

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4502812号  
(P4502812)

(45) 発行日 平成22年7月14日(2010.7.14)

(24) 登録日 平成22年4月30日(2010.4.30)

(51) Int. Cl. F I  
**A 6 1 M 25/00 (2006.01)** A 6 1 M 25/00 4 1 O Z  
**A 6 1 B 17/00 (2006.01)** A 6 1 B 17/00 3 2 O

請求項の数 25 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2004-538961 (P2004-538961)	(73) 特許権者	505101008
(86) (22) 出願日	平成15年9月19日 (2003.9.19)		ババリア・メデイツイーン・テヒノロジー
(65) 公表番号	特表2005-538814 (P2005-538814A)		・ゲー・エム・ペー・ハー
(43) 公表日	平成17年12月22日 (2005.12.22)		ドイツ国、8 2 2 3 4・オーバーファツフ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/010480		エンホーヘン、アルゲルスリーダー・フェ
(87) 国際公開番号	W02004/028610		ルト・8
(87) 国際公開日	平成16年4月8日 (2004.4.8)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成17年8月12日 (2005.8.12)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	10244847.7	(74) 代理人	100140523
(32) 優先日	平成14年9月20日 (2002.9.20)		弁理士 渡邊 千尋
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100103920
前置審査			弁理士 大崎 勝真
		(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬品を投与するための医療装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

バルーン(14)から突出するかあるいはバルーン(14)の表面に位置する、少なくとも病変した組織部位あるいは器官部分の範囲における狭窄を切り開くための装置(24)を備えるバルーンカテーテル(12)であって、

バルーンが膨張されたとき、圧力下で少なくとも短時間、病変組織と接触するバルーンカテーテルの装置の平滑な表面が、基質がないかあるいは分子量が5,000D未満である低分子量の易水溶性の親水性物質からなる固体基質がある乾燥固体コーティングとして、任意の組織成分に結合するパクリタキセルでコーティングされ、前記パクリタキセルが、病変した特定の組織部位あるいは器官部分の選択療法のために組織に接触すると即時に分離することを特徴とする、バルーンカテーテル。

【請求項 2】

狭窄を切り開くための装置(24)が、バルーン(14)の長手軸に対して平行に配置された少なくとも1つのワイヤ状装置(16)であることを特徴とする、請求項1に記載のバルーンカテーテル。

【請求項 3】

狭窄を切り開くための装置(24)が、少なくとも2つのワイヤ状装置(16)から構成されていると共に、格子状構造体を形成しており、該構造体の長手軸が、バルーン(14)の長手軸に対して平行にすなわち軸平行に配置されることを特徴とする、請求項2に記載のバルーンカテーテル。

## 【請求項 4】

ワイヤ状装置(16)が、金属、合金、あるいはプラスチックからなることを特徴とする、請求項 2 または 3 に記載のバルーンカテーテル。

## 【請求項 5】

合金が、形状記憶合金である、請求項 4 に記載のバルーンカテーテル。

## 【請求項 6】

狭窄を切り開くための装置(24)が、少なくとも1つのブレード状装置からなることを特徴とする、請求項 1 に記載のバルーンカテーテル。

## 【請求項 7】

狭窄を切り開くための装置(24)が、バルーン(14)から突出するかあるいはバルーン(14)の表面に位置する少なくとも1つの突起部からなることを特徴とする、請求項 1 に記載のバルーンカテーテル。

10

## 【請求項 8】

ブレード状装置あるいは突起部が、金属、合金、あるいはプラスチックからなることを特徴とする、請求項 6 または 7 に記載のバルーンカテーテル。

## 【請求項 9】

バルーンカテーテル(12)が、カテーテルおよび/またはカテーテルの部品、針、および案内ワイヤを案内するために連結されることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のバルーンカテーテル。

## 【請求項 10】

パクリタキセルでコーティングされ予備成形された長手折曲部を特徴とする、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のバルーンカテーテル。

20

## 【請求項 11】

バルーン(14)が、パクリタキセルの低粘度溶液の中に完全に折り曲げた状態で浸漬することによってコーティングされることを特徴とする、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のバルーンカテーテル。

## 【請求項 12】

折曲部によって覆われた範囲だけが、塗布された後に乾燥したパクリタキセルで被覆されることを特徴とする、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のバルーンカテーテル。

## 【請求項 13】

有効量のパクリタキセルが、パクリタキセルの水への溶解度が低いにもかかわらず迅速に溶解する、粒径が0.1 μm未満から5 μmの範囲にある無定形構造を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のバルーンカテーテル。

30

## 【請求項 14】

基質物質が、診断用処置のために生体内で用いられる造影剤および色素、糖および関連物質、特に糖アルコール、生体適合性の有機塩および無機塩、特にベンゾアート、サリチル酸の塩および他の誘導体からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載のバルーンカテーテル。

