

(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2021-533189

(P2021-533189A)

(43) 公表日 令和3年12月2日(2021.12.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7024 (2006.01)	A 6 1 K 31/7024	4 C 0 7 6
A 6 1 M 25/10 (2013.01)	A 6 1 M 25/10 5 2 0	4 C 0 8 5
A 6 1 B 17/12 (2006.01)	A 6 1 B 17/12	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	4 C 1 6 0
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	4 C 2 6 7
審査請求 有 予備審査請求 未請求		(全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2021-529224 (P2021-529224)
 (86) (22) 出願日 平成31年3月26日 (2019. 3. 26)
 (85) 翻訳文提出日 令和3年3月30日 (2021. 3. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/024142
 (87) 国際公開番号 WO2020/027882
 (87) 国際公開日 令和2年2月6日 (2020. 2. 6)
 (31) 優先権主張番号 62/714, 346
 (32) 優先日 平成30年8月3日 (2018. 8. 3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 521049241
 ネクテロ・メディカル・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国・アリゾナ・85210・メサ・サウス・アルマ・スクール・ロード・2345・スイート・106・テルライド・メディカル・パートナーズ内
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 精製ペンタガロイルグルコース及び送達用デバイス

(57) 【要約】

本明細書において、ジメチルエーテルで洗浄する工程によって、高純度のペンタガロイルグルコース(PGG)、その類似体若しくは誘導体を少なくとも99.9%の純度で製造する方法を開示する。PGGIは、PGGを溶解するための加水分解剤及び生理食塩水を含むキットで提供されてもよい。また本明細書において、血管への治療用溶液の送達のためのデバイスも開示する。デバイスは、上流バルーン及び下流バルーンを有するカテーテルであってもよい。上流バルーンは、拡張されてカテーテルを固定し、順行性の血流を閉塞してもよい。下流バルーンは、拡張されて逆行性の血流を閉塞して、血管内に密閉された体積を作り出してもよい。下流バルーンは、治療用膨張溶液を密封された体積又はその一部に送達するように構成された細孔を有していてもよい。下流バルーンは、下流バルーンの内側に配置されたバルーンの拡張によって拡張され得る。

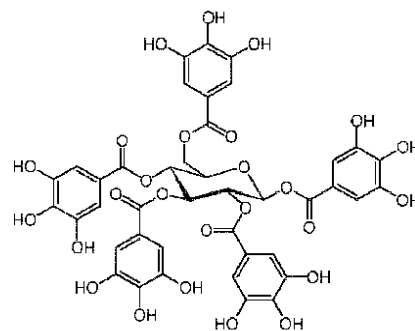


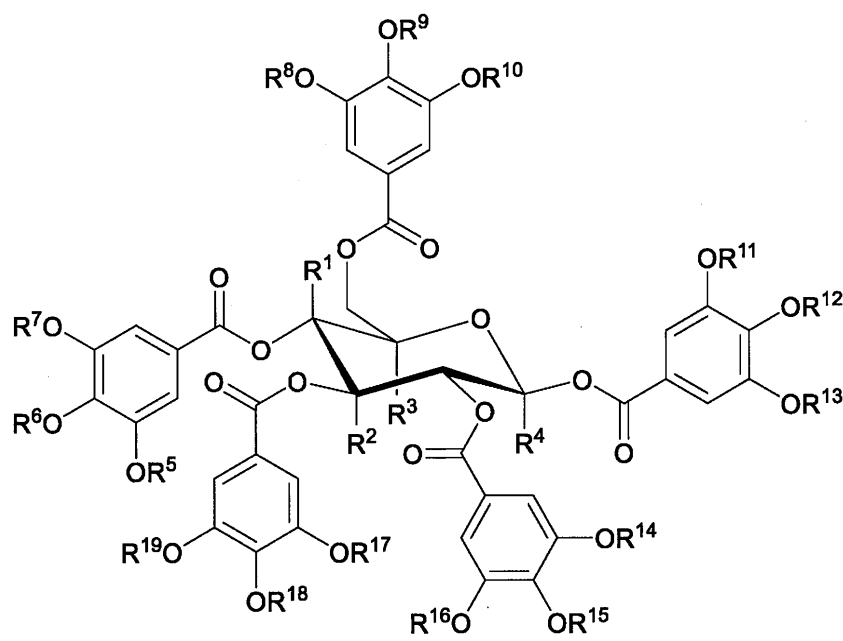
FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



(I)

10

20

の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む組成物であって

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素又は R^A であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、水素又は R^B であり；

それぞれの R^A は、独立して、 $-OR^X$ 、 $-N(R^Y)_2$ 、ハロ、シアノ、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、 $-OC(=X)R^Z$ 、 $-OC(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-OC(=X)OR^X$ 、 $-NR^Y C(=X)R^Z$ 、 $-NR^Y C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-NR^Y C(=X)OR^X$ 、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

30

それぞれの R^B は、独立して、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択されるか、或いは2個の隣接する R^B 基は、それらが結合する原子と一緒に、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル、置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール環又は置換 $5-10$ 員ヘテロアリール環を形成し；

40

それぞれの X は、独立して、酸素(O)又は硫黄(S)であり；

それぞれの R^X 及び R^Y は、独立して、水素、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

それぞれの R^Z は、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-$

50

10員ヘテロアリアル、無置換3~10員ヘテロシクリル及び置換3~10員ヘテロシクリルからなる群から選択される]、

前記組成物が、没食子酸又は没食子酸メチルを実質的に含まない、組成物。

【請求項2】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが R^A である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも2つが R^A である、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

それぞれの R^A が、独立して、 $-OR^X$ 、 $-N(R^Y)_2$ 、ハロ、シアノ、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、 $-OC(=X)R^Z$ 、 $-OC(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-OC(=X)OR^X$ 、 $-NR^Y C(=X)R^Z$ 、 $-NR^Y C(=X)N(R^Y)_2$ 及び $-NR^Y C(=X)OR^X$ からなる群から選択される、請求項1~3のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項5】

それぞれの R^A が、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリアル、置換 C_{6} 又は 10 アリアル、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換5~10員ヘテロアリアル、置換5~10員ヘテロアリアル、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換3~10員ヘテロシクリル及び置換3~10員ヘテロシクリルからなる群から選択される、請求項1~3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

それぞれの R^A が、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリアル、無置換 C_{7-12} アラルキル、無置換5~10員ヘテロアリアル、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル及び無置換3~10員ヘテロシクリルからなる群から選択される、請求項1~3のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項7】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 がそれぞれ水素である、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} がそれぞれ水素である、請求項1~7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} の少なくとも1つが R^B である、請求項1~7のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項10】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} の少なくとも2つが R^B である、請求項1~7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} の少なくとも3つが R^B である、請求項1~7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

それぞれの R^B が、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリアル、置換 C_{6} 又は 10 アリアル、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換5~10員ヘテロアリアル、置換5~10員ヘテロアリアル、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換3~10員ヘテロシクリル及び置換3~10員ヘテロシクリルからなる群から選択される、請求項1~11のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項13】

