングされたカテーテルを熱風または紫外線下で硬化させることと、
包接化合物が溶解したエタノール、水、アセトン、およびイソプロパノールを含む群に属する少なくとも 1 つ以上の溶媒を含む第 2 の溶液を、前記コーティングされたカテーテルに塗布することと、
前記コーティングされたカテーテルを乾燥させることと、
活性治療剤と、包接化合物と、エタノール、水、アセトン、イソプロパノール、ジクロロメタン、トリクロロメタン、およびテトラヒドロフランを含む群から選択された溶媒中のポリマー溶液と、を含む第 3 の溶液を、前記コーティングされたカテーテルに塗布することと、を含む、
前記親水性化合物がポリビニルピロリドンであり、
前記第 2 の溶液および前記第 3 の溶液が含む前記包接化合物が β -シクロデキストリンであり、
前記活性治療剤がパクリタキセルまたはシロリムスであり、
前記ポリマー溶液中のポリマーがポリグリコリドラクチドである、
バルーンカテーテルのコーティング方法。

【請求項 8】

前記カテーテルへの前記第 1 の溶液、前記第 2 の溶液、および前記第 3 の溶液の塗布が、その上に前記溶液を浸漬すること、噴霧すること、または刷毛塗りすることによって行われる、請求項 7 に記載のバルーンカテーテルのコーティング方法。

【請求項 9】

微小球が、前記活性治療剤、前記ポリマー溶液中のポリマー、および前記包接化合物の凝集によって形成される、請求項 7 に記載のバルーンカテーテルのコーティング方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、体腔壁と接触したときに放出される薬学的活性剤の送達に用いられる膨張可能「バルーン」カテーテルに関するものである。特に、本開示は、コーティングを改良した膨張可能バルーンカテーテルおよびそのコーティング方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

1 つ以上の部位における罹患血管の内径の狭窄または縮小／閉塞は、経皮的経管血管形成術（PTA）などの低侵襲技法を用いて、制限部分に機械的な膨張力を印加することによって治療するのが一般的である。

10

20

30

40

50

【0003】

これらの技法は、流れが制限された部位にアクセスするため、小さな可撓性のプラスチックチューブまたはカテーテルを利用してガイドワイヤーまたは別の器具（「バルーン」カテーテルなど）へのアクセスを提供するのが典型的である。血管内の制限部分に近接する適切な位置で、バルーンカテーテルの遠位端を短時間膨らませて、罹患血管の壁に機械的な膨張力を印加した後、引き抜き得る。任意選択で、バルーンカテーテルを引き抜いた後に血管内腔を維持するためにステントが挿入されることもあるが、ステントの存在は、急性ステント血栓症から再狭窄（内径の50%超の縮小）に至るまで、深刻な合併症に影響を及ぼしたと考えられている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

機械的な膨張力を患部に印加することにより、血管壁における休眠状態の平滑筋細胞の増殖誘発を含む、組織からの生物学的反応を開始する。これらの平滑筋細胞は、治療反応の一環として、血管の最も内側にある内皮層（中膜）内へと移動する。平滑筋細胞の増殖および移動は、新生内膜過形成と知られ、弾性反動と共に血管の内腔空間の減少または再狭窄をもたらす。そのため、再狭窄は、血管形成術手順の効果に大きな課題を呈する。

【0005】

再狭窄の問題への対処が試みられてきた。取り組みの1つが、抗増殖／抗炎症治療剤または薬剤を送達すると同時に、罹患血管において流れが制限されている部位に膨張力を印加するコーティングバルーンを使用することである。

【0006】

ただし、毒性を伴わない最大治療用量、薬剤の放出プロファイル、血管壁との短い接触時間における効果的な薬剤移送、およびバルーンカテーテルを処置部位まで誘導する際の薬剤の保持など、多くの要件のバランスをとる必要がある。残念ながら、従来技術の構成の多くは、（相反することの多い）これら複数の要件のバランスをとれないために、かかるデバイスが再狭窄を効果的に減じられていない。

【0007】

そのため、本開示の目的は、上記の課題の一部に対処したり、該課題を少なくとも改善したり、少なくとも代替選択肢を提供したりすることである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本開示の特徴および利点が以降の記述に記載され、その一部はその記述から明らかとなるか、本明細書に開示された原理の実践によって知ることができる。本開示の特徴および利点は、添付の特許請求の範囲で特に指摘された器具および組み合わせによって実現および取得することができる。

【0009】

本開示の第1の態様は、少なくとも膨張可能部分の外部外面（external outer surface）の略付近に延びるコーティングを有する長尺本体上の膨張可能部分を備えるバルーンカテーテルを提供し、コーティングは、

膨張可能部分の表面上に、少なくとも1つ以上の略親水性の化合物を備えるプライマー層（24）と、

プライマー層を略覆い、包接化合物を備える第1の層（26）と、

第1の層を略覆い、疎水性ポリマー、活性治療剤、および包接化合物の混合物を備える第2の層（28）とを備える。

【0010】

一実施形態においては、最上層の活性治療剤が、シロリムス、エベロリムス、パクリタキセル、およびタキソールを含み、それらの誘導体、水和物、エステル、塩、多形体、または類似体を含む群から選択される。一実施形態においては、包接化合物と疎水性ポリマ

10

20

30

40

50

ーとの質量比が1：1～1：10である。

【0011】

バルーンの表面のコーティングの活性治療剤の総担持量は、 $1 \sim 3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ であることが好ましい。

【0012】

一実施形態においては、プライマー層の少なくとも1つ以上の親水性化合物（複数可）が、ポリウレタンアクリレート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリアクリル酸を含む群から選択される。

【0013】

一実施形態においては、第2の層が、疎水性ポリマー、活性治療剤、および包接化合物の均質混合物を備える。一代替実施形態においては、第2の層が、カプセル化された活性治療剤を内部に有する微小球を備える。

【0014】

包接化合物は、キトサン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、イオプロミドおよびそれらの誘導体、ならびにデキストランであるのが有利である。疎水性ポリマー担体は、ポリ乳酸、ポリラクチドヘキサラクチド（poly lactide hexalactide）、およびポリグリコリドラクチドから選択され得、 $1 \sim 100 \text{ kDa}$ の分子量を有する。

【0015】

本開示の別の態様は、バルーンカテーテルをコーティングする方法を提供し、この方法は、

エタノール、アセトン、イソプロパノール、プロパノール、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ならびにアセトニトリルからなる群から少なくとも1つ以上と、ポリウレタンアクリレート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリアクリル酸からなる群から選択される1つ以上の親水性化合物と、を含む第1の溶液をバルーンカテーテルの表面に塗布するステップと、

コーティングされたカテーテルを熱風または紫外線下で硬化させるステップと、

包接化合物が溶解したエタノール、水、アセトン、およびイソプロパノールを含む群に属する少なくとも1つ以上の溶媒を含む第2の溶液を、コーティングされたカテーテルに塗布するステップと、

コーティングされたカテーテルを乾燥させるステップと、

活性治療剤と、エタノール、水、アセトン、イソプロパノール、ジクロロメタン、トリクロロメタン、およびテトラヒドロフランを含む群から選択された溶媒中のポリマー溶液と、を含む第3の溶液を、コーティングされたカテーテルに塗布するステップと、を含む。

【0016】

カテーテルへ溶液を塗布するステップは、その上に溶液を浸漬すること、噴霧すること、または刷毛塗りすることによって行われるのが好ましい。一実施形態においては、微小球が、治療用化合物、ポリマー、および包接化合物の凝集によって形成される。

【0017】

本開示の上記および他の利点および特徴が得られる方式を説明するために、添付図面に表されている本開示の具体的な実施形態を参照することにより、上に手短に述べられた原理に関するさらに具体的な説明が行われる。これらの図面は、本開示の例示的な実施形態のみを描いているため、その範囲を限定するものではないことを理解した上で、本明細書における原理を、付属図面を用いてさらに具体的かつ詳細に記述および説明する。

本開示の好適な実施形態を、例を挙げて、かつ付属図面を参照しながら、以下にさらに詳述する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1A】 2つの層を有する例示的なカテーテルバルーンを示した図である。

【図 1 B】 3つの層を有する本開示の一実施形態における例示的なバルーンを示した図である。

【図 1 C】 図 1 A または 図 1 B の例示的なバルーンが、膨張していない状態でガイドワイヤー上に位置付けられたときの様子を示した図である。

【図 2 A】 図 1 A に描かれた実施形態に従って例示的なバルーンにシクロデキストリンが直接コーティングされた様子を示した図である。

【図 2 B】 (i) ~ (ii) は、図 2 A の例示的なバルーンのシクロデキストリン層の上に第 2 の層（薬剤コーティング）を塗布した後、折り畳む前の様子を示した図である。示されているバルーンは、 50mg/ml （左）と 100mg/ml （右）の濃度のベータシクロデキストリンでコーティングされ、その後、薬剤／ポリマー／デキストリン溶液でさらにコーティングされたものである。

10

【図 2 C】 (i) ~ (ii) は、シクロデキストリンおよび薬剤でコーティングされたバルーンが折り畳まれた後の、図 2 A に描かれた実施形態の例示的なバルーンを示した図である。