## 【請求項 15】

基質物質が、1種類あるいは数種類のヨード化されたX線造影剤および/または常磁性キレートであることを特徴とする、請求項 14 に記載のバルーンカテーテル。

40

## 【請求項 16】

パクリタキセルが、粒子に吸収されるか、あるいは低分子量基質を有する装置の表面に塗布されることを特徴とする、請求項 1 に記載のバルーンカテーテル。

## 【請求項 17】

表面は、装置のすべり特性のような特定の性質に影響を及ぼすか、あるいは血液凝固を防止する物質で追加コーティングされることを特徴とする、請求項 1 に記載のバルーンカテーテル。

## 【請求項 18】

溶液、懸濁液、あるいはエマルジョン媒体の中におけるパクリタキセルおよび補助薬が

50

、浸漬、散布、噴霧処理あるいは容積計量器を用いて塗布され、一方、表面にゆるく付着する物質は、除去されることを特徴とする、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載のバルーンカテーテルの製造方法。

【請求項 19】

コーティング処理が、同じかあるいは異なる溶液、懸濁液、またはエマルジョン媒体および/または補助薬を用いて、パクリタキセルの再現可能な増加のために繰り返し行われることを特徴とする、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

溶液、懸濁液、およびエマルジョン媒体として、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、アセトン、水あるいはこれらの混合物が用いられる、請求項 19 に記載の方法。

10

【請求項 21】

滅菌の前あるいは後に、コーティングされる使用のための準備が整っている折り曲げられたバルーン(14)が、パクリタキセルのキャリアとして使われることを特徴とする、請求項 18 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

バルーン(14)が、折り曲げられていない状態でパクリタキセルによりコーティングされることと、バルーンが、特に潤滑性のある、場合によっては生体適合性のあるすべり物質で濡らされたツールで折り曲げられることを特徴とする、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

完全にコーティングされたバルーンカテーテルが、エチレンオキシドを用いて滅菌されることを特徴とする、請求項 18 に記載の方法。

20

【請求項 24】

パクリタキセルの高い局部的濃度を生じさせる手段として構成された、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載のバルーンカテーテル。

【請求項 25】

体内に開放通路を形成する手段として構成された、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載のバルーンカテーテル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、特定の組織あるいは器官部分の選択療法のための薬剤を投与する医療装置と、このような薬剤コーティングされた装置の製造方法とに関するものである。

【背景技術】

【0002】

多数の疾患は、生体全体に同時に影響を及ぼすことはなく、特定種類の組織に限って影響を及ぼし、大抵の場合は、個々の組織領域あるいは器官部分にまで限って影響を及ぼす。これらの例は、特に腫瘍、関節疾患、および血管疾患に認めることができる。

【0003】

このような疾患の薬品療法は、一般に、体中に広がって、特に治療すべき疾患が重いとときに、健全な組織および器官に望ましくない副作用を引き起こす薬剤の、経口投与あるいは静脈内投与からなっている。このことは治療上の制約である。病変組織は、投与経路が維持されている間に、(抗体のような)病変組織に特に結合する薬剤を選択的に用いるか、または、病変組織の中に直接注入するか、あるいは病変組織まで延びる血管へカテーテルを介して供給するような選択的投与によるか、のいずれかで治療することができるであろう。選択的投与によれば、薬剤の有効時間が短くまた投与経路が侵襲性であるために、連続投与が選択肢にないときには問題が引き起こされる。薬剤が、病変組織への血流によって投与される場合には、血液あるいは活性物質溶液が血管を迅速に流れるときには、薬剤の抽出が不十分であるという、さらに別の問題がある。

40

【0004】

50

これらの問題は、活性物質の遅延放出、薬剤投与用インプラント、あるいは移植されたカテーテルなどのないっそう長い時間期間に関して機能を果たす選択的進入経路によると共に、様々な医薬製剤によって対処されていた。

【0005】

体内に挿入される医療装置、特にカテーテルの表面を、すべり特性を向上させる薬剤、または血液凝固を防止するが治療効果のない薬剤でコーティングすることができる、ということが知られている。

【0006】

さらに、カテーテルには、例えば組織壁の近傍に置かれて薬剤が高圧で注入される、針あるいは穴明きカテーテル壁を用いて、薬剤を動脈壁の中に注入するための特別な装置が装備されている。

10

【0007】

他の原理は、例えばバルーンの中のチャンバに活性物質溶液が収容されている二重バルーンカテーテルを用いて、血流を十分な時間期間だけ阻止することによるか、あるいは、バルーンを貫通する管を通る血液の流れを制限することができる、バルーンの内環状外壁間の空隙によるかのいずれかで、動脈壁とカテーテルによって投与された活性物質製剤との間の接触時間を延長することに基づいている。