それぞれの R^B が、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリアル、無置換 C_{7-12} アラルキル、無置換5~10員ヘテロアリアル、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル及び無置換3~10員ヘテロシクリルからなる群から選択される、請求項1~11のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項14】

2個の隣接するR^B基が、それらが結合する原子と一緒に、無置換3~10員ヘテロシクリル、置換3~10員ヘテロシクリル、無置換5~10員ヘテロアリアル環又は置換5~10員ヘテロアリアル環を形成する、請求項1~11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

実質的に含まないとは、約0.5%未満の没食子酸のことである、請求項1~14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項16】

実質的に含まないとは、約0.5%未満の没食子酸メチルのことである、請求項1~14のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項17】

1,2,3,4,6-ペンタガロイルグルコース(PGG)又はその類似体若しくは誘導体を精製する方法であって、PGGを溶媒で洗浄して、実質的に全ての没食子酸又は没食子酸メチルを除去する工程を含む方法。

【請求項18】

前記溶媒がジエチルエーテルである、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記溶媒が、メタノール、トルエン、イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、メチルtert-ブチルエーテル、2-ブタノン及び酢酸エチルからなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

20

【請求項20】

実質的に全てが、約0.2%未満の没食子酸又は没食子酸メチルである、請求項17に記載の方法。

【請求項21】

洗浄する工程が、99.9%以上の1,2,3,4,6-ペンタガロイルグルコース(PGG)又はその類似体若しくは誘導体の純度をもたらす、請求項17に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

30

血管系の劣化の最も一般的な結果の1つは動脈瘤である。定義によれば、「動脈瘤」という用語は、簡単には、血管の壁での異常な拡大又は肥大化である。動脈瘤は、最終的に致命的な破裂をもたらす場合がある動脈構造の破壊及びその後の血管の拡張によって特徴付けられる変性疾患である。動脈瘤についてのいくつかの一般的な場所としては、腹部大動脈(腹部大動脈瘤、AAA)、胸部大動脈及び脳動脈が挙げられる。加えて、下肢の末梢動脈瘤、即ち、腸骨、膝窩及び大腿部の動脈は、この血管病変の一般的な場所である。このような末梢動脈瘤の発生は、末梢動脈瘤患者の30~60%がAAAも有していると推定されているので、他の場所における動脈瘤の存在に強く関連すると思われる。

【0002】

40

動脈瘤は、大出血、脳卒中若しくは出血性ショックをもたらす得、推定で80%の症例において致命的であり得る、破裂又は解離の可能性があるので壊滅的であり得る。動脈瘤は、アテローム性動脈硬化症、動脈成分の欠陥、遺伝的感受性及び高血圧等を含む多くのクラスの変性疾患並びに病状のいずれかによって引き起こされ得、何年もの期間にわたって静かに成長し得る。動脈瘤の特徴としては、エラスチン、コラーゲン等の血管構造タンパク質の酵素分解、炎症性浸潤、石灰化及び血管構造の最終的な全体的な破壊が挙げられる。動脈瘤の大動脈中のエラスチン含量は、健康な損傷を受けていない大動脈のエラスチン含量よりも非常に低減され得る(例えば、70%少ない)。

【0003】

動脈瘤は、何年もの期間にわたって成長し、健康に対する大きなリスクをもたらす。動脈瘤は、80%を超える症例において致命的であり得る、大出血、脳卒中及び出血性シヨッ

50

クを引き起こす解離又は破裂の可能性を有する。AAAは、特に高齢者にとって深刻な健康上の懸念であり、50歳を超える患者に対する死因のトップ10に入っている。腹部大動脈瘤の推定発現率は、年間100,000人に約50人である。AAAだけでも米国において毎年およそ50,000件の手術が行われている。小児において、AAAは、鈍的腹部損傷から、又は大動脈等の主幹動脈の壁における弾性線維の形成の欠陥であるマルファン症候群から生じ得る。

【0004】

診断された動脈瘤に対する現在の処置の方法は、侵襲的な外科的技法に限られている。小さな動脈瘤の初期診断後、最も一般的な医学的アプローチは、動脈瘤の発達を追跡することであり、所定のサイズ(例えば、約5cmの直径)に達した後、外科的処置が適用される。現在の外科的処置は、血管内ステント移植修復、又は任意選択で血管移植による病変血管の完全な置き換えのいずれかに限られている。このような外科的処置は、命を救い、かつ動脈瘤を患った人についてのクオリティオブライフを改善することができるが、可能性がある外科手術後の合併症(例えば、神経損傷、出血又は脳卒中等)及びデバイス関連の合併症(例えば、血栓症、漏出又は不具合等)に起因する、外科手術自体の危険性を超える危険性が依然として患者に存在する。また、動脈瘤の場所に応じて、侵襲的な外科的手順の危険性は、例えば、脳の深部の動脈瘤の場合において、可能性がある手順の利益を上回る場合があり、病人を処置の選択肢が非常に低いままにする。また、外科的処置は、矯正手術後に動脈瘤が進行すると血管移植が緩んで外れ得るので、常に永続的な解決手段を提供できない場合がある。一部の患者について、動脈瘤の特定の性質又は患者の状態は、患者を移植片修復に対して不適にする。

10

20

【0005】

動脈瘤は、構造タンパク質の酵素分解が特徴である唯一の状態ではない。構造タンパク質の分解が重要な役割を果たすと思われる他の状態としては、マルファン症候群、大動脈弁上狭窄が挙げられる。これらの病人にとって、このような状態は、少なくともクオリティオブライフの低下、及び多くの場合早死に至る。

【0006】

フェノール化合物は、種々の適用における使用について認識されている物質の多様な群である。例えば、これらは多くの植物中に天然に存在し、多くの場合ヒトの食事の成分である。フェノール化合物は、例えば局所皮膚適用及び栄養補助食品において、フリーラジカルの捕捉剤及び中和剤としての有効性について深く調べられている。フェノール化合物はまた、ある炎症性状態において見出される細胞膜の架橋を防ぐと考えられており、フリーラジカル及び他の酸化種をそれらが調節すること起因して、特定の遺伝子の発現に影響を与えると考えられている(例えば、Perriconeに対する米国特許第6,437,004号を参照のこと)。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許第6,437,004号

【特許文献2】国際公開第87/05297号

【非特許文献】

40

【0008】

【非特許文献1】Remington's The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins(2005年)

【非特許文献2】Gilmanら(編)(1990年); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Pres

【非特許文献3】Modern Pharmaceutics、第4版、第9章及び第10章(Banker & Rhodes編、2002年)

【非特許文献4】Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets(1989年)

【非特許文献5】Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms、第8版(2004年)

50

【非特許文献6】Powellら、Compendium of Excipients for Parenteral Formulations、PDA J Pharm Sci and Tech、1998年、52巻、238～311頁

【非特許文献7】Nemaら、Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions、PDA J Pharm Sci and Tech、2011年、65巻、287～332頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