【図 3 A】 図 1 B に示された概略配置に従って用意されたバルーンを示した図である。膨らませたバルーンの外面に第 1 の層の親水性コーティング処理および第 2 の層のシクロデキストリンコーティングが施されている。シクロデキストリンコーティングバルーンの表面は均一で透明である。

【図 3 B】 図 3 A のバルーンの第 3 の層に薬剤／ポリマー／シクロデキストリンのコーティングが施され、コーティングバルーンが折り畳まれる前の様子を示した図である。

20

【図 3 C】 図 3 B の薬剤／ポリマー／シクロデキストリンバルーンが未開封の状態で折り畳まれた様子を示した図である。

【図 3 D】 薬剤／ポリマー／シクロデキストリンでコーティングして折り畳んだバルーン（図 3 C として示したもの）が 8 気圧で膨らまされた様子を示した図である。

【図 4 A (i)】 図 1 B に示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマー PLGA (MW 49700) に対するシロリムスの重量比が 66.67% であるバルーンを、折り畳む前に 2 気圧で膨らませた状態を示した図である。

【図 4 A (ii)】 図 1 B に示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマー PLGA (MW 49700) に対するシロリムスの重量比が折り畳み前に 66.67% であるバルーンを折り畳んだ後の様子を示した図である。

30

【図 4 B (i)】 図 1 B に示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマー PLGA (MW 49700) に対するシロリムスの重量比が 50.0% であるバルーンを、折り畳む前に 2 気圧で膨らませた状態を示した図である。

【図 4 B (ii)】 図 1 B に示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマー PLGA (MW 49700) に対するシロリムスの重量比が 50.0% であるバルーンを折り畳み、その後 8 気圧まで膨らませた後の様子を示した図である。

40

【図 4 C (i)】 図 1 B に示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマー PLGA (MW 49700) に対するシロリムスの重量比が 37.5% であるバルーンを、折り畳む前に 2 気圧で膨らませた状態を示した図である。

【図 4 C (ii)】 図 1 B に示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマー PLGA (MW 49700) に対するシロリムスの重量比が 37.5% であるバルーンを折り畳み、その後 8 気圧まで膨らませた後の様子を示した図である。

【図 5 A (i)】 図 1 B に示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマー PLGA (MW 14300) に

50

対するシロリムスの重量比が50.0%であるバルーンを、折り畳む前に2気圧で膨らませた状態を示した図である。

【図5A(i i)】図1Bに示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマーPLGA(MW 14300)に対するシロリムスの重量比が50.0%であるバルーンを折り畳み、その後8気圧まで膨らませた後の様子を示した図である。

【図5B(i)】図1Bに示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマーPLGA(MW 14300)に対するシロリムスの重量比が44.44%であるバルーンを、折り畳む前に2気圧で膨らませた状態を示した図である。

10

【図5B(i i)】図1Bに示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマーPLGA(MW 14300)に対するシロリムスの重量比が44.4%であるバルーンを折り畳み、その後8気圧まで膨らませた後の様子を示した図である。

【図5C(i)】図1Bに示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマーPLGA(MW 14300)に対するシロリムスの重量比が37.5%であるバルーンを、折り畳む前に2気圧で膨らませた状態を示した図である。

【図5C(i i)】図1Bに示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマーPLGA(MW 14300)に対するシロリムスの重量比が37.5%であるバルーンを折り畳み、その後8気圧まで膨らませた後の様子を示した図である。

20

【図6A】図1Bに示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマーPLGA(MW 49700)に対するパクリタキセルの重量比が66.67%であるバルーンを、折り畳む前に2気圧で膨らませた状態を示した図である。

【図6B】図1Bに示された概略配置に従って用意した薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマーPLGA(MW 49700)に対するパクリタキセルの重量比が66.67%であるバルーンを折り畳んだ後の様子を示した図である。

30

【図6C】図1Bに示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマーPLGA(MW 49700)に対するパクリタキセルの重量比が66.67%であるバルーンを折り畳み、その後8気圧まで膨らませた後の様子を示した図である。

【図7A(i)】図1Bに示された概略配置に従って用意されたバルーン実施形態の折り畳みプロセス後にバルーン表面の親水性コーティング処理を施した薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンの薬剤損失が6.52%であることを示している。

【図7A(i i)】図1Bに示された概略配置に従って用意されたバルーン実施形態の折り畳みプロセス後にバルーン表面の親水性コーティング処理を施していない薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンの薬剤損失が43.96%であることを示している。

40

【図7B】図1Bに示された概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマーPLGA(MW 49700)に対するシロリムスの重量比が66.67%、50.0%、37.5%であるコーティングバルーンを折り畳む前／後の薬剤損失率、および、図1Bに描かれた概略配置に従って用意された薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンであって、ポリマーPLGA(MW 14300)に対するシロリムスの重量比が50.0%、44.4%、37.5%であるコーティングバルーンを折り畳む前／後の薬剤損失率を示している。

【図8A】図1Bに示された概略配置に従って用意されたポリマーPLGA(MW 49700)コーティングバルーンに対するシロリムスの重量比が66.67%、50.0%

50

、37.5%である場合に、PBS緩衝溶液において摂氏37度で120RPMの振盪を行った時間に対する薬剤溶出速度を示している。結果が示すとおり、ポリマーPLGA (MW 49700) に対するシリカ重量比が66.67%であるコーティングバルーンが最良の溶出速度を示した。

【図8B】図1Bに示された概略配置に従って用意されたポリマーPLGA (MW 14300) コーティングバルーンに対するシリカ重量比が50.0%、44.4%、37.5%である場合に、PBS緩衝溶液において摂氏37度で120RPMの振盪を行った時間に対する薬剤溶出速度を示している。

【図9A】図1Bに示された概略配置に従って用意されたポリマーPLGA (MW 49700)、PLGA (MW 14300)、およびPLA (MW 15500) コーティングバルーン表面に対するシリカ重量比が66.67%である場合のSEM分析による粒度分布を示している。

10

【図9B】図1Bに示された概略配置に従って用意されたポリマーPLGA (MW 49700) コーティングバルーンに対するシリカ重量比が66.67%である場合の粒度分布を走査型電子顕微鏡写真で分析したものを示した図である。

【図10A】図1Bに示された概略配置に従って用意されたポリマーPLGA (MW 49700) コーティングバルーンに対するシリカ重量比が66.67%である場合の折り畳みプロセスを20倍の大きさを示した視覚的な例を示した図である。

【図10B】図1Bに示された概略配置に従って用意されたポリマーPLGA (MW 49700) コーティングバルーンに対するシリカ重量比が66.67%である場合に8気圧で膨らませている様子を示した視覚的な例を示した図である。

20

【図10C(i)】図9Bに表されたポリマーPLGA (MW 49700) コーティングバルーンに対するシリカ重量比が66.67%である様子を50倍に拡大した図である。

【図10C(ii)】図9Bに表されたポリマーPLGA (MW 49700) コーティングバルーンに対するシリカ重量比が66.67%である様子を200倍に拡大した図である。

【図11A】ポリマーPLGA (MW 49700) コーティングバルーンに対するシリカ重量比が66.67%である場合におけるシリカ容器への薬剤移送量を評価するために、ガイディングカテーテルおよびシリカ容器を用いて生体内条件をシミュレートする例示的な実験装置の構成を示した図である。

30

【図11B】図10Aに示された実験環境で使用された人工シリカ容器の拡大図である。

【図11C(i)】図1Bに示された概略配置に従って用意された例示的なバルーンから薬剤／ポリマーが移送された模擬血管（シリカ容器）を20倍に拡大した図である。

【図11C(ii)】図1Bに示された概略配置に従って用意された例示的なバルーンから薬剤／ポリマーが移送された模擬血管（シリカチューブ）を100倍に拡大した図である。

【図12A】図11Aの実験装置を用いて判断された模擬血管中の薬剤含量と、図1Bの概略図に描かれた配置に従って製造されたバルーンの状態をシミュレートした一連の測定値を示した図である。

40

【図12B】図11Aの装置を用いて判断された模擬血管中の薬剤含量と、図1Bの概略図に描かれた配置に従い、化合物の様々な組み合わせで製造されたバルーンの状態をシミュレートしたさらなる一連の測定値である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本開示の様々な実施形態について、以下に詳述する。具体的な実装形態について論じられているが、これは例示目的に過ぎないということを理解すべきである。当業者であれば、本開示の範囲から逸脱することなく、他の構成要素および構成が使用され得ることを認識するであろう。

【0020】

50

開示された技術は、種々の要件をバランスよく満たすバルーンカテーテル向けの改良されたコーティングに対する当技術分野のニーズに対処するものである。

【0021】

本明細書で使用されている「薬学的活性剤」という用語は、「医薬品」または「薬剤」という用語と互換性がある。

【0022】

本バルーンで治療できる疾患として、冠動脈疾患と末梢動脈疾患の両方が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本バルーンまたは方法によって治療できる疾患または疾病の非限定的な例としては、アテローム性動脈硬化、冠動脈アテローム性動脈硬化症（CAD）、末梢動脈アテローム性動脈硬化症（PAD）、動脈の狭窄などが挙げられる。