【0008】

米国特許第5102402号によれば、活性物質の遅延放出のために、マイクロカプセルの形態にある薬剤が、バルーンカテーテルの予備形成凹所の中に挿入される。バルーンが膨張すると、マイクロカプセルは、血管壁へ押し付けられてそこにとどまり、活性物質をゆっくりと放出する。多くの筆者は、ヒドロゲルに埋め込まれた薬剤をバルーンカテーテルの表面に塗布することを提案しているが、接着剤として作用し、すべり特性を改善し、あるいは薬剤の放出を調整するヒドロゲルの作用を特定していない。

20

【0009】

先に言及した製品の不利な点は、製造、品質管理、および費用の問題を引き起し、かつ、利用されたときに医師および患者に腹立たしい追加作業過程を強いる、それらの複雑な構造である。言及した方法のいくつかは、意図した血管の拡張を超える、望ましくない血管損傷を引き起こすおそれがある。別の障害は、接触時間を延長することを目標とするそれぞれの測定には、下流側組織への血液および酸素の供給に関する別の減少が伴っていることである。

30

【0010】

完全を期すために、本発明者らは、国際公開第01/24866号に記載されたような、再狭窄を防止するための装置であって、天然の細胞膜に由来する脂質セラミド物質でコーティングされている装置についても言及する。この物質は、普通薬には認められない細胞壁への親和性があるために用いられる。専門家の筆者は、数日間にわたって活性物質を放出することが必要である薬剤を用いた再狭窄防止について述べ続けている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

40

本発明の課題は、健全な組織を損傷することなく大きい治療効果を有しており、患者にほんの少しだけの負担をかけ、さらに最小限の労力で製造しかつ利用することができる、薬剤を特定の組織領域あるいは器官部分の中へ調整して放出するための装置を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

この課題は、特許請求の範囲の請求項1および請求項22の特徴に従って、構成されあるいは製造された装置によって本発明により解決される。従属請求項には、本発明のさらに別の特徴および有利な改善についての開示がある。

【0013】

50

本発明によれば、簡単な方法で製造されて高い汎用性があり、かつ活性物質の即時放出を促進する、改良された薬剤移送用バルーンカテーテルあるいは同様な医療装置が提供される。驚くべきことに、また、現在の学派の理論とは異なり、不活性基質（ポリマー、ヒドロゲル、マイクロカプセルなど）からの活性物質の連続的放出も、活性成分のための特別な化学的状态あるいは物理的状态も、必要でないかまたは有用でない。したがって、デポ製剤を製造しあるいは調整するための高度な技術は必要でない。多くの場合、血管収縮によって、治療すべき組織の部位の中へバルーンを挿入することが妨げられる。病変した組織部位あるいは器官部分には、大抵、病的狭窄がある。本発明によれば、薬剤移送用バルーンを、治療すべき組織部位あるいは器官の範囲におけるそれぞれの体腔の内側に置くために、バルーンから突出するかあるいはバルーンの表面に置かれる少なくとも1つの装置を備えているバルーンカテーテルであって、病変した組織部位あるいは器官部分の少なくとも近傍における狭窄を切り開くバルーンカテーテルが使われている。狭窄を切り開くための装置は、バルーンの長手軸に対して平行に配置されたワイヤ状装置からなってもよい。具体的に言えば、装置は、格子状構造体を構成する2つのワイヤ状装置によって構成されており、その格子状構造体の長手軸が、再びバルーンの長手軸に対して平行にすなわち軸方向に平行に配置されている。狭窄を切り開くための装置は、また、少なくとも1つのブレード状装置からなっているか、あるいはバルーンから突出するかバルーンの表面に位置する少なくとも1つの突出部からなっているか、あるいはこれらを組み合わせたものである。特に、いわゆる形状記憶合金が使われることができる。狭窄を切り開くためのこのような装置は、例えば、石灰化血管収縮あるいはステント内再狭窄を切り開くために有利に使うことができ、このようにして治療された組織部位の弾性率を著しく増大させると共に、薬剤の進入を改善する。

#### 【0014】

本発明によってカテーテルのバルーンに薬剤をコーティングすることは、特に有用であるが、その理由は、バルーンを使い圧力をかけて作られた内腔の狭窄あるいは閉塞を防止するために、腫瘍増殖を制限するために、あるいは側副循環の形成を含む治癒過程を増進するために、血管あるいは体内の他の空隙がバルーンで拡張された後の治療に関する必要性がしばしば存在するからである。このことは、バルーン表面のすぐ近傍において有効になる薬剤によって達成することができる。薬剤は、バルーンに堅固に付着して、バルーンが膨張するまで、それらの標的への途中において強い血流と共に動脈を通過し、そして、バルーンが組織に接触している間に短時間（時にはほんの2秒から3秒）で有効量が投与されて、バルーンが収縮した後にすぐに元に戻る血流によって洗い流されないように、組織に吸収される。