当技術分野において必要とされているのは、動脈瘤等の変性状態による影響を受ける器官及び組織の安定化のための処置プロトコール及び組成物である。特に、フェノール化合物を利用する処置プロトコールは、このような状態の成長及び/又は発達を和らげるために、構造の構築の安定化のための安全で侵襲性が少ない経路を提供することができる。

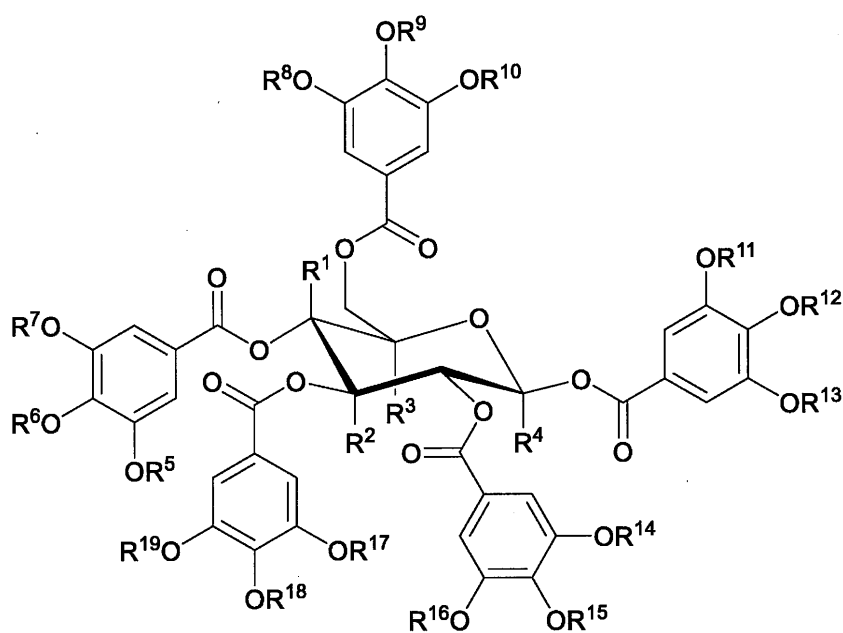
【課題を解決するための手段】

【0010】

いくつかの実施形態は、以下の式：

【0011】

【化1】



【0012】

の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む組成物であって[式中、 $R^1 \sim R^{19}$ は、本明細書に記載の意味のいずれかを有する]、組成物が、没食子酸又は没食子酸メチルを実質的に含まない、組成物を提供する。いくつかの実施形態において、実質的に含まないとは、約0.5%未満の没食子酸のことである。いくつかの実施形態において、実質的に含まないとは、約0.5%未満の没食子酸メチルのことである。

【0013】

いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素又は R^A であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、水素又は R^B であり；

それぞれの R^A は、独立して、 $-OR^X$ 、 $-N(R^Y)_2$ 、ハロ、シアノ、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、 $-OC(=X)R^Z$ 、 $-OC(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-OC(=X)OR^X$ 、 $-NR^Y C(=X)R^Z$ 、 $-NR^Y C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-NR^Y C(=X)OR^X$ 、無置換 $C_{1 \sim 12}$ アルコキシ、置換 $C_{1 \sim 12}$ アルコキシ、無置換 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、

置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択され;

それぞれの R^B は、独立して、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択されるか、或いは2個の隣接する R^B 基は、それらが結合する原子と一緒に、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル、置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール環又は置換 $5-10$ 員ヘテロアリール環を形成し;

それぞれの X は、独立して、酸素(O)又は硫黄(S)であり;

それぞれの R^X 及び R^Y は、独立して、水素、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択され;

それぞれの R^Z は、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択される。

【0014】

いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは R^A である。いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも2つは R^A である。いくつかの実施形態において、それぞれの R^A は、独立して、 $-OR^X$ 、 $-N(R^Y)_2$ 、ハロ、シアノ、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、 $-OC(=X)R^Z$ 、 $-OC(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-OC(=X)OR^X$ 、 $-NR^Y C(=X)R^Z$ 、 $-NR^Y C(=X)N(R^Y)_2$ 及び $-NR^Y C(=X)OR^X$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、

それぞれの R^A は、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択される。

いくつかの実施形態において、それぞれの R^A は、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル及び無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ水素である。いくつかの実施形態において、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} はそれぞれ水素である。いくつかの実施形態において、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} の少なくとも1つは R^B である。いくつかの実施形態において、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} の少なくとも2つは R^B である。いくつかの実施形態において、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} の少なくとも3つは R^B である。いくつかの実施形態において、それぞれの R^B は、独立して、

無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、それぞれの R^B は、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、

それぞれの R^B は、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、

それぞれの R^B は、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、

それぞれの R^B は、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_6 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、

10

20

30

40

50

3~12ヘテロアラキル及び無置換3~10員ヘテロシクリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、2個の隣接するR^B基は、それらが結合する原子と一緒に、無置換3~10員ヘテロシクリル、置換3~10員ヘテロシクリル、無置換5~10員ヘテロアリアル環又は置換5~10員ヘテロアリアル環を形成する。

【0015】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、経口、脂肪内、動脈内、関節内、頭蓋内、皮内、病巣内、筋肉内、鼻腔内、眼内、心膜内、腹腔内、胸膜腔内、前立腺内、直腸内、髄腔内、気管内、腫瘍内、臍帯内、腔内、静脈内、小胞内、硝子体内、リポソーム的、局部、粘膜的、非経口、直腸、結膜下、皮下、舌下、局所、経頬、経皮、経膈、クリーム剤で、脂質組成物で、カテーテルを介して、洗浄を介して、持続注入を介して、注入を介して、吸入を介して、注射を介して、局部送達を介して、又は局部的灌流を介しての投与のために配合物化される。医薬組成物は、経口、局所、静脈内又は硝子体内投与のために配合物化されてもよい。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、単位用量として配合物化される。

10

【0016】

また別の態様において、本開示は、それを必要とする患者における疾患若しくは障害を処置及び/又は予防する方法であって、疾患若しくは障害を処置及び/又は予防するのに十分な量で、本明細書に記載の組成物を患者に投与する工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、動脈瘤を処置する方法を提供する。

【0017】

いくつかの実施形態は、式(1)の化合物を精製する方法であって、混合物を溶媒で洗浄して、実質的に全ての没食子酸又は没食子酸メチルを除去する工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、溶媒はジエチルエーテルである。いくつかの実施形態において、溶媒は、メタノール、トルエン、イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、メチルtert-ブチルエーテル、2-ブタノン及び酢酸エチルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、洗浄する工程は、99.10%、99.20%、99.30%、99.40%、99.50%、99.60%、99.70%、99.80%、99.90%、99.91%、99.92%、99.93%、99.4%、99.95%、99.96%、99.97%、99.98%又は99.99%以上のその式(1)の化合物の純度をもたらす。