10

【0023】

アテローム性動脈硬化は、世界における死亡および身体障害の主因の1つである。アテローム性動脈硬化は、動脈の内腔表面における脂肪斑の沈着を伴う。動脈の内腔表面における脂肪斑の沈着により、動脈の断面積が狭まる。最終的には、この沈着によって病変部より遠位への血流が阻まれ、動脈によって供給される組織に虚血性損傷が起こる。冠動脈は心臓に血液を供給する。冠動脈アテローム性動脈硬化症（CAD）は、米国で最も一般的、深刻、慢性的、かつ致死的な病の1つである。米疾病対策センターによると、年間370,000人がCADで亡くなっており、735,000人の米国人が心臓発作または心筋梗塞を経験している（<https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>、2017年2月5日検索）。冠動脈内腔の狭窄は、心筋を破壊し、その結果、最初に狭心症、続いて心筋梗塞を引き起こして、最終的には死に至る。

20

【0024】

動脈の狭窄は、頸動脈、大動脈、鼠径下動脈、遠位大腿深部動脈、遠位膝窩動脈、脛骨動脈、鎖骨下動脈、腸間膜動脈など、冠動脈以外の血管でも起こり得る。末梢動脈アテローム性動脈硬化症（PAD）の有病数は、罹患した特定の解剖学的部位および閉塞の診断に用いられる基準によって異なるが、米国内で850万人がPADに罹患していると推定される（https://www.cdc.gov/dh dsp/data_statistics/factsheets/fs_pad.htm、2017年2月5日検索）。従来、医師は、間欠性跛行の試験を用いてPADの有無を判断してきた。

30

【0025】

本発明は、膨張可能カバーを通じて、膨らますことのできるバルーンから血管裂孔（vascular space）以外の体腔に薬学的活性剤を放出することにより、任意の体腔を治療する方法も提供する。例えば、尿道、膀胱、尿管、陰茎、膣を含む泌尿生殖器系、食道、胃、小腸または結腸などの消化器系、気管、気管支および肺胞を含む呼吸器系を本発明のバルーンで治療することができる。大動脈、大静脈（下大静脈および上大静脈）、神経血管（例えば、頸動脈、脳底動脈）を含む、冠動脈以外の血管裂孔も治療され得る。本発明のコーティングバルーンは、筋肉、血管内膜、線維組織など、体内の潜在的な空間内に空洞を形成する目的でも使用され得る。薬学的活性剤は、その後、筋肉の内部など、潜在的な空間から作られた新しい体腔内に放出される。

40

【0026】

本発明のコーティングバルーンを用いて治療できる他の疾患としては、炎症性疾患および癌が挙げられる。本発明のコーティングバルーンで治療可能な癌としては、膀胱、肺癌、耳鼻咽喉癌、白血病、結腸癌、黒色腫、膵臓癌、乳腺癌、前立腺癌、乳癌、造血器癌、卵巣癌、基底細胞癌腫、胆道癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、子宮頸癌、絨毛癌腫、結腸直腸癌、結合組織癌、消化器系癌、子宮内膜癌、食道癌、眼癌、頭頸部癌、胃癌（gastric cancer）、上皮内新生物、腎臓癌、喉頭癌、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病を含む白血病、肝臓癌、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫、骨髄腫、線維腫、神経芽細胞腫、口腔癌（例えば、口唇、舌、口、咽頭）、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫

50

、直腸癌、腎癌、呼吸器系癌、肉腫、皮膚癌、胃癌（stomach cancer）、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、泌尿器系癌、および他の癌腫および肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

炎症性疾患としては、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（SLE）、クローン病、またはその他の膠原病性脈管疾患が挙げられるが、これらに限定されない。バクテリア、ウイルス、またはプリオンに起因する感染症も、本発明のバルーンで治療され得る。

【0028】

本明細書で使用される w/w とは、バルーンにコーティングされた薬学的活性剤の総重量に対する、任意の時間 t に放出された薬学的活性剤の重量を意味し、 $\%w/w$ とは、 $w/w \times 100$ を意味する。

【0029】

本発明は、米国特許第6,168,617号明細書、第6,222,097号明細書、第6,331,186号明細書、第6,478,814号明細書、第7,169,162号明細書または米国特許出願公開第2009/0254064号明細書に記載されているバルーンカテーテルシステムを含む、任意のバルーンカテーテルシステムで使

用され得る。米国特許出願公開第2004/0006359号明細書に記載されているようなバルーンカテーテルも本発明の方法で使用され得る。

【0030】

コーティングは、バルーンが挿入のために圧縮された後または挿入の前のどちらでもバルーンに施すことができる。バルーンは、例えばクリンピングまたは折り畳みなどによって圧縮される。米国特許第5,350,361号明細書、第7,308,748号明細書、または第7,152,452号明細書。バルーンは、カテーテルなどの送達デバイスによって介入部位に送達される。

【0031】

バルーンは、当技術分野で周知の方法により、送達し、除去し、送達中および／または除去中に可視化することができる。米国特許第6,610,013号明細書または第7,171,255号明細書などを参照されたい。本発明のバルーンとしては、コンプライアントバルーン（加圧時に、例えば16～40%膨張）、セミコンプライアントバルーン（加圧時に、例えば7～16%膨張）、およびノンコンプライアントバルーン（加圧時に、例えば2～7%膨張）を挙げることができる。種々の特性は、例えば最大膨張、すなわち公称直径から破裂までの膨張は変化し、当技術分野において周知のものである。血管形成術でも使用されるカッティングバルーンが、本発明の方法およびデバイスと併用されることもある。バルーンは、部位とバルーンの種類に応じて手術医が判断した設定膨張圧まで膨らまされる。バルーンの「定格破裂圧力」または「RBP」とは、バルーンが破損せずに膨らむことのできる保証された最大圧力のことである。

【0032】

任意選択で、薬学的活性剤を塗布する前または塗布した後にバルーンを潤滑剤コーティングでコーティングして、薬学的活性とバルーンとの間の摩擦係数、すなわち粘着性を下げても良い。潤滑剤コーティングは、親水性被膜または疎水性被膜であり得る。摩擦係数を下げるために医療デバイスで使

用される潤滑剤の例としては、シリコーン、水とレシチンとのコロイド溶液、電気コネクタの潤滑剤としてのポリフェニルエーテル、固体潤滑剤である二硫化モリブデン、PTFEまたは粉末グラファイトおよび窒化ホウ素が挙げられる。摩擦係数は、0.001以下まで下げられ得る。代替として、非粘着性表面を有するポリマーは、Teflon（登録商標）、含フッ素含有ポリマーおよびコポリマーなどの表面改質化合物を、耐薬品溶剤性および非粘着性表面のためのビニル末端基または側鎖基と併用することによって製造され得る。ポリビニルピロリドン、PVA、PEGなどの表面改質化合物を使用することにより、親水性表面を有するポリマーを製造することができる。加えて、ポリビニルピロリドン、PVA、PEG、Teflon（登録商標）などの表面改質化合物を使用することにより、表面摩擦の低いポリマーを製造することができる。

【0033】

図1Aおよび図1Bに示された模式的実施形態に、膨張可能バルーンカテーテル12を備える医療デバイス10が描かれていることが確認できる。

【0034】

図1Aおよび図1Bに模式的に示された実施形態を参照すると、第1の層16、26がバルーンの外部表面12、22に施されている。第1の層16、26は、キトサン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびデキストランからなる群から選択される包接化合物を含有する。ただし、さらに後述する実施例においては、第1の層が、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、またはヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンを備える。

10

【0035】

浸漬、噴霧、または刷毛塗りによってこの層16、26の上に塗布される溶液は、疎水性ポリマー、活性治療剤、および第2の層18、28の包接化合物の混合物である。疎水性ポリマー担体は、ポリ乳酸、ポリラクチドヘキサラクチド、およびポリグリコリドラクチドから選択され、1~100kDaの分子量を有するのが好ましく、50kDaであればさらに好ましい。

【0036】

代替実施形態においては、イオプロミドを包接化合物として備える最上層が、疎水性ポリマー、活性治療剤、およびイオプロミドの混合物として施される。この実施形態においては、イオプロミドが第2の層の包接化合物として存在する。これは、シクロデキストリンと同じ機能を達成できることが期待される。

20

【0037】

この活性治療剤は、シロリムス、エベロリムス、パクリタキセル、およびタキソールを含み、それらの薬学的に許容される誘導体、水和物、エステル、塩、多形体、または類似体を含む群から選択されるのが有利である。

【0038】

包接化合物と疎水性ポリマーとの質量比は、1:1~10:1であるのが好ましく、1~3:1であるのがさらに好ましく、例えば比は3~1であり得る。

30

【0039】

バルーン表面の活性治療剤の総担持量は、 $0.1 \sim 20 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ であるのが有利であり、 $1 \sim 3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ であるのが好ましく、 $1 \sim 2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ であるのがさらに好ましく、 $1.7 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ であるのが最も好ましい。

【0040】

さらに後述するとおり、 $1.7 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ という薬剤負荷量は最良の結果を得ることができ、これにより、薬剤コーティングバルーンは送達プロセス中の薬剤損失を最小化することが判明したため、薬剤を模擬血管壁に効果的に移送することができ(40%以上)、バルーンに残留する薬剤が最小化される。

【0041】

図1Bに示された実施形態においては、付加層である親水性プライマー層24が、膨張可能部分12の外部表面の少なくとも相当部分に施されている。プライマー層24は、ポリウレタンアクリレート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリアクリル酸から選択される親水性材料を備えるコーティングであるのが有利である。