#### 【0015】

カテーテルを案内するために使われるワイヤは、針および病変組織に少なくとも短時間押し付けられるカテーテルあるいはカテーテル部分と同じように、コーティングのためにも使うことができる。好ましいカテーテル材料は、ポリアミド、ポリアミド混合物およびコポリマー、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンおよびコポリマー、ポリウレタン、天然ゴムおよびその誘導体である。薬理療法のために指定されたカテーテル区域あるいはバルーンの区域の長さおよび直径は、投与量が、活性物質の $\mu\text{g}$ /表面積の $\text{mm}^2$ で計算されるので、それらの利用のために決定的に重要なものではない。例えば、冠状動脈拡張のためには、直径が2mmから4mmの範囲にあり長さが1.0cmから4.0cmの範囲にあるバルーンが一般に使われる。他の血管のためには、直径が2.0mmよりも大きく長さが1.0cmよりも長いバルーンを使うことができる。コーティングされる表面は、平滑（すなわち、活性物質を吸収するための特別な構造のない）であっても、ざらざらしていてもよく、あるいは任意の肌理があってもよいが、活性物質が付着するためには特別な表面肌理は必要でなく、そのような肌理は付着を妨げることもない。バルーン表面への活性物質の付着力は、適切な溶媒を選択し、場合によっては付着に影響を及ぼす物質を添加することによって、もっぱら引き起こされる。この付着力は、完全に平滑なバルーン

10

20

30

40

50

表面においてさえ、驚くほど強いものである。

【0016】

すべての表面は、製品のすべり特性を改善し、血液が同表面で凝固するのを防止し、あるいはこれらの医療製品が備えている他の諸性質を改善する物質で、さらにコーティングすることができるが、コーティングのために用いられた物質は必ずしも環境の中に放出されなくてもよく、また、この付加的コーティングは、標的組織の治療のための活性物質の放出を、したがって製品の効能を著しく減らすものではない。

【0017】

バルーンカテーテルは、きわめて薄いプラスチックホースに長さ1cmから約10cmの部分に拡張することによって形成される。拡張されたきわめて薄い壁状バルーン膜は、次いでカテーテル軸に沿って折り曲げられ、その後、折り曲げられたときの拡張区域の直径がカテーテルの残り部分の直径よりもわずかに大きくなるように、カテーテル軸の周りにきつく巻き付けられる。バルーン膜をきつく折り曲げるのは、カテーテルが案内用シース、案内用カテーテル、および血管の高度狭窄部位を通過するために必要である。

【0018】

カテーテルのバルーンは、折り曲げられた状態であるいは折り曲げられない状態でコーティングすることができる。この処理によれば、無傷で十分な表面コーティングが常にもたらされ、また、活性物質は、バルーンが折り曲げられずにコーティングされた後に再び折り曲げられるときでさえ、バルーンの表面に付着する。

【0019】

折り曲げられることなくコーティングされたバルーンは、例えば、予備成形された折曲部および屈曲部を備えているバルーン膜であって、その構造が拡張によって失われず、また、圧力がバルーンから解放されたときにバルーン膜が外部誘因力によることなく、少なくともゆるく再折り曲げされるようなバルーン膜を使って、コーティングに影響を及ぼすことなく作られる。この予備折り曲げの後には、予備成形された折曲部が、外部圧力によってあるいは真空によって圧縮されるだけである。折曲部は、活性物質を保持する必要がまったくない。さらに、再折り曲げは、きわめて平滑な材料によるわずかな機械力を用いて達成することができ、また、使われる工具は、活性成分が溶解しないか少なくとも充分には溶解しない、滑りやすい生体適合溶液によって濡らすこともできる。

【0020】

本発明の別の実施形態によれば、折り曲げられたバルーンカテーテルのバルーンは、それらを活性物質の低粘度溶液の中に浸漬することでコーティングされる。溶媒および活性物質は、再現可能な投与量が含まれていて、その後のどのような過程によっても損傷を受けることがない、驚くほど均一なコーティングを形成する、きわめて緻密な折曲部へ浸透する。溶液、あるいは溶媒が乾いた後のカテーテルの外側に付着しているコーティングは、そこに残されてもよく、あるいは、バルーンの折曲部の内側に置かれる活性物質部分だけが保持されるように別の過程で除去されてもよい。

【0021】

コーティングされた後に、バルーンが折り曲げられると、ステントが、バルーンカテーテルを覆って掛けられ、その上にしっかり押し付けられる。さらに必要な過程は、例えば酸化エチレンを用いる滅菌だけである。

【0022】

このように提示された作業サイクルは、きわめて簡単なものであり、ほとんどトラブルを受けることがなく、また、機械的、化学的、かつ物理的に影響を受けやすいコーティング材料であっても実施することができる。この方法を用いるコーティングは、折曲部の好ましくないゆるみ、あるいは相互貼り付きを引き起こさないことと、このようにして施された活性物質は、血流によって洗い流されないように堅固に付着しているが、バルーンが標的組織において膨脹すると大部分の活性物質は放出されることとが分かった。