20

【0018】

いくつかの実施形態は、動脈瘤を処置するためのキットであって、99%以上の純度を有する式(1)の化合物及び加水分解剤を含むキットを提供する。いくつかの実施形態において、加水分解剤はエタノールである。いくつかの実施形態において、加水分解剤はジメチルスルホキシド(DMSO)である。いくつかの実施形態において、加水分解剤は造影剤である。いくつかの実施形態において、キットは生理食塩水を更に含む。

30

【0019】

いくつかの実施形態は、動脈瘤を処置するためのデバイスであって、シャフト、シャフトの第1の端部に取り付けられた第1のバルーン、及びシャフトの第2の端部に取り付けられた第2のバルーンを含み、第2のバルーンが、治療剤を動脈瘤に送達するために複数の細孔を含む、デバイスを提供する。いくつかの実施形態において、第1のバルーンは、デバイスを固定するため及び下流の血流を止めるためにシャフトの遠位端部の近くに位置し、第2のバルーンは、シャフトの近位端部の近くに位置する。第2のバルーンは、逆行性の血流を止めるため及び/又は動脈瘤囊について血液を追い出すために構成されてもよく、これは、動脈瘤への薬物の送達の有効性を改善し得る。いくつかの実施形態において、第2のバルーンは、デバイスを固定するため及び下流の血流を止めるためにシャフトの遠位端部の近くに位置し、第1のバルーンは、逆行性の血流を止めるためにシャフトの近位端部の近くに位置する。いくつかの実施形態において、デバイスは、第2のバルーンを拡張するための第2のバルーン内に位置する第3のバルーンを更に含み、第3のバルーンは食塩水により拡張可能である。

40

【0020】

いくつかの実施形態は、動脈瘤を処置するための方法であって、第1のバルーンを動脈

50

瘤の上流に置く工程、第2のバルーンを動脈瘤に隣接して置く工程、第1のバルーンを膨張させて下流の血流を閉塞する工程、第2のバルーンを拡張して、逆行性の血流を閉塞する及び/又は動脈瘤嚢から血液を追い出す工程、並びに治療剤を第2のバルーン中の細孔を通して動脈瘤に送達する工程を含む方法を提供する。

【0021】

いくつかの実施形態は、1,2,3,4,6-ペンタガロイルグルコース(PGG)又はその類似体若しくは誘導体を精製する方法であって、PGGを溶媒で洗浄して、実質的に全ての没食子酸又は没食子酸メチルを除去する工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、溶媒は、ジエチルエーテル、トルエン、イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、メチルtert-ブチルエーテル、2-ブタノン及び/若しくは酢酸エチルであってもよく、又はこれらを含んでいてもよい。実質的に全ての没食子酸又は没食子酸メチルを除去する工程は、約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%若しくは0.5%未満の没食子酸又は没食子酸メチルをもたらし得る。洗浄する工程は、99.9%以上の1,2,3,4,6-ペンタガロイルグルコース(PGG)又はその類似体若しくは誘導体の純度をもたらし得る。

10

【0022】

いくつかの実施形態は、動脈瘤を処置するためのキットを提供する。キットは、99%以上の純度を有するPGG及び加水分解剤を含む。加水分解剤は、エタノール、ジメチルスルホキシド(DMSO)及び/若しくは造影剤であってもよく、又はこれらを含んでいてもよい。キットは生理食塩水を含んでいてもよい。

20

【0023】

いくつかの実施形態は、動脈瘤を処置するためのデバイスを提供する。デバイスは、シャフト、シャフトの第1の端部に取り付けられた第1のバルーン、及びシャフトの第2の端部に取り付けられた第2のバルーンを有する。第2のバルーンは、治療剤を動脈瘤に送達するために複数の細孔を含む。いくつかの実施形態において、第1のバルーンは、デバイスを固定するため及び下流の血流を止めるためにシャフトの遠位端部の近くに位置してもよく、第2のバルーンは、逆行性の血流を止めるためにシャフトの近位端部の近くに位置してもよい。いくつかの実施形態において、第2のバルーンは、デバイスを固定するため及び下流の血流を止めるためにシャフトの遠位端部の近くに位置してもよく、第1のバルーンは、逆行性の血流を止めるためにシャフトの近位端部の近くに位置してもよい。デバイスは、第2のバルーンを拡張するための第2のバルーン内に位置する第3のバルーンを含んでいてもよい。第3のバルーンは、食塩水により拡張可能であり得る。

30

【0024】

いくつかの実施形態は、動脈瘤を処置するためのカテーテルを提供する。カテーテルは、血管に導入されるように構成された細長いボディを有する。細長いボディは、近位端部、遠位端部、及びそれを通して伸長するルーメンを有するメインシャフトを有する。カテーテルは、細長いボディの遠位端部に連結され、第1の膨張ルーメンと流体連通している内部体積を有する第1の膨張可能なバルーンを有する。カテーテルは、第1の膨張可能なバルーンに近接した細長いボディに連結され、第2の膨張ルーメンと流体連通している内部体積を有する第2の膨張可能なバルーンを有する。第2の膨張可能なバルーンは、細長いボディを円周方向に取り囲む。第2の膨張可能なバルーンは、血管の血管内環境と流体連通している第2の膨張可能なバルーンの内部体積に設置されるように構成された第2の膨張可能なバルーンの表面に配置された複数の細孔を有する。

40

【0025】

いくつかの実施形態において、メインシャフトは、第2の膨張可能なバルーンを通して伸長してもよい。メインシャフトの遠位端部は、細長いボディの遠位端部を形成してもよい。第1の膨張ルーメン及び第2の膨張ルーメンは、メインシャフト内で形成されてもよい。細長いボディは、それを通して伸長するルーメンを有する第2のシャフトを含んでいてもよい。第2のシャフトは、メインシャフトのルーメン内に配置されてもよい。第1の膨張可能なバルーンは、第2のシャフトの遠位端部に連結されてもよく、第2の膨張可能なバルーンは、メインシャフトの遠位端部に連結されてもよい。メインシャフトのルーメンは、

50

第2の膨張ルーメンであってもよい。第2のシャフトのルーメンは、第1の膨張ルーメンであってもよい。細長いボディは、第2の膨張可能なバルーンの内部体積を通して伸長してもよい。第2の膨張可能なバルーンは、一般に、細長いボディを取り囲む環状の内部体積を形成するドーナツ形であってもよい。細長いボディは、第1の膨張可能なバルーンの近位端部及び第2の膨張可能なバルーンの遠位端部の間に位置する中間シャフト区域を有していてもよい。中間シャフト区域は、メインシャフト及び/又は第2のシャフトを含んでいてもよい。第1の膨張可能なバルーン及び第2の膨張可能なバルーンの間分離距離は、固定されていてもよく、又は調節可能であってもよい。カテーテルは、第1の膨張可能なバルーン及び第2の膨張可能なバルーン間の血管内環境の体積と流体連通するように設置されるように構成されたルーメンを有していてもよい。