40

【0042】

図1Bに示された実施形態においてプライマーコーティング24を略覆うように施された第1の層26は、その上に溶液を浸漬すること、噴霧すること、または刷毛塗りすることを含む、当業者に公知の方法によって施される。第1の層は、キトサン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- γ -

50

シクロデキストリン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびデキストランからなる群から選択される包接化合物を含有するのが有利である。ただし、さらに後述する実施例においては、第1の層が、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリンである。

【0043】

親水性プライマーの存在により、シクロデキストリンはバルーンの表面における最上層の薬剤／ポリマーの粒子形成を支援すると考えられている。これらのポリマー／薬剤粒子のサイズは、バルーンが治療部位まで誘導される過程で血液によって洗い流されることなく、これらがバルーンの表面に付着し、バルーンと接着するのに十分な大きさである。治療部位の血管による圧迫により、そしてバルーンの膨張時に、薬剤を血管壁へと効果的に移送することができる。

10

【0044】

最上層または第2のコーティング層28は、第2の層を略覆うように、その上に溶液を浸漬すること、噴霧すること、または刷毛塗りすることによって施すことができる。第2の層は、疎水性ポリマー、活性治療剤、および第1の層の包接化合物の混合物を備えるのが好ましい。疎水性ポリマー担体は、ポリ乳酸、ポリラクチドヘキサラクチド、およびポリグリコリドラクチドから選択され、1~100 kDaの分子量を有するのが好ましい。

【0045】

最上層の活性治療剤は、シロリムス、エベロリムス、パクリタキセル、およびタキソールを含み、それらの誘導體、水和物、エステル、塩、多形体、または類似体を含む群から選択されるのが有利である。

20

【0046】

包接化合物と疎水性ポリマーとの質量比は、1:1~10:1であるのが好ましく、3~1であるのがさらに好ましい。

【0047】

バルーン表面の活性治療剤の総担持量は、 $0.1 \sim 20 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ であるのが有利であり、 $1 \sim 3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ であるのが好ましく、 $1 \sim 2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ であるのがさらに好ましく、 $1.7 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ であるのが最も好ましい。

【0048】

本発明に含めることのできる活性治療剤は、本質的に疎水性の小分子であるのが好ましい。例えば、好ましい治療剤の1つであるシロリムスは、血管内の平滑筋の増殖を阻害し、血管の狭窄を防ぐことのできる疎水性の小分子である。選択された疎水性ポリマーは、血管内での活性治療剤の徐放を可能にする大きな分子である。

30

【0049】

治療剤およびポリマーは共に疎水性化合物であるため、共溶解して特定の化合物を形成することができる。それに対し、通常、包接化合物（例えばシクロデキストリン）は、本質的に親水性であり、治療剤およびポリマーと共に溶解しないのが典型的である。包接化合物の存在は、ポリマーおよび活性治療剤による生体内での粒子形成を支援する。この3つの化合物は、生体内では特殊な溶媒系（例えば、エタノール、ジクロロメタン、水を含むもの）でのみ共に溶解することができる。溶媒が揮発してバランスが崩れると、ポリマーおよび治療剤はシクロデキストリンから分離する。

40

【0050】

シクロデキストリンを含む選択された包接化合物は、37℃で血液または緩衝塩溶液において優れた溶解性を示すため、人体内に入れると速やかに溶解することができる。そのため、バルーンの表面に滞留したポリマーと薬剤の混合物は、血管との接触時、特に血管からの圧迫時に、バルーンから血管壁へと容易に移送し、それによって薬剤の治療効果を発揮することができる。

【0051】

包接化合物（例えば親水性シクロデキストリン）の存在下では、包接化合物、活性治療

50

剤、および疎水性ポリマーが合わさって均質な溶液を形成することが想定される。（エタノールおよび／またはジクロロメタンであり得る）有機溶媒および水が揮発すると、疎水性ポリマーと医薬活性分子（薬剤）が凝集し、様々なサイズの球体を形成する。

【0052】

シクロデキストリンの存在により、ポリマーと（通常は「ケーキ状」または「タケノコ状」の構造を形成する）薬剤が小さな粒子として存在すると考えられる。凝集後に形成された球状の粒子が図9Bに示されており、これらの粒子は、水、血液、または緩衝塩溶液の中で速やかに溶解することができる。薬剤／包接化合物／ポリマー凝集体のこの新規な特徴により、薬剤を血管壁へと移送することができ、その結果、平滑筋に対する薬剤の阻害効果を達成することができる。

【実施例】

【0053】

＜実施例1 プライマー層のない比較バルーンの外観＞

図2Aのバルーンは、図1Aに係る実施形態においてベータシクロデキストリンで直接コーティングした（すなわち、バルーンの表面に親水性コーティング処理を施していない）ものである。この段階では、これらのバルーンが、シクロデキストリン層の上に薬剤コーティングが施されていない状態で示されている。

【0054】

図2Aに示されているとおり、上側のバルーン32が50mg/ml濃度のベータシクロデキストリンでコーティングされているのに対し、下側のバルーンは、100mg/ml濃度のベータシクロデキストリンでコーティングされている。ベータシクロデキストリンをバルーン上に直接コーティングした場合には、ベータシクロデキストリンがこれらのバルーン上に均一に分布しないことが、図2Aから確認できる。図2B(i)、図2B(ii)に描かれているとおり、ベータシクロデキストリンの第1のコーティング層と、薬剤／ポリマーおよびベータシクロデキストリンを備える最上層または第2の層でコーティングした後のカテーテルバルーンの外観が、それぞれ初期コーティング50mg/ml、100mg/mlという異なる濃度で視認できる。

【0055】

PLGA49700-シロリムスおよびPLGA14300-シロリムスを用いて用意した図1Aに描かれている実施形態の例示的なバルーンを折り畳んだ後の様子が図2Cに示されている。バルーンは、シクロデキストリンおよび薬剤でコーティングされたバルーンを折り畳んだ後、最初の50mg/mlのベータシクロデキストリンコーティングおよび2番目のシロリムス／ポリマーPLGA／シクロデキストリン溶液（図2C(i)）と最初の100mg/mlのベータシクロデキストリンコーティングおよび2番目のシロリムス／ポリマーPLGA／シクロデキストリン溶液（図2C(ii)）とを用いて用意した。

【0056】

バルーン上の薬剤／ポリマー／シクロデキストリンのコーティングは、折り畳みプロセスおよび展開プロセスによって亀裂が入り、相当の量の薬剤／ポリマー／シクロデキストリンのコーティングが失われたことが確認できる。

【0057】

＜実施例2 プライマー層を有するバルーンの外観＞

図3を参照すると、図1Bに示された実施形態に係るバルーンの様々な段階がより詳細に描かれている。

【0058】

図3Aに示されているとおり、バルーンの相当の部分が、ポリビニルピロリドン処理を含む親水性コーティングでコーティングされている。コーティングの組成は、米国特許出願公開第2020/0339906A1号明細書（参照によって本明細書に援用）に記載されている。

【0059】

10

20

30

40

50

次に、図 3 B に示されているとおり、（薬剤濃度 $1.7 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ で）シロリムスコーティングをバルーンの外部表面に施し、バルーンの相当の部分を覆った。薬剤／ポリマー／シクロデキストリン溶液でコーティングされたバルーンの表面は均一、平坦、および半透明である。バルーン上の薬剤濃度を、高速液体クロマトグラフィーで判断した。具体的には、バルーンの薬剤総量を HPLC で測定し、バルーンの総表面積で除算してバルーン表面上の薬剤の濃度を求めた。その後、図 3 B のバルーンを、MSI FFS 1075 S などの標準的な自動折り畳みデバイスにより、図 3 C に示したような未膨張状態で折り畳んだ。その後、図 3 D に示したようにバルーンを膨張させた。バルーンの折り畳みとその後の膨張にもかかわらず、バルーン上の薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティング表面にいくつかの亀裂こそ視認できるものの、相当の量の薬剤コーティングがバルーン上に保持されていることが確認できる。薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングは均一な形状を保ち、バルーンの表面上に強く付着する。

【0060】

次の表は、図 1 B に示された実施形態に従って用意された様々なバルーンに保持された薬剤の測定値を提供し、折り畳み後も大きな薬剤損失が生じないことを実証している。

【表 1】

群	バルーン上の薬剤投与量(μg)					平均(μg)	SD	RSD(%)
	1	2	3	4	5			
展開	203.40	204.73	201.32			203.15	1.40	0.69
折り畳み後に機械巻き	199.52	202.09	201.84	200.68	203.13	201.45	1.24	0.62
折り畳み後に手巻き	205.17	203.28	204.08	204.27	202.82	203.93	0.82	0.40

【0061】

<実施例 3 シロリムスおよびパクリタキセルでコーティングしたバルーンの外観>

標準的な光学顕微鏡技法を用いて、シロリムスについては図 3 A～図 3 C、および図 4 A～図 4 C、および図 5 A～図 5 C に示された画像、そしてパクリタキセルについては図 6 A～図 6 C に示された画像を 20：20 の倍で撮影した。

【0062】

図 4 A (i)～図 4 C (i) に描かれているとおり、66.67%、50%、37.5% を含む濃度のシロリムスと PLGA 49700 との組み合わせで、図 1 B に示した実施形態に従って用意した様々なバルーンの写真が、膨張状態で提示されている。図 4 A (ii)～図 4 C (ii) は、折り畳んで再度膨張させた後のバルーンを描いている。目視検査から、コーティングの相当の部分が保持されていることが確認できる。