【0023】

適切な薬剤は、どのような組織成分にも結合する、親油性であり、ほとんど水不溶性で

10

20

30

40

50

あり、かつ強活性である薬剤である。これらの薬剤は、水性緩衝溶液（pH 7）へのそれらのブタノールの構成比が 0.5 であり、好ましくは 1 であり、特に好ましくは 5 であるとき、あるいは、水性緩衝溶液（pH 7）へのそれらのオクタノールの構成比が 1 であり、好ましくは 10 であり、特に好ましくは > 50 であるとき、親油性であると称される。これに代えて、あるいはこれに加えて、薬剤は、百分率が > 10% で、好ましくは > 50% で、特に好ましくは > 80% で、細胞成分に可逆的にかつ/または不可逆的に結合することが望ましい。好ましいのは、細胞増殖過程あるいは炎症性過程を抑制する物質、または、パクリタキセルおよび他のタキサン類のような酸化防止剤、ラパマイシンおよび関連物質、タクロリスマスおよび関連物質、コルチコイド、性ホルモン（エストロゲン、エストラジオール、抗アンドロゲン）および関連物質、スタチン、エポチロン、プロブコール、プロスタサイクリン、血管形成の誘発物質などの物質である。

10

## 【0024】

これらの物質は、様々な医療品の表面に乾燥固体としてあるいは油として存在しているのが好ましい。好ましいのは、最小粒径であり（大抵は > 5  $\mu\text{m}$ 、好ましくは > 1  $\mu\text{m}$ 、特に好ましくは > 0.1  $\mu\text{m}$ ）、特に好ましいのは、大きい表面積のために、そして水への溶解度が一般に低くてマイクロカプセルとして作用しないにもかかわらず、すなわち自然にかつ迅速に溶解しないにもかかわらず、組織に接触したときに迅速に溶解する最も微細な無定形非晶質構造である。有効量が、最小粒子あるいは無定形粒子の形態で存在していることだけで充分であり、より大きい粒子は、組織の中における活性物質の濃度にほとんど寄与しないが、どのような障害も引き起こさない。投与量は、所望の効果と用いられた薬剤の効能とによって決まる。それは 5  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  までであり、この値は上限を構成するものではない。より少ない投与量を取り扱うことはいっそう容易である。

20

## 【0025】

カテーテル、針、あるいはワイヤの表面への良好な付着および組織による改善された吸収は、わずかに水溶性の基質物質の中にわずかな水溶性の強親油性活性物質を埋め込むことによって達成される。適切な基質物質は、医療における様々な診断用処置のために生体内で用いられる造影剤および色素、糖および糖アルコールのような関連物質、低分子量ポリエチレングリコール、例えばベンゾアート、サリチル酸の塩および他の誘導体のような生体適合性の有機塩および無機塩などの低分子量（分子量が < 5000 D であり、好ましくは < 2000 D である）の親水性物質である。造影剤の例は、ヨード化された X 線造影剤および常磁性キレートであり、色素の例は、インドシアニングリーン、フルオレセイン、およびメチレンブルーである。補助薬は、製品の貯蔵寿命を改善し、特定の付加的薬理効果をもたらす、あるいは品質管理の役に立つ。

30

## 【0026】

本発明における別の実施形態では、薬理的活性物質は、粒子に吸収されるか、あるいは低分子量基質を有する適切な医療品の表面に塗布される。適切な粒子は前と同じように、超音波検査法のためのフェライトや様々な造影剤のような、生体適合性であるとして知られている診断薬である。

## 【0027】

任意の種類補助薬を、活性成分よりも少ない投与量かあるいは多い投与量で用いることができる。

40

## 【0028】

医療品は、先に言及した薬剤および補助薬の溶液、懸濁液、あるいはエマルジョンを用いてコーティングされる。溶液、懸濁液、あるいはエマルジョンのための適切な媒質は、例えば、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、グリセリン、水、あるいはこれらの混合物である。溶媒の選択は、活性物質および補助薬の溶解度、コーティングされる表面の濡れ性、コーティングおよび蒸発後に残っている粒子の構造の効果、表面へのこれらの付着性、およびきわめて短い接触時間における組織への活性物質の移送度に基づいて行われる。

## 【0029】

50

コーティングは、浸漬、散布、容積計量器による塗布、あるいは様々な温度での噴霧、および場合によっては大気中での溶媒の蒸気飽和によって行われることができる。処置は、必要とされるような異なる溶媒および補助薬を用いて数回繰り返すことができる。

【0030】

折り曲げられたバルーンカテーテルのバルーンは、それらを活性物質が含まれる溶液の中に浸漬することによるか、あるいは他の処置によることで、カテーテルの機能性を損なうことなく、驚くほど均一で、再現可能で、投与量調整可能であるコーティングを与えることができる。バルーンが、不飽和活性物質溶液の中に繰り返し浸漬されると、あらかじめ塗布された活性物質は完全には剥がれず、その代わりに、バルーンの活性物質の含有量は再現可能に増大する。