10

【0026】

細孔は、第2の膨張可能なバルーンの中央部に配置されてもよい。細孔は、第2の膨張可能なバルーンの遠位部に配置されてもよい。細孔は、第2の膨張可能なバルーンの近位部に配置されなくてもよい。細孔は、膨張した構成において、バルーンの最大拡張直径の近位にある第2の膨張可能なバルーンの任意の部分に配置されなくてもよい。第2の膨張可能なバルーンの最大拡張直径は、第1の膨張可能なバルーンの最大拡張直径よりも大きくてもよい。拡張された第2の膨張可能なバルーンの長さは、拡張された第1の膨張可能なバルーンの長さよりも長くてもよい。

【0027】

カテーテルは、第2の膨張可能なバルーンの内部体積内に配置された第3の膨張可能なバルーンを含んでいてもよい。第3の膨張可能なバルーンは、第3の膨張ルーメンと流体連通している内部体積を有していてもよい。第3の膨張可能なバルーンの拡張は、第2の膨張可能なバルーンが少なくとも部分的に拡張するように構成されてもよい。第3の膨張可能なバルーンの拡張は、第2の膨張可能なバルーンの内部体積内に配置された膨張流体の少なくとも部分的な体積の細孔を通した血管内環境への排出を容易にするように構成されてもよい。

20

【0028】

いくつかの実施形態は、患者の血管における動脈瘤を処置するための方法を提供する。方法は、第1のバルーンを動脈瘤の上流に置く工程、第2のバルーンを動脈瘤に隣接して置く工程、第1のバルーンを膨張させて下流の血流を閉塞する工程、第2のバルーンを拡張して、逆行性の血流を閉塞する工程、及び治療剤を第2のバルーン中の細孔を通して動脈瘤に送達する工程を含む。いくつかの実施形態において、第2のバルーンを拡張する工程は、膨張流体を第2のバルーンの内部体積に導入する工程を含む。治療剤を送達する工程は、治療剤を含む溶液を第2のバルーンの内部体積に導入して、第2のバルーンを拡張する、及び/又は第2のバルーンの拡張状態を維持する工程を含んでいてもよい。第1のバルーンを膨張させる工程及び第2のバルーンを拡張する工程は、第1のバルーン及び第2のバルーン間の血管内に密閉された体積を作り出してもよい。治療剤を送達する工程は、治療剤を密閉された体積に導入する工程を含んでいてもよい。治療剤は、密閉された体積が確立される間、密閉された体積の外側の血管に送達されなくてもよい。

30

【0029】

第1のバルーンを膨張させる工程は、第1のバルーン及び第2のバルーンを血管内に固定してもよい。第2のバルーンを動脈瘤に隣接して置く工程は、動脈瘤を横断して第2のバルーンを置く工程を含んでいてもよく、第2のバルーンを拡張する工程は、第2のバルーン及び動脈瘤の間に密閉された空間を作り出してもよい。第2のバルーンを動脈瘤に隣接して置く工程は、動脈瘤の下流端に沿って第2のバルーンを置く工程を含んでいてもよく、第2のバルーンを拡張する工程は、動脈瘤を取り囲む第1のバルーン及び第2のバルーンの間に密閉された体積を作り出してもよい。第2のバルーンを動脈瘤に隣接して置く工程は、血管に沿った動脈瘤の長さを第2のバルーンの長さ全体が取り囲むように、第2のバルーンを置く工程を含んでいてもよい。第1のバルーンを膨張させる工程は、第2のバルーンを拡張する工程の前に起こってもよい。第2のバルーンを拡張する工程及び/又は第2のバルーン

40

50

を拡張した状態で維持する工程は、患者の拡張期血圧よりも高く、かつ患者の収縮期血圧よりも低い、第2のバルーンの内部体積内の圧力を維持する工程を含んでいてもよい。第2のバルーンを拡張する工程及び治療剤を細孔を通して送達する工程は、溶液を第2のバルーンの内部体積に導入する工程を含んでいてもよい。溶液は、第2のバルーンを拡張する第1の体積流量、及び細孔を通して治療剤を送達する第2の体積流量で導入されてもよい。第1の体積流量は、第2の体積流量以上であってもよい。

【0030】

血流は、およそ3分以内に血管内で閉塞されてもよい。治療剤を含む少なくとも1mLの溶液は、下流の血流及び逆行性の血流の血管が閉塞される間に送達されてもよい。第2のバルーンを拡張する工程は、第2のバルーンの内部体積内に配置された第3のバルーンを膨張させる工程を含んでいてもよい。治療剤を送達する工程は、第2のバルーンの内部体積内に配置された第3のバルーンを膨張させて、第2のバルーンの内部体積内の治療剤を含む溶液の体積を細孔を通して強引に通す工程を含んでいてもよい。治療剤は、ペントガロイルグルコース(PGG)を含んでいてもよい。PGGは、少なくとも99.9%純粋であってもよい。治療剤は、没食子酸又は没食子酸メチルを実質的に含んでいなくてもよい。

10

【0031】

本明細書に記載のシステム、デバイス及び方法の特徴及び利点は、添付の図面と合わせて、以下の説明から明らかになるだろう。これらの図面は、本開示によるいくつかの実施形態のみを表し、その範囲を限定するものとして考慮されるべきではない。図面において、類似の参照番号又は記号は、典型的には、文脈が他を指示しない限り、類似の構成要素を識別する。図面は、縮尺通り描かれなければならない場合がある。

20

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1A】図1Aは、好ましい実施形態における1,2,3,4,6-ペントガロイルグルコース(PGG)の化学構造を表す。

【図1B】図1Bは、PGGの製造における一般的な毒性不純物である没食子酸の化学構造を表す。

【図1C】図1Cは、PGGの製造における一般的な毒性不純物である没食子酸メチルの化学構造を表す。

【図2A】図2Aは、血管へのPGG又は別の治療剤の送達のための送達カテーテルの様々な例を概略的に表す。図2Aは、下流バルーンが、メインシャフトの遠位端部に近位端部で、及び二次シャフトの遠位端部で連結された送達カテーテルを表し、ここで上流バルーンは、二次シャフトの遠位端部に連結される。

30

【図2B】図2Bは、血管へのPGG又は別の治療剤の送達のための送達カテーテルの様々な例を概略的に表す。図2Bは、下流バルーンが、一般に、メインシャフトの遠位端部に連結され、二次シャフトを取り囲むドーナツ形のバルーンである送達カテーテルを表し、ここで上流バルーンは、二次シャフトに近位端部及び遠位端部で連結される。図2Bは、上流バルーン及び下流バルーン、並びに送達カテーテルの遠位端部に位置するリード区域の間で作られ閉鎖された体積と流体連通している補助内部ルーメンも図示する。

【図2C】図2Cは、血管へのPGG又は別の治療剤の送達のための送達カテーテルの様々な例を概略的に表す。図2Cは、下流バルーンが、メインシャフトに近位端部及び遠位端部で連結された送達カテーテルを表し、ここで上流バルーンは、二次シャフトに近位端部及び遠位端部で連結される。図2Cは、送達カテーテルの遠位端部が開いており、血管内環境と流体連通している中央ルーメンを有する二次シャフトも図示する。