【0063】

同様に、図 5 A (i)～図 5 C (i) に示されているとおり、50%、44.44%、37.5% を含む濃度のシロリムスと PLGA 14300 との組み合わせで、図 1 B に示した実施形態に従って用意した様々なバルーンの写真が、膨張状態で提示されている。図 5 A (ii)～図 5 C (ii) は、折り畳んで再度膨張させた後のバルーンを描いている。目視検査から、コーティングの相当の部分が保持されていることが確認できる。

【0064】

図 6 A～図 6 C は、図 1 B に示された概略配置に従って用意された、ポリマー PLGA (MW 49700) に対するパシタキセルの重量比が 66.67% である薬剤／ポリマー／シクロデキストリンコーティングバルーンの折り畳み時（図 6 A）、展開時（図 6 B）、および折り畳みから収縮まで（図 6 C）の異なる段階における様々な写真を示している。

【0065】

結果から、親水性プライマー層の存在により、薬剤／ポリマーが、示されたバルーンの表面全体に均一に分布しやすくなることが確認される。

【0066】

バルーン上で発見した異なる濃度の薬剤と、様々な分子量のポリマー（PLA15500、PLGA4300、PLGA49700）とで形成された粒子のサイズの頻度分布が、走査型電子顕微鏡写真（SEM）分析粒子計数器具で得られ、図9Aに示されている。バルーン上の粒子は、CFDA規制の要件に準拠していることが判明している。この分析は、（指定された濃度のシロリムスおよびポリマーを用いて）図1Bに描かれたバルーンに従って行われている。

【表2】

サンプルバッチ番号		7400212011 (3.25X15)
試験サンプルの数(個)		3
ブランクコントロール(N _b)		0
3つのサンプルのプールの 溶離液に存在する粒子の汚染指数(N)		41
許容基準	N _b	≤1.8
	N	≤270
試験結果		合格

10

【0067】

許容基準：100mLのブランクコントロール試験における粒子数が $N_b \leq 1.8$ を満たすこと、3つのサンプルの汚染指数が $N \leq 270$ を満たすこと。

20

【0068】

結果：WI-00414法で測定した3つのサンプルの汚染指数は41で、合格基準である270を下回り、3つのサンプルいずれもが合格したことを示している。

【0069】

コーティングバルーンをPBS溶液に浸し、摂氏37度で2分間、120RPMの速度で振盪した後にSEM分析を実施した。図9Aに示すとおり、ポリマーPLGA（MW49700）に対するシロリムスの重量比が66.67%であるコーティングバルーンは、300～500nmのサイズで最良の粒度分布を示した。

【0070】

図1Bに示された概略配置に従って用意されたバルーンの走査型電子顕微鏡写真が図9Bに提示されている。薬剤／ポリマーの粒子は、バルーンへの付着性を高める適切なサイズで形成されている。

30

【0071】

<実施例4 折り畳みがバルーンの状態に及ぼす影響>

当該技術分野において公知のとおり、薬剤溶出コーティングを施したバルーンを用意したら、バルーンのプロファイルを最小化し、また、損傷／相互汚染からバルーンを保護するために、バルーンを折り畳む必要がある。この操作は、MSI FFS1075S薬剤溶出バルーンブリーツ加工および折り畳み機器などの自動機械または同様の機器によって行われるのが典型的である。

40

【0072】

残念ながら、バルーンの折り畳みは、薬剤コーティングが損傷し得るもう1つの段階であることから、バルーンに施されたコーティングが、折り畳みが行われた後でもバルーンに略保持されることが重要である。これは、さらに後述するとおり、光学検査またはその他の分析技法によって検証することができる。

【0073】

本実施例に、表面処理を施したバルーンと施していないバルーンに対する折り畳みの効果が表されている。表面処理の有無にかかわらず、PLGA49700ポリマーとシロリムスの混合物によって用意されたコーティング、すなわち先述の実施例2に記載したような親水性プライマー層のコーティングを伴ったバルーンが用意される。これらのバルーン

50

上の薬剤含量は、折り畳み前で $1.7 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ である。折り畳みプロセスによって生じた薬剤の損失量を比較する。

【0074】

図7A(i)に表されているとおり、親水性プライマー層によるバルーン表面の表面処理を実施していない場合には、MSI FFS1075Sなど、標準的な自動折り畳み機械を使用してバルーンを折り畳んだ後、バルーン上の薬剤が $0.95 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ で測定される。 $1.7 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ から $0.95 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ への薬剤濃度低下により、実証されたとおり、約43.96%の損失が生じる。

【0075】

その一方で、図7A(ii)に表されているとおり、例示的なバルーンが本開示の実施形態1Bに従って用意された場合（すなわち、親水性プライマー層による表面処理を施した場合）には、バルーン上の薬剤含量が、折り畳み後に $1.59 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ で測定される。 $1.7 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ から $1.59 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ への薬剤濃度低下による薬剤含量の減少は、6.52%とはるかに小さい。

【0076】

上記の比較は、薬剤をバルーン上に保持する上で親水性プライマー層が重要であることを明確に実証しており、かかる効果がバルーンの折り畳み動作に耐えられることが示されている。折り畳み後も薬剤を保持する上でバルーン表面の表面処理が重要であることは、折り畳み前および後の様々な濃度のシロリムスとポリマーを描いた図7Bでさらに実証されており、薬剤溶出バルーンを用意する際に使用した薬剤濃度の量に関係なく、折り畳み後もカテーテルバルーンからの薬剤の損失が比較的少ないことを示している。

【0077】

<実施例5 薬剤濃度が溶出比に及ぼす影響>

図8Aを参照することによって確認できるとおり、PLGA49700と組み合わせたいくつかの異なる濃度のシロリムスが、図1Bに描かれている層の配置に従って用意された。ポリマーに対する薬剤シロリムスの比を基準とする薬剤の溶出速度は、PBS溶液において、振盪器具を用いて振盪速度120RPM、37℃で行われる薬剤溶出試験を用いて判断される。

【0078】

同様に、図8Bに示されているとおり、PLGA14300と組み合わせたいくつかの異なるシロリムスの組み合わせも、図1Bに描かれている層の配置に従って用意された。ポリマーに対する薬剤シロリムスの比を基準とする薬剤の溶出速度は、やはり上記と同様の薬剤溶出試験に従って判断される。

【0079】

薬剤コーティングバルーンを、37℃で50mMのPBSに浸した。薬剤コーティングバルーン溶出システムを、120RPMの速度で振盪させた。その後、1分、3分および10分の時点でサンプル溶液を採取し、HPLC分析を行った。

【0080】

<実施例6 バルーンの構造特性の分析>

図1Bに示された概略配置に従って用意された折り畳み後の例示的なバルーンが図10Aに示されている。本実施例においては、バルーンを浸漬し、PBS緩衝溶液（×20）中で120RPMの振盪を2分間実施した。

【0081】

図1Bに示された概略配置に従って用意されたその展開状態の例示的なバルーンが図10Aに示されている。本実施例においては、バルーンをPBS緩衝液に浸漬し、摂氏37度で2分間振盪し、さらに8気圧で20倍に膨らませた。

【0082】

図10C(i)および図10C(ii)は、図10Bに表されたバルーンをそれぞれ50倍および200倍に拡大して示したものである。

【0083】

10

20

30

40

50

<実施例7 人工心臓血管におけるコーティングバルーンの膨張>

図11Aおよび図11Bに示された生体外の実験配置は、図1Bに描かれた実施形態に従って薬学的活性剤（シロリムス）でコーティングされたバルーンを3つの層でインキュベートすることによって血管裂孔への薬学的活性剤の生体内放出をシミュレートするのに使用され、これにより、包接化合物としてデキストリンが使用され、上記のPVPベースの親水性層が含まれる。

【0084】

シリカで用意した模擬血管が、 $pH + 7.4 (\pm 0.2)$ のPBSなどで満たされる前にプレート間に固定される。

【0085】

模擬血管にガイドワイヤーを通し、リン酸緩衝食塩水（PBS）などの緩衝液を含む水性浴中の例示的なカテーテルバルーンを導入する。

【0086】

その後、バルーン膨張後の水性浴（例えば、緩衝液）への薬学的活性剤の放出をアッセイする。医薬活性剤の放出プロファイルを、絶対的な w/w と動的な $J = -D dc/dx$ （後述）の両方で測定する。

【0087】

水性環境における薬学的活性剤の濃度は、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）または特異的免疫学的アッセイを含むがこれらに限定されない任意の手段を用いて測定することができる。

【0088】

例えば、PBS、血漿、血液、体液、または他の水性媒体などの水性環境中で約20～25℃または約37℃でインキュベートした場合には、膨張可能カバーを通じて放出される薬学的活性剤の量が約1時間以内にアッセイされる。

【0089】

バルーンが未膨張状態または膨張状態にあるときの薬学的活性剤の放出を評価するのに、約30秒以内、約1分以内、約2分以内、約3分以内、約4分以内、約5分以内、約6分以内、約8分以内、約9分以内、約10分以内、約15分以内、約20分以内、約25分以内、約30分以内、約35分以内、約40分以内、約45分以内、約50分以内、約55分以内、約1時間以内、約2時間以内、約3時間以内、約4時間以内、約5時間以内、約6時間以内、約7時間以内、約8時間以内、約1～10分以内、約10～100分以内、または約50～200分以内を含むがこれらに限定されない様々な時点が用いられ得る。