10

【0031】

外面にゆるく付着したコーティング溶液からの過剰な溶液あるいは過剰な物質は、コーティングの効能を損なうことなく、簡単な方法で除去することができる。

【0032】

本発明によって設計されて製造された様々な型の医療装置は、組織に短時間、すなわち2秒から3秒、2分から3分、あるいは2時間から3時間接触する。いくつかの事例では、医療品のすぐ近傍にある組織を薬剤で処理すること、例えば傷害に対する反応としての過剰増殖を防止するかあるいは腫瘍増殖を減少させること、血管の新生を促進するかあるいは炎症性反応を減少させることが望ましい。これらすべての事例では、先に説明した方法を用いて、驚くほど長い時間にわたって、高い局所的薬剤濃度を達成することができる。主な利点は、説明した製品および方法の利用についての並はずれた汎用性である。

20

【0033】

好ましい利用は、バルーンカテーテルでの拡張によって引き起こされた血管壁の過増殖を減少させることである。このことは、任意のステントが、これらのステントを薬剤でコーティングすることによって移植されるときに達成することができるが、ステントによって覆われた血管区域についてだけである。コーティングされたバルーンカテーテルによれば、また、治療が必要であるステントの前方および後方における任意の範囲が短い距離だけ治療され、これらのバルーンカテーテルによれば、ステントが別のステント移植を要することなく移植された部位、およびステントがまったく移植されないかあるいは移植できない血管を治療することができる。より長い時間にわたって薬剤を放出するステントと比較したときの利点は、インプラントの治癒状況が改善され、かつ、血栓症のおそれを減らして過増殖の良好な同時抑制が改善されることである。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0034】

本発明におけるいくつかの実施形態は、バルーンカテーテルのコーティング、血流の中でのコーティング剤の溶着、再狭窄の抑制、およびカテーテルの活性物質含有量を考慮する例に関して、以下に説明される。

【0035】

(例1)

拡張されたバルーンカテーテルを、酢酸エチル溶液の中におけるパクリタキセルでコーティングすること

40

ドイツ、オーベルプファーフエンホーフエン/ミュンヘンのBMT社(BMT, Oberpfauffenhofen/Munich, Germany)によって作られ、製品名がジョーカーライト(Joker Lite)であり、バルーン寸法が2.5mm x 20mmであるバルーンカテーテルは、最大限膨脹して、その全長が、酢酸エチル1ml当たり18.8mgのパクリタキセル、+1%薬剤用オリーブオイルの中に1分間浸漬され、その後、乾燥され、パクリタキセル含有量が39µgになる(エタノール、HPLCで抽出された後)。

【0036】

(例2)

50



折り曲げられたバルーンカテーテルを、酢酸エチル溶液の中におけるパクリタキセルでコーティングすること

ドイツ、オーベルプファーフェンホーフエン/ミュンヘンのBMT社(BMT, Oberpfafeffenhofen/Munich, Germany)によって作られ、製品名がジョーカーライト(Joker Lite)であり、バルーン寸法が2.5mm×20mmであるバルーンカテーテルは、その全長が、酢酸エチル1ml当たり18.8mgのパクリタキセル、+1%薬剤用オリーブオイルの中に1分間、折り曲げられた状態に浸漬され、その後、乾燥され、パクリタキセル含有量が69µgになる。

【0037】

(例3)

折り曲げられたバルーンカテーテルを、酢酸エチル溶液の中におけるパクリタキセルでコーティングすること

a) ドイツ、オーベルプファーフェンホーフエン/ミュンヘンのBMT社(BMT, Oberpfafeffenhofen/Munich, Germany)によって作られ、製品名がジョーカーライト(Joker Lite)であり、バルーン寸法が2.5mm×20mmであるバルーンカテーテルは、その全長が、酢酸エチル1ml当たり16.6mgのパクリタキセルの中に1分間、折り曲げられた状態に浸漬され、その後、4時間乾燥され、パクリタキセル含有量が54µgになる。

b) 同じ処置であるが、溶液A(=3.33mlの酢酸エチル+100.0mgのパクリタキセル)の中に5秒間、2回浸漬され、その後、それぞれの浸漬の後に1時間の乾燥時間があり、パクリタキセル含有量が126µgになる。

c) 同じ処置であるが、同じ溶液の中に5秒間、4回浸漬され、その後、それぞれの浸漬の後に1時間の乾燥時間があり、パクリタキセル含有量が158µgになる。

【0038】

(例4)

バルーンカテーテルを、アセトンの中におけるパクリタキセルでコーティングすること  
9.0mlのアセトンの中に350mgのパクリタキセルが溶解され、ドイツ、オーベルプファーフェンホーフエン/ミュンヘンのBMT社(BMT, Oberpfafeffenhofen/Munich, Germany)によって作られ、製品名がジョーカーライト(Joker Lite)であり、バルーン寸法が2.5mm×20mmであるバルーンカテーテルは、最大限膨脹して、その全長が、1分間浸漬されて取り出される。溶媒は室温で12時間乾燥される。その後、バルーンは膨脹して、普通はPTFEでコーティングされたツールを用いて折り曲げられる。場合によっては、バルーンの表面に適切な寸法のステントを圧着することができ、バルーンにおけるパクリタキセル含有量が29µgになる。