40

【図3A】図3Aは、動脈瘤を含む血管内で拡張される送達カテーテルの下流バルーンの様々な例を概略的に表す。図3Aは、動脈瘤よりも長い長さの下流バルーンを表し、これは拡張されて、下流バルーン及び動脈瘤の血管壁の間で閉鎖された空間を作り出す。図3Aは、下流バルーンの中央部に配置される細孔も表す。

【図3B】図3Bは、動脈瘤を含む血管内で拡張される送達カテーテルの下流バルーンの様々な例を概略的に表す。図3Bは、動脈瘤の下流端を流体的に閉鎖するために拡張され、下

50

流バルーン及び上流バルーンの間に密閉された体積を作り出す、下流バルーンを概略的に表す。図3Bは、下流バルーンの遠位部に配置される細孔も表す。

【図3C】図3Cは、動脈瘤を含む血管内で拡張される送達カテーテルの下流バルーンの様々な例を概略的に表す。図3Cは、動脈瘤よりも短い長さの下流バルーンを表し、これは拡張されて、下流バルーンを動脈瘤の血管壁と接触させる。

【図4A】図4Aは、下流バルーン内に配置された内部バルーンを含む送達カテーテルの様々な例を概略的に表す。図4Aは、メインシャフトの遠位端部に近位端部で連結され、二次シャフトに遠位端部で連結された内部バルーンを表す。

【図4B】図4Bは、下流バルーン内に配置された内部バルーンを含む送達カテーテルの様々な例を概略的に表す。図4Bは、二次シャフトに近位端部及び遠位端部で連結された内部バルーンを表す。

【図4C】図4Cは、下流バルーン内に配置された内部バルーンを含む送達カテーテルの様々な例を概略的に表す。図4Cは、メインシャフトに近位端部及び遠位端部で連結された内部バルーンを表す。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本明細書において、ペンタガロイルグルコース(PGG)を精製及び送達する方法を開示する。好ましい実施形態において、PGGは、図1Aに表される1,2,3,4,6-ペンタガロイルグルコースであってもよい。しかしながら、PGGは、本明細書の他の箇所に開示される式(1)に包含される任意の化学構造を指す場合がある。更に、本明細書において、血管又は他の体腔へのPGG又は別の治療剤の送達のためのデバイスを開示するが、本明細書に開示されるPGGによる処置は、必ずしもこれらのデバイスによる送達に限定されない。加えて、本明細書に開示されるデバイスは、任意の適切な治療剤を対象の任意の適切な部位に送達するために使用され得る。PGGは、様々な徴候の任意の1つ又は複数を処置するために対象に送達されてもよい。

【0034】

好ましい実施形態において、PGGは、腹部大動脈瘤等の動脈瘤の処置のために血管壁に送達され得る。理論によって限定されないが、動脈瘤が形成された血管壁へのPGGの送達は、血管壁の結合組織の細胞外マトリックス内のエラスチタンパク質を少なくとも一時的に架橋することによって動脈瘤を安定化させ得る。PGG等のエラスチン安定化化合物による血管の処置は、動脈瘤が存在する血管の機械的完全性を増加させ得る。PGGによる処置は、動脈瘤の成長及び血管壁の更なる菲薄化を予防、障害並びに/又は遅延させ得、動脈瘤の破裂のリスクを予防、障害、可能性を低減並びに/又は遅延させ得る。いくつかの例において、PGGによる処置は、動脈瘤を機械的に安定化することによって動脈瘤の自然治癒を容易にし得る。いくつかの実行において、PGGによる処置は、外科的介入等の動脈瘤の他の介入的処置の前、後及び/又は同時に使用されてもよい。いくつかの実行において、PGGの処置は、およそ4~5cmの間の直径の腹部大動脈瘤を処置するために特に適切であり得る。腹部大動脈瘤の処置は、いくつかの場合において、より伝統的な侵襲的治療についての必要性を少なくとも約10年遅らせ得る。

【0035】

他の適用において、PGGは、末梢及び神経動脈瘤を含む腹部大動脈瘤以外の動脈瘤を処置するために使用されてもよい。PGGは、腹部大動脈瘤若しくはそれらと類似のものに関して本明細書に記載の同じデバイスによってこれらの動脈瘤に送達されてもよく、又は別のデバイス若しくは投与の経路を使用して送達されてもよい。例えば、いくつかの実施形態において、PGG、特に本明細書に開示される高純度のPGGは、他の徴候の処置のために血流又は別の組織への直接注射のために適切であり得る。いくつかの実施形態において、PGGは、採血のため及び/又はカテーテルの送達等の血管系を介した治療的処置のために、血流にアクセスするために血管を穿刺することによって作り出される血管のアクセス穴の閉鎖を安定化及び/又は容易にするために使用されてもよい。PGGは、動脈瘤を処置するための手段によって、血管のアクセス部位の閉鎖を促進し得る。PGGは、血管内でエラスチン

10

20

30

40

50

を架橋することによってアクセス穴の周りの血管壁を安定化し得、これは自然治癒を促進又は加速し得る。PGGは、血管内適用を介して、及び/又は血管のアクセス穴の上の皮膚に直接PGGを適用することによって、アクセス穴に適用されてもよい。PGGは、皮下組織を含む血管のアクセス穴の上の皮膚の表層等の血管壁の外側のエラスチンを含む結合組織における創傷閉鎖に対する有益な効果を有し得る。同様に、PGGは、結合組織内のエラスチンを架橋することによって、損傷を受けた靭帯及び/又は腱の処置を含む筋骨格系の状態を処置するために使用されてもよい。PGGは、血管ステント及び/又はグラフトをコーティングするために使用されてもよい。血管形成術の後に血管壁に送達されるPGGは、例えば、血管壁を構造的に安定化し得、血管の再狭窄の予防又は阻害を助け得る。加えて、PGGは、大動脈解離を処置及び/又は予防するために使用されてもよい。PGGによる大動脈解離の処置は、血管の中膜層における裂け目を閉鎖するのを助けることができ、血管壁に沿った裂け目の伝播を予防することができ、及び/又は裂け目を安定化して、自然治癒を促進することができる。いくつかの例において、PGGは、本明細書に記載の送達デバイス又はそれらと類似のものを使用して、大動脈解離部に送達され得る。