【0090】

図11C(i)および図11C(ii)に示すとおり、薬剤／ポリマーは、薬剤溶出バルーンから模擬血管へと移送される。薬剤含量は、図8Cにグラフで描かれている。

【0091】

図12Aにおいては、異なる濃度のデキストリンとシロリムスで形成されたバルーンをインキュベートした後の模擬血管中のシロリムスの含量が実証されている。図12Aにおいて、「150X1-6-4-3」は、150mg/mlのデキストリンを表し、数字「6」は、薬剤コーティング溶液の第1の層における6mg/mlのデキストリンの濃度を表し、数字「4」は、薬剤コーティング溶液の第2の層における4mg/mlのデキストリンの濃度を表し、数字「3」は、薬剤コーティング溶液の第3の層における3mg/mlのデキストリンの濃度を表している。薬剤の濃度は3mg/mlであり、ポリマーの濃度は1.5mg/mlである。

【0092】

パシタキセルで実験を繰り返したところ、以下の表に示すような同様の結果が得られ、本発明のバルーンによる模擬血管への効果的な薬剤送達が確認された。

10

20

30

40

50

【表 3】

	サンプル番号	平均 パクリタキセル量 (ug)
模擬血管上の薬剤の量	1	74.27
	2	
バルーン上の薬剤の量(送達後)	1	109.58
	2	
バルーンに最初に提供された薬剤の量	1	250.84
	2	

【0093】

さらには、血管内の薬の量をシミュレートするために、異なるデキストリン濃度で用意したバルーンをベースにした模擬心臓血管を用いた実験も実施した。これらの結果が図 12 B にグラフで描かれている。

【0094】

上記実施形態は、あくまでも例示目的で説明したものである。添付の特許請求の範囲に定義された本開示の範囲から逸脱しない限り、多くの変形が可能である。

【0095】

添付の特許請求の範囲内の態様を説明するために様々な実施例および他の情報を用いたが、当業者であればこれらの実施例を用いて多種多様な実装形態を導き出せるため、かかる実施例における特定の特徴または配置に基づいて特許請求の範囲を限定することを暗示すべきではない。さらに、一部の主題については、構造的特徴および／または方法ステップの実施例に特有の言語で説明したかもしれないが、添付の特許請求の範囲において定義された主題は、記載されたこれらの特徴または行為に必ずしも限定されるものではないものと理解されたい。例えば、かかる機能を別様に分散させたり、本明細書で特定された構成要素以外の構成要素において実施したりすることができる。記載された特徴およびステップはむしろ、添付の特許請求の範囲内のシステムおよび方法の構成要素の例として開示されたものである。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1 A】

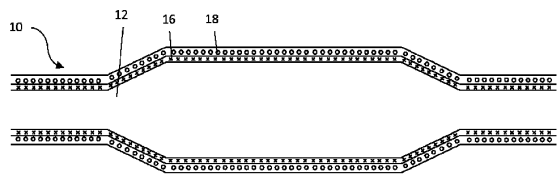


Fig. 1A

【図 1 B】

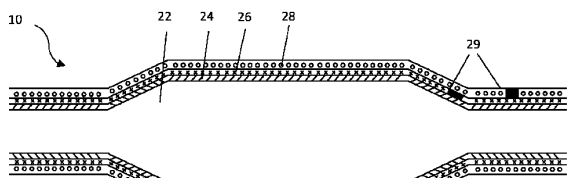


Fig. 1B

【図 1 C】

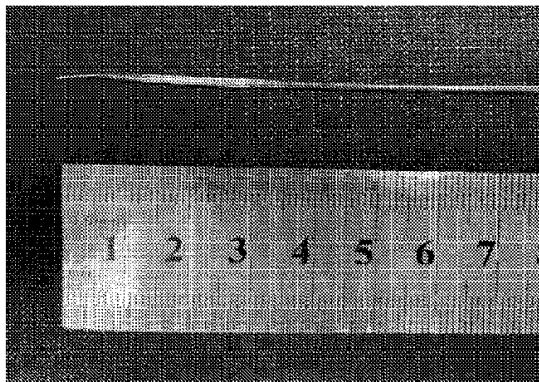


Fig. 1C

【図 2 A】

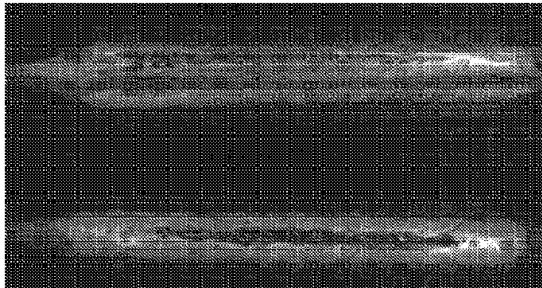


Fig. 2A

【図 2 B (i)】

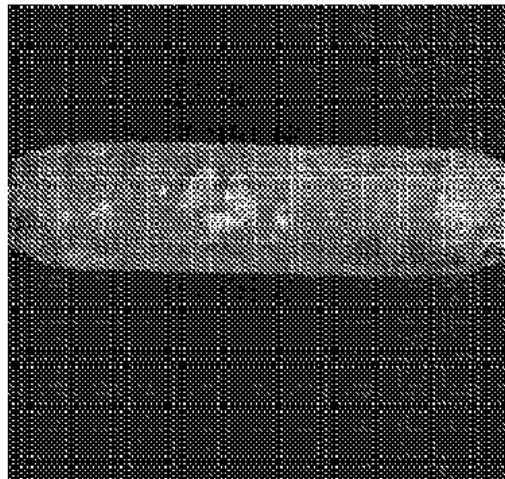


Fig. 2B(i)

【図 2 B (i i)】

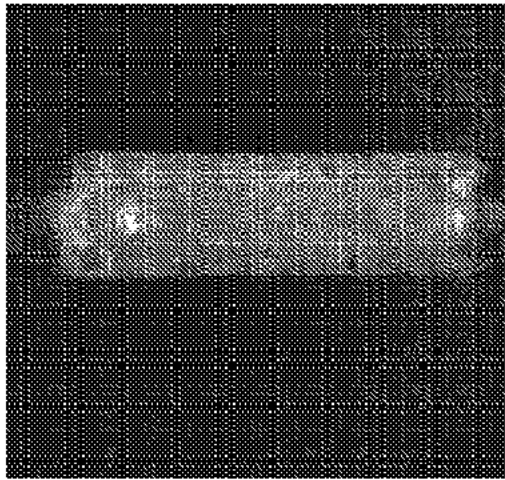


Fig. 2B(ii)

10

20

30

40

50

【図 2 C (i)】

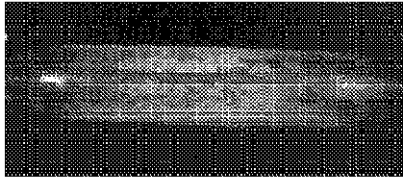


Fig. 2C(i)

【図 2 C (i i)】

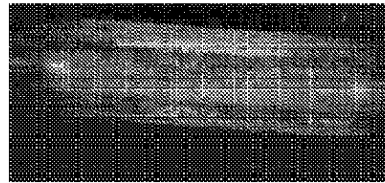


Fig. 2C(ii)

10

【図 3 A】

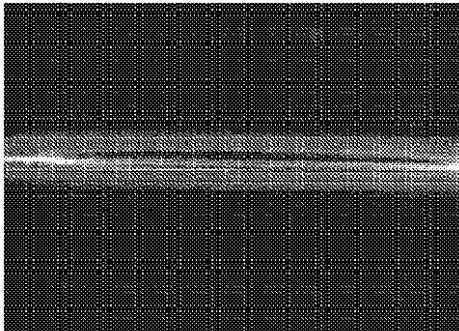


Fig. 3A

【図 3 B】

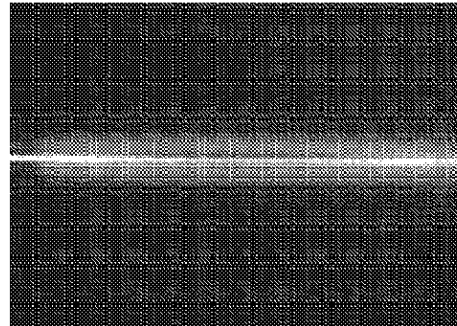


Fig. 3B

20

【図 3 C】

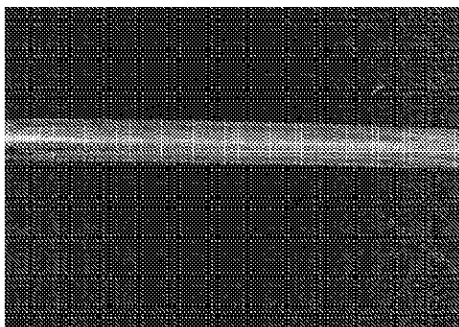


Fig. 3C

【図 3 D】

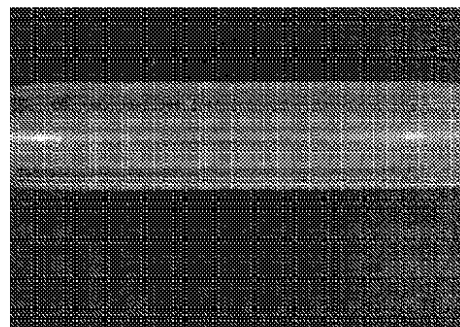


Fig. 3D

30

40

50

【図 4 A (i) 】

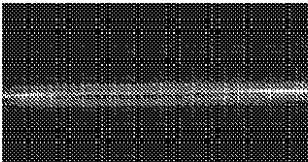


Fig. 4A(i)