【0039】

(例5)

バルーンカテーテルを、アセトンの中におけるパクリタキセルでコーティングすること

a) BMT社によって作られ、製品名がアレグロ(Allegra)であり、バルーン寸法が2.5mm×20mmである折り曲げられたバルーンカテーテルは、0.15mlのエタノール+4.5µlのウルトラピスト300(ドイツ、ベルリンのSchering AG社によって作られたX線造影剤)+1.35mlのアセトン+0.8mgのスーダンレッド+30.0mgのパクリタキセルからなる混合物の中に浸漬される。

【0040】

カテーテルの折り曲げられたバルーン部分は、5回浸漬されるが、第1回目は1分間浸漬されてその後3時間乾燥され、次いで実質的にそれぞれ5秒間、4回浸漬されてその度に1時間乾燥され、その後カテーテルの表面にステントが圧着され、カテーテルが酸化エチレンを用いる通常の方法で滅菌された。

【0041】

パクリタキセル含有量は172ミクロンであり、活性物質の分解生成物はHPLCを用

10

20

30

40

50

いて何も測定されなかった。

b) 飽和された水性マンニト溶液が、ウルトラピスト300の代わりに用いられる。

c) 飽和された水性サリチル酸ナトリウム溶液 (pH 7.5) が、ウルトラピスト300の代わりに用いられる。

d) 5 mg のアセチルサリチル酸が、(5a) によって完全な溶液に添加される。

e) 5 mg のグリセリンが、(5a) によって完全な溶液に添加される。

【0042】

(例6)

血流の中への活性物質の溶着

BMT社によって作られ、製品名がアレグロ (Allegra) であり、バルーン寸法が 2.5 mm x 20 mm である 12 個のバルーンカテーテルが用いられた。6 個のグループのカテーテルにおける折り曲げられたバルーン部分は、(0.15 ml のエタノール + 4.5 μl のウルトラピスト300 + 1.35 ml のアセトン + 0.8 mg のスーダンレッド + 30.0 mg のパクリタキセル) の中に 5 回、あるいは (1.5 ml の酢酸エチル + 0.8 mg のスーダンレッド + 31.0 mg のパクリタキセル) の中に 5 回、浸漬されたが、その第 1 回目は、それぞれ 1 分間の浸漬で 3 時間の乾燥であり、その後の 4 回は、それぞれ 1 時間の間隔を置いた 5 秒間の浸漬である。次いで、それぞれのグループにおける折り曲げられた 3 個のバルーンは、パクリタキセルの含有量を測定するために、50 ml の人の血液において 37 °C で 5 分間、おだやかに動かされて除去された。血液中でカテーテルを動かすと、血液中で動かされなかった 3 個の対照カテーテルに比べて、平均値 (コーティング法について n = 3) が減少する。

アセトン: 12%

酢酸エチル: 10%

【0043】

(例7)

豚の冠状動脈の中での血管形成およびステント移植の後における再狭窄抑制の試験

BMT社によって作られ、寸法が 3.5 mm x 20 mm あるいは 3.0 mm x 20 mm であるジョーカーライト型の折り曲げられたバルーンカテーテルは、

溶液 A) 3.33 ml の酢酸エチル (EA) + 100.0 mg のパクリタキセル  
の中にあるいは、

溶液 B) 0.45 ml のエタノール + 100 μl のウルトラピスト370 + 4.5 ml のアセトン (ac) + 150.0 mg のパクリタキセル

の中に 1 分間浸漬され、次いで室温で一晩にわたって乾燥された。翌日に、あと一回 (低投与量 = L のとき) あるいはあと 4 回 (高投与量 = H のとき) の浸漬処理が、1 時間の間隔を置いてちょうど 5 秒間、それぞれ行われた。

【0044】

溶液 (B) の中への 2 回浸漬の後における活性物質の含有量は、平均で 250 μg であり、溶液 (B) の中への 5 回浸漬の後における活性物質の含有量は、500 μg であり、溶液 (A) の中への 5 回浸漬の後における活性物質の含有量は、400 μg であった。

【0045】

全部で 22 頭の豚の前方左冠状動脈あるいは側方左冠状動脈の中へステントを移植するために、パクリタキセルでコーティングされたカテーテルかあるいはコーティングされていないカテーテルが使われ、組織の過形成による再狭窄を刺激するために、血管がわずかに拡張された。これらの動物は、5 週間後に再び血管造影されたが、血管造影図に示された血管収縮が、自動コンピュータプログラムを用いて測定された。