10

20

30

50

【0036】

PGGはまた、有利には、血管へのアクセスを提供するためにフィステルが作り出される状況において用いられ得る。このようなフィステルとしては、動静脈フィステルが挙げられる。例えば、血液透析において、外科医は、通常、動静脈フィステルを前腕又は上腕に設置する。動静脈フィステルは、必要以上の圧力及び必要以上の血液を静脈に流入させ、これを大きく強い状態にする。より太い静脈は、血管への容易で確実なアクセスを提供する。この種類のアクセスなしでは、定期的な血液透析セッションは不可能だろう。未処置の静脈は、それらが崩壊するので、繰り返しの針の挿入に持ちこたえることができない。ヘルスケア提供者は、動静脈フィステルが透析のための良好な血流を提供し、他の種類のアクセスよりも長く持ちこたえ、他の種類のアクセスよりも感染又は血餅を引き起こす可能性が低いので、動静脈フィステルを他の種類のアクセスよりも推奨した。血液透析のための別のデバイスは、動静脈グラフトという動脈を静脈に接続するループ状のプラスチックチューブである。静脈内カテーテルは、通常、短期間の血液透析のためだけに頸部、胸部又は鼠径部の近くの下肢の静脈に挿入されるチューブである。チューブは、チューブが身体から出た後、2つに分割される。2つのチューブは、血液を透析装置に運ぶライン及び血液を透析装置から身体に戻して運ぶラインに接続されるように設計されたキャップを有する。PGGは、有利には、血管系にアクセスする構成要素、例えばグラフト若しくはフィステルをコーティングするために用いることができ、又は改善された処置の転帰をもたらす患部組織の安定化を提供するように、血管系自体、アクセス穴若しくは近くの領域に適用することができる。PGGは、PGGを血管系に送達するように、血液透析に付される血液に添加することもできる。

【0037】

インスリンポンプは、糖尿病、例えば、1型又は2型糖尿病の処置において、身体にインスリンを送達する。一般に、2種類のポンプデバイスがある。従来のインスリンポンプは、インスリンリザーバー(又は容器)及びポンピング機構を有し、チューブ類及び注入セットで身体に取り付けられる。ポンプ本体は、食事のためのインスリン送達、特定の種類の基礎速度、又は必要に応じてインスリン注入を一時停止するプログラムを可能にするボタンを含む。チューブ類は、皮膚、典型的には腹部の周りの下の脂肪の層に、又は埋め込みポンプ中の腹腔に設置されたカニューレに接続される。インスリンパッチポンプは、身体に直接装着され、リザーバー、ポンピング機構及び小さなケース内の注入セットを有する。パッチポンプは、パッチから食事のためのインスリン送達のプログラミングを可能にする別個のデバイスによってワイヤレスで制御される。注入セットは、テフロン又はスチール製であり、接着パッチにより皮膚に取り付けられる。注入セットの底面には、インスリンを脂肪組織の層に送達するためのカニューレ内に収容された小さな針で皮膚に挿入される短く薄いチューブ(カニューレ)がある。針は、皮膚を穿刺し、セットを挿入するために必要である。挿入後、針は除去され、薄いカニューレが皮膚の下に留まる。セットは、通

40

50

常、腹部の周りに埋め込まれるが、大腿部、尻、上腕又は臀部に設置することができる。PGGは、有利には、カニューレをコーティングするために用いることができ、又は改善された処置の転帰をもたらす患部組織の安定化を提供するように、カニューレが通過する組織、アクセス穴若しくは近くの領域に適用することができる。ある特定の実施形態において、PGGは、カニューレの領域においてPGGを組織に送達するための注入流体、例えばインスリンに添加することができる。

【0038】

精製PGG

患者に安全に送達され得るPGGの濃度は、一般に、PGGの純度に比例し得る。例えば、図1Bに表される没食子酸及び図1Cに表される没食子酸メチルは、通常、精製プロセスの間にPGGの原料バッチから除去され得る細胞毒性不純物である。送達されるPGGから毒性不純物の存在を排除する工程又はその濃度を低減する工程は、単離されたPGGにおいて通常見出される不純物の中毒性副作用の緩和に起因して、送達されるPGGのより高い濃度を可能にし得る。例えば、研究は、実質的に100%純粋なPGGは最高でおよそ0.330%(w/v)の濃度で安全に送達され得、95%純粋なPGGは最高でおよそ0.125%(w/v)の濃度で安全に送達され得、85%純粋なPGGは最高でおよそ0.06%(w/v)の濃度で安全に送達され得ることを示している。より高い濃度でのPGGの送達は、PGG処置の有効性を増加させ得る標的組織によるPGGの取り込みの量を増強し得る。より高い濃度でのPGGの送達は、組織によるPGGの取り込みの速度を増加させ得、これは同じ取り込み量をより短い送達時間で可能にする。送達時間の低減又は最小化は、本明細書の他の箇所で記載されるように、全体の処置時間、特に大動脈等の血管が潜在的に閉塞する時間を低減するために有利であり得る。処置時間、特に血管閉塞の時間の最小化は、処置手順の安全性及び利便性を改善し得、かつ患者の転帰を改善し得る。

【0039】

未精製のPGG又は部分的に精製されたPGGは、任意の適切な供給源から入手でき、治療剤としての使用のために、本明細書に記載の方法に従って精製され得る。PGGは、ザクロ又はゴバイシ等の天然に存在する植物から抽出されてもよい。抽出及び/又は単離方法は、当技術分野において公知であるように、タンニン又はポリフェノール誘導体の加溶媒分解(例えば、メタノリシス)を必要としてもよい。PGG水和物は、HPLCによって確認される96%以上の純度で、Sigma Aldrich社(St. Louis、ミズーリ州)から市販されている。これらの供給源から入手したPGGは、本明細書に記載の方法による追加の精製を受けて、本明細書の他の箇所に記載の純度レベルで実質的に純粋なPGGに到達し得る。

【0040】

いくつかの実施形態において、PGGは、PGGの開始バッチ(例えば、99%純粋より低い)を溶媒で洗浄する工程によって精製される。好ましい実施形態において、溶媒はジエチルエーテルを含んでいてもよい。他の実施形態において、溶媒は、メタノール、トルエン、イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、メチルtert-ブチルエーテル、2-ブタノン及び/又は酢酸エチルを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、洗浄溶液は、本明細書に記載の溶媒の混合物を含んでいてもよく、及び/又は追加溶媒と混合されていてもよい。いくつかの実施形態において、PGGの開始バッチは、溶液に溶解されてもよい。いくつかの実施形態において、PGGは、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解されてもよい。いくつかの実施形態において、PGGは、PGGが溶解し、洗浄溶液と混和しない任意の溶媒に溶解されていてもよい。PGG溶液は、フラスコ中で洗浄溶液と混合されてもよく、PGG溶液及び洗浄溶液は、経時的に分離されてもよい。洗浄溶液は、その後、例えば、より高密度の溶液をフラスコから排出することによって、又は密度が低い溶液をデカンテーションすることによって、PGG溶液から分離され得る。いくつかの実施形態において、洗浄溶液及びPGG溶液の混合物は、洗浄溶液とPGG溶液が少なくとも約1:1、1.5:1、2:1、3:1、4:1、5:1又は10:1の体積対体積の比で含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、洗浄する工程は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10回繰り返してもよい。いくつかの実施形態において、洗浄されたPGG溶液は、精製の際に蒸発させて、乾燥(固体)形態にPGGを