【図 4 A (i i) 】

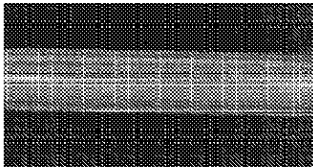


Fig. 4A(ii)

【図 4 B (i) 】

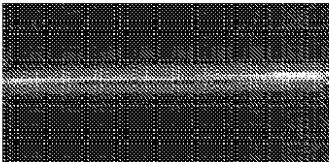


Fig. 4B(i)

【図 4 B (i i) 】

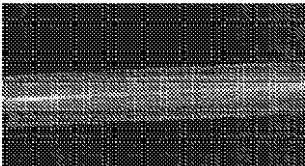


Fig. 4B(ii)

【図 4 C (i) 】

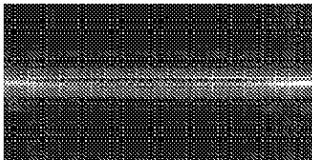


Fig. 4C(i)

【図 4 C (i i) 】

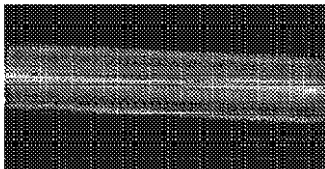


Fig. 4C(ii)

10

20

30

40

50

【図 5 A (i) 】

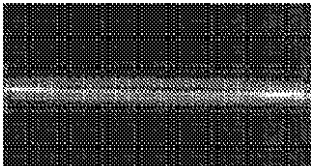


Fig. 5A(i)

【図 5 A (i i) 】

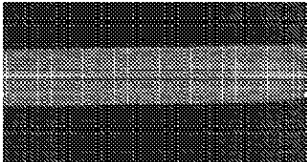


Fig. 5A(ii)

【図 5 B (i) 】

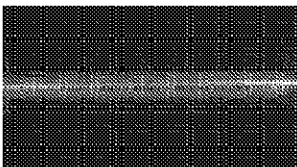


Fig. 5B(i)

【図 5 B (i i) 】

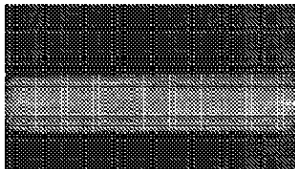


Fig. 5B(ii)

【図 5 C (i) 】

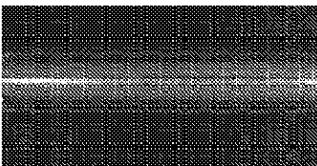


Fig. 5C(i)

【図 5 C (i i) 】

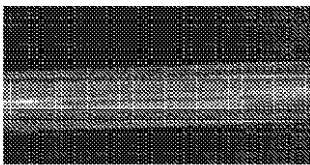


Fig. 5C(ii)

10

20

30

40

50

【図 6 A】

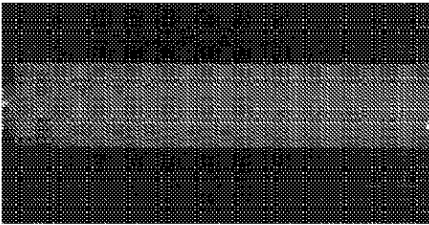


Fig. 6A

【図 6 B】

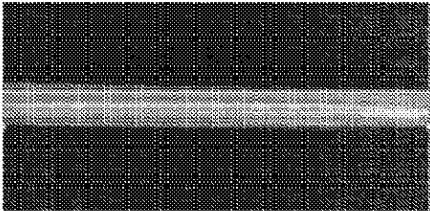


Fig. 6B

10

【図 6 C】

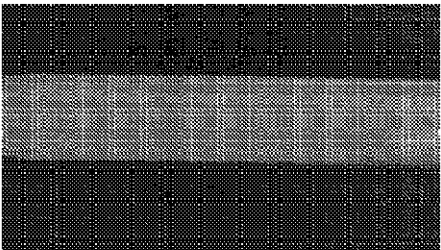
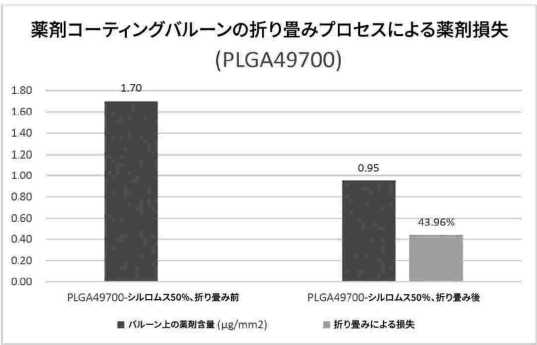