【表 1】

グループ	狭窄 (%)
非コーティング	50.49
AcL	20.22
EAH	36.01
AcH	0.86
P	.004

## 【0046】

10

コーティングされていないカテーテルおよびコーティングされたカテーテルによる、ステント移植の5週間後の定量的冠状動脈血管造影法。狭窄とは、ステント移植直後の内腔直径に対する、ステントの範囲における内腔直径の減少を百分率で表わしたものである。処理の効果の平均値および統計的有意性。

## 【0047】

(例8)

血管拡張およびステント移植の後におけるカテーテルの活性物質含有量

ステントの移植および動物からの除去の後に、長さがほぼ3cmの例8から一片のバルーンが、バルーンカテーテルとは切り離されて、1.5mlのエタノールの中に置かれた。パクリタキセル含有量がHPLCを用いて測定された。入手可能なすべてのコーティングされたバルーンおよび選択された非コーティングのバルーンが試験された。

20

冠状動脈

3.0 x 2.0 mm、コーティング

高Ac 38 ± 4 μg (n = 4)

低Ac 22 ± 5 μg (n = 2)

高EEE 41 μg (n = 1)

3.5 x 2.0 mm、コーティング

高Ac 37 ± 10 μg (n = 8)

低Ac 26 ± 6 μg (n = 8)

高EEE 53 ± 9 μg (n = 9)

非コーティング(大きさおよび血管区域とは無関係) 0.9 ± 1.0 μg (n = 7)

30

## 【0048】

それは、バルーンが膨張する前に最大で投与量の10%が失われ、投与量の約10%がバルーンの表面に残る例6から得られる。

## 【0049】

(例9)

アセトンにプロブコールが1ml当たり100mgの濃度で添加され、この溶液が、前記の例において説明されたバルーンカテーテルをコーティングするために用いられる。

## 【0050】

(例10)

ラパマイシンが、ジエチルエーテルの中に10mg/mlの濃度で溶解される。カテーテルのバルーン区域が、先の例において説明されたようにコーティングされる。コーティング溶液から取り出した後に、バルーンは水平位置に置かれ、引き続いてそれらの長手軸の周りに回転される。

40

## 【0051】

(例11)

エポチロンBが、酢酸エチルに2mg/mlの濃度で添加され、この溶液が、前記の例において説明されたバルーンカテーテルをコーティングするために用いられる。

## 【0052】

医療装置10の1つの構造体を示している本発明の実施形態の模式図が、以下の図面に

50

示されている。装置 10 は、カテーテル 22 およびバルーン 14 を有するバルーンカテーテル 12 と、少なくとも病変した組織部位あるいは器官部分の範囲における狭窄を切り開くためのバルーン 14 から突出している装置 24 とから構成されている。示された実施形態によれば、狭窄を切り開くための装置 24 は、格子状構造体を形成する 6 個のワイヤ状装置 16 からなっている。格子状構造体の長手軸は、バルーン 14 の長手軸に対して軸平行である。格子状構造体は、第 1 の連結要素 18 および第 2 の連結要素 20 によってその端部に保持されている。連結要素 18、20 は、ワイヤ状装置 16 を保持するだけでなく、格子状構造体をカテーテル 22 に固定するためにも使われる。1 個あるいは数個のワイヤ状装置 16 を備えた他の実施形態も考えられる。

【0053】

10

狭窄を切り開くための装置は、少なくとも 1 つのブレード状装置、またはバルーンから突出するかあるいはバルーンの表面に位置する少なくとも 1 つの突出部（図示せず）からなっているもよい。

【0054】

ブレード状装置 16 を作るために適した材料は、ステンレス鋼のような生体適合性の金属、合金、プラスチック、あるいはこれらを組み合わせたものである。特に、ニチノールのような形状記憶合金を使うことができる。

【図面の簡単な説明】

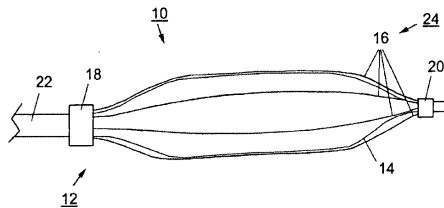
【0055】

【図 1】医療装置の 1 つの構造体を示す、本発明の実施形態の模式図である。

20

【図 1】

Figur:



---

フロントページの続き

- (72)発明者 シュベック, ウルリヒ  
ドイツ国、1 3 4 6 5 ・ベルリン、フュルステンダム・2 0
- (72)発明者 シエラー, ブルーノ  
ドイツ国、6 6 1 1 1 ・サルブリュッケン、ナウビーザー-シュトラッセ・3 9
- (72)発明者 ショイラー, ハートムット・ペー  
ドイツ国、8 2 0 3 1 ・グリュンバルト、ガブリエル-フォン-サイドル-シュトラッセ・4 7 ・  
ペー

審査官 内藤 真徳

- (56)参考文献 米国特許第0 5 7 9 2 1 5 8 ( U S , A )  
特表平0 5 - 5 0 5 1 3 2 ( J P , A )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
A61M 25/00