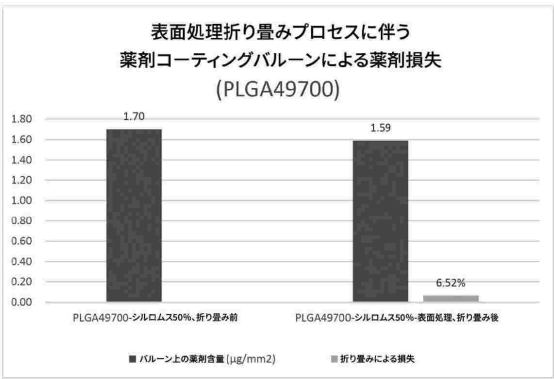
Fig. 6C

【図 7 A (i)】

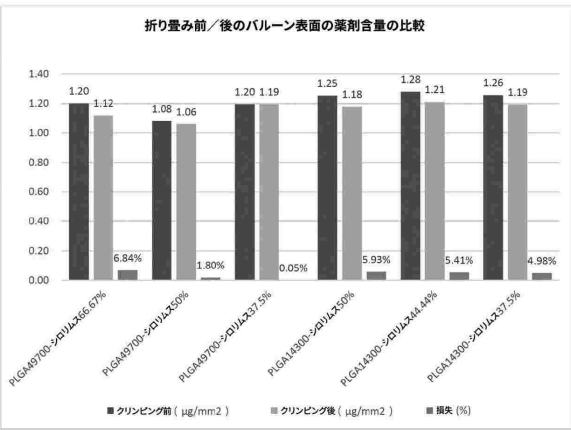


20

【図 7 A (i i)】



【図 7 B】

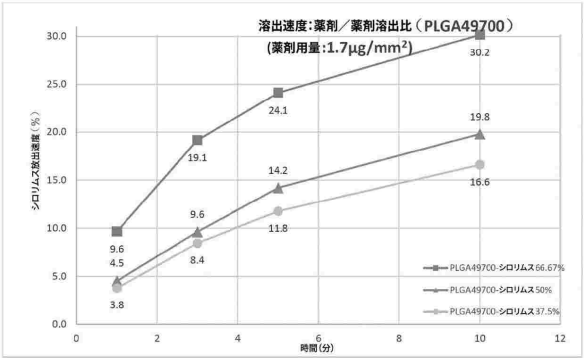


30

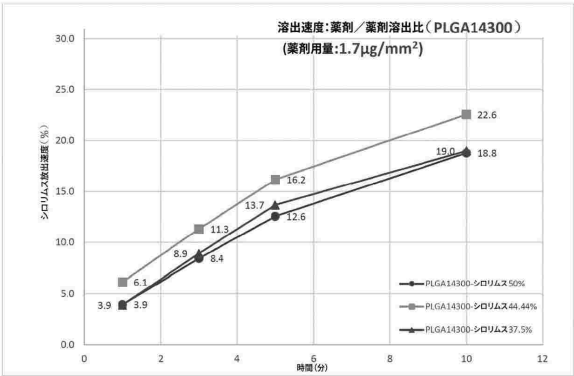
40

50

【図 8 A】

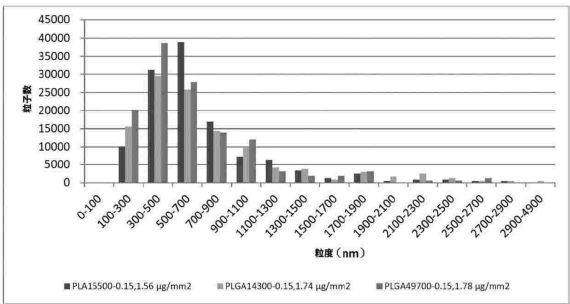


【図 8 B】

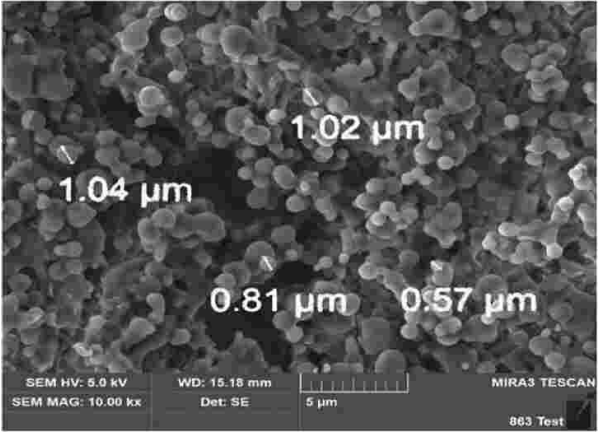


10

【図 9 A】



【図 9 B】



20

【図 10 A】

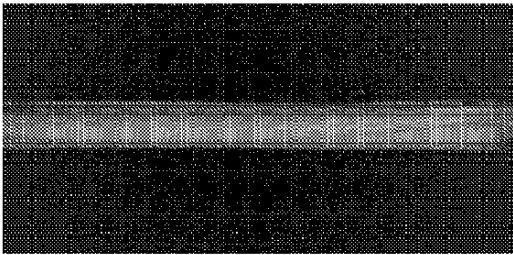


Fig. 10A

【図 10 B】

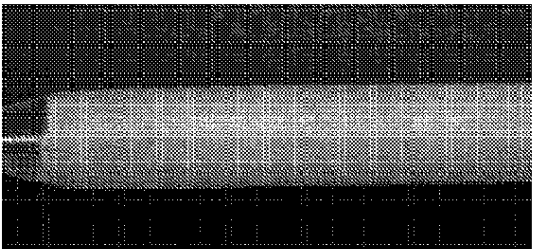


Fig. 10B

30

40

50

【図 10 C (i)】

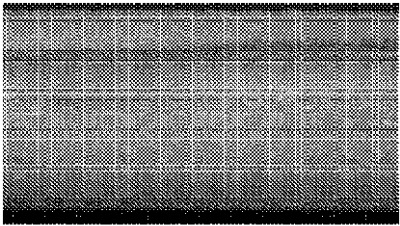


Fig. 10C(i)

【図 10 C (i i)】

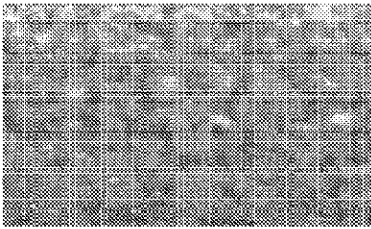


Fig. 10C(ii)

10

【図 11 A】

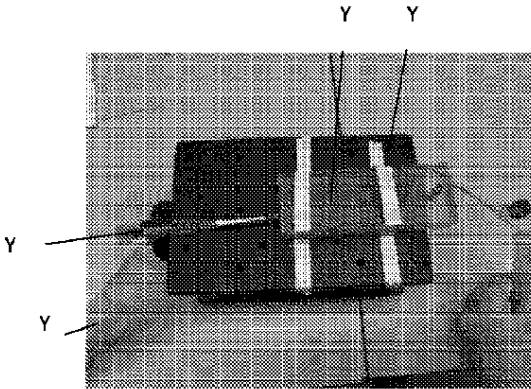
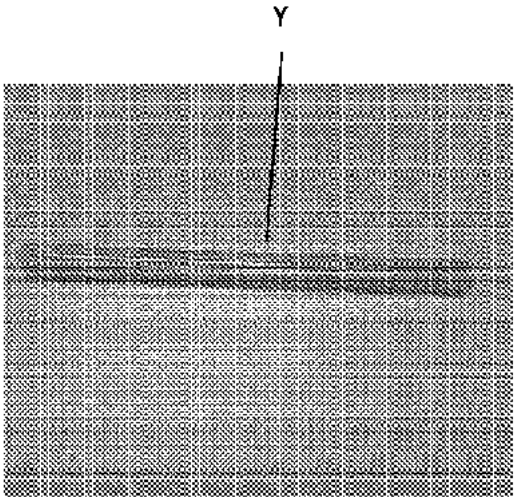


Fig. 11A

【図 11 B】



20

Fig. 11B

30

40

50

【図 1 1 C (i) 】

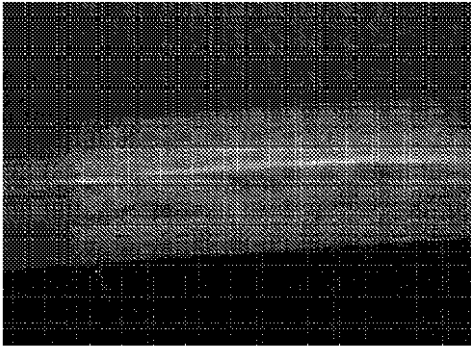


Fig. 11C (i)

【図 1 1 C (i i) 】

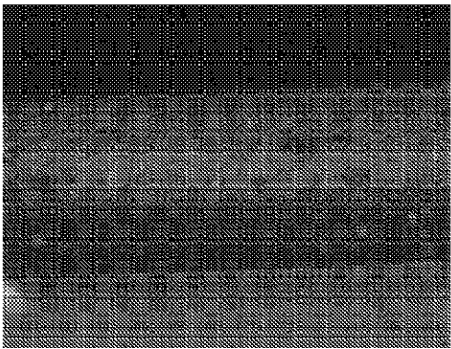
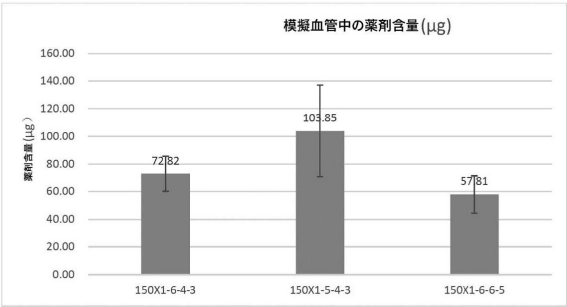


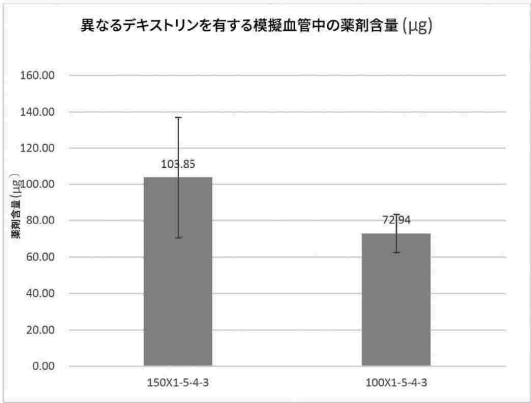
Fig. 11C (ii)

10

【図 1 2 A】



【図 1 2 B】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 L 29/16 (2006.01)
A 6 1 M 25/10 (2013.01)

F I

A 6 1 L 29/16
A 6 1 M 25/10 5 0 2
A 6 1 M 25/10 5 5 0

中華人民共和国 5 1 8 0 0 0 カントン シェンゼン フティアンディストリクト フティアンフリース
ートレードゾーン ジンクイロード1 オーバスネイチ・メディカル（シェンゼン）・カンパニー・
リミテッド

(72)発明者

リン ワン

中華人民共和国 5 1 8 0 0 0 カントン シェンゼン フティアンディストリクト フティアンフリース
ートレードゾーン ジンクイロード1 オーバスネイチ・メディカル（シェンゼン）・カンパニー・
リミテッド

(72)発明者

ジンジン チュー

中華人民共和国 5 1 8 0 0 0 カントン シェンゼン フティアンディストリクト フティアンフリース
ートレードゾーン ジンクイロード1 オーバスネイチ・メディカル（シェンゼン）・カンパニー・
リミテッド

(72)発明者

イーロン ゴン

中華人民共和国 5 1 8 0 0 0 カントン シェンゼン フティアンディストリクト フティアンフリース
ートレードゾーン ジンクイロード1 オーバスネイチ・メディカル（シェンゼン）・カンパニー・
リミテッド

(72)発明者

チャン ペン

中華人民共和国 5 1 8 0 0 0 カントン シェンゼン フティアンディストリクト フティアンフリース
ートレードゾーン ジンクイロード1 オーバスネイチ・メディカル（シェンゼン）・カンパニー・
リミテッド

(72)発明者

ミャン リー

中華人民共和国 5 1 8 0 0 0 カントン シェンゼン フティアンディストリクト フティアンフリース
ートレードゾーン ジンクイロード1 オーバスネイチ・メディカル（シェンゼン）・カンパニー・
リミテッド

(72)発明者

シュエイン ウェイ

中華人民共和国 5 1 8 0 0 0 カントン シェンゼン フティアンディストリクト フティアンフリース
ートレードゾーン ジンクイロード1 オーバスネイチ・メディカル（シェンゼン）・カンパニー・
リミテッド

審査官

今村 明子

(56)参考文献

中国特許出願公開第1 0 8 3 3 9 1 5 9 (CN, A)
米国特許出願公開第2 0 1 3 / 0 1 9 7 4 3 1 (US, A 1)
特表2 0 1 3 - 5 2 3 2 0 9 (JP, A)
特表2 0 1 8 - 5 1 7 4 5 4 (JP, A)
特表2 0 1 8 - 5 0 4 2 0 9 (JP, A)
特表2 0 1 8 - 5 2 8 0 5 3 (JP, A)
国際公開第2 0 1 0 / 1 3 6 6 0 4 (WO, A 1)
特表2 0 1 2 - 5 2 8 6 6 0 (JP, A)
米国特許出願公開第2 0 2 0 / 0 3 3 9 9 0 6 (US, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 L
A 6 1 M