沈殿させてもよい。いくつかの実施形態において、PGGは溶解したままであってもよいが、溶液の体積は、増加又は減少させてもよい(例えば、蒸発によって)。いくつかの実施形態において、PGGの開始バッチは、乾燥(固体)形態であってもよい。PGGは、結晶化されてもよい。いくつかの実施形態において、PGGは、凍結乾燥されてもよい。いくつかの実施形態において、PGGは、溶液から沈殿されてもよい。いくつかの実施形態において、PGGの開始バッチは、濾紙上に置かれてもよく、洗浄溶液は、濾紙の上から排液フラスコに注がれてもよい。濾過は、廃液フラスコに真空を適用することによって容易にし得る(真空濾過)。残留洗浄溶液は、PGGの精製バッチから蒸発させてもよい。いくつかの実施形態において、洗浄する工程は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10回繰り返してもよい。PGGの純度は、それぞれの洗浄により増加し得る。洗浄する手順は、所望のレベルの純度に達するまで、繰り返してもよい。

10

【0041】

いくつかの実施形態において、PGGを洗浄する工程は、少なくともおよそ99.000%、99.500%、99.900%、99.950%、99.990%、99.995%又は99.999%の純度をもたらし得る。純度は、試料中のPGGの質量パーセント(w/w)として測定されてもよい。PGGの純度は、クロマトグラフィー及び核磁気共鳴(NMR)分光法を含む当技術分野において公知の任意の標準的な手段によって測定され得る。いくつかの実施形態において、精製されたPGGは、およそ0.001%、0.005%、0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%又は1%以下の没食子酸を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、精製されたPGGは、およそ0.001%、0.005%、0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%又は1%以下の没食子酸メチルを含んでいてもよい。

20

【0042】

PGGの送達のためのキット

PGGは、患者への治療剤としての送達のための溶液で調製されてもよい。PGGは、本明細書の他の箇所に記載の純度を含んでいてもよい。PGGは、本明細書の他の箇所に開示される方法によって精製されていてもよく、又は他の手段によって精製されていてもよい。いくつかの実施形態において、PGGは、その後の患者への送達のために、加水分解剤に溶解されていてもよい。加水分解剤は、PGGを容易に溶解し、水と混和しない任意の溶媒又は溶媒の混合物を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、加水分解剤はエタノールであってもよい。いくつかの実施形態において、加水分解剤はジメチルスルホキシド(DMSO)であってもよい。いくつかの実施形態において、加水分解剤は造影剤であってもよい。いくつかの実施形態において、加水分解剤は、任意の割合のエタノール、DMSO及び/又は造影剤の混合物であってもよい。加水分解剤は、より多くの水溶液へのPGGの溶解を容易にし得、ここでPGGは、通常、加水分解剤に最初に溶解されることなしでは、同じ濃度で溶解しないだろう。PGGは、最終的に、患者への血管内送達等の送達のために適切な非毒性の水溶液に溶解されてもよい。水溶液は、当技術分野において公知の食塩溶液、又は血管内環境との生理的平衡を維持するように構成された塩を含む別の水溶液であってもよい。加水分解剤の食塩溶液に対する体積比は、所望の量のPGGを完全に溶解するために加水分解剤の十分な体積を維持しながら最小化されて、特に血管内に送達された場合に、患者に対する加水分解剤の任意の有害効果又は毒性効果を最小化し得る。いくつかの実施形態において、食塩水の加水分解剤に対する体積対体積の比は、約10:1、25:1、50:1、75:1、100:1、200:1、300:1、400:1、500:1、600:1、700:1、800:1、900:1又は1000:1以上であってもよい。加水分解剤及び食塩水の混合物(任意の他の追加成分を含む)の総体積は、本明細書の他の箇所に記載の濃度等の所望の治療濃度にPGGを調製するために構成され得る。いくつかの実施形態において、PGGは、加水分解剤なしで食塩水又は他の水溶液に溶解されてもよい。いくつかの実施形態において、食塩水は、温めて(例えば、室温より高く、又は生理的溫度よりも高く)、PGG(又は他の治療剤)を溶解してもよく、又は溶解するのを助けてもよい。例えば、食塩水は、PGGを溶解する前に、少なくとも約25、30、35、40、45、50、55又は60に温めてもよい。いくつかの実行において、治療用溶液は、送達の間高い温度(例えば、生理的溫度)に上

30

40

50

昇及び/又は維持されてもよい。

【0043】

いくつかの実施形態において、限定されるものではないが本明細書の他の箇所に記載のものを含む治療的処置のためのPGG(例えば、精製されたPGG)は、治療用溶液での送達のためにPGGを調製するために必要な成分を含むキットで提供されてもよい。いくつかの実施形態において、キットは、固体(乾燥)形態のPGG、加水分解剤及び/又は食塩溶液を含んでいてもよい。キットは、短期間又は長期間の保管のために、PGGの保管条件を最適化するように構成されていてもよい。いくつかの実施形態において、キットは、最大で少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、1年、2年又は3年まで、PGGを保管するように構成されていてもよい。キットは、あらかじめ測定された量又は体積のそれぞれの成分の1つ又は複数のアリコートを含んでいてもよい。それぞれの成分は、密閉されたバイアル、チューブ又は当技術分野において公知の他の容器で提供されてもよい。容器は、プラスチック及び/又はガラスをそれぞれ含んでいてもよい。容器は、光及び/又は他の放射線から成分を保護するように構成(例えば、着色又は遮蔽)されていてもよい。いくつかの実施形態において、キットは、輸送のために構成されていてもよい。例えば、成分は、乾燥剤を含むボックス若しくは他の容器に含まれていてもよく、及び/又は温度制御のために構成されていてもよい。いくつかの実施形態において、PGG及び/又は他の成分は、空気(特に、酸素)でパージされた容器中に供給されてもよい。成分は、真空下で保管されてもよく、又は窒素若しくはアルゴン等の不活性ガスでパージされていてもよい。いくつかの実施形態において、PGGは、空気をパージするのに加えて又はそれに代えて、抗酸化剤又は他の安定化剤と混合されていてもよい。いくつかの実施形態において、抗酸化剤は、ビタミンC、ビタミンE、及び/又は当技術分野において公知であり、処置のために安全な任意の他の抗酸化剤若しくは安定化剤を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、PGGは、所定の濃度に加水分解剤に既に溶解されて提供されてもよい。いくつかの実施形態において、提供される食塩水の体積は、所望の治療濃度でPGGを調製するように構成されていてもよい。いくつかの実施形態において、食塩水の体積は、使用者がPGGを追加

の溶媒で所望の治療濃度に希釈し得るように、最高治療濃度でPGGを調製するように構成されていてもよい。いくつかの実施形態において、食塩水の総体積は、所望の濃度を下回る濃度でPGGを調製するように構成されていてもよく、使用者は食塩水の体積の一部のみを使用して、PGGを所望の濃度に調製してもよい。食塩水の容器は、食塩水の測定を容易にするための体積の指標を有していてもよい。いくつかの実施形態において、食塩水は、同じ及び/又は異なる体積を有する複数のアリコートで提供されてもよく、これは、使用者が、所望の濃度でPGGを調製するために所望の体積のアリコートを選択すること、及び/又は所望の濃度でPGGを調製するために様々な体積を組み合わせることを可能にする。いくつかの実施形態において、キットは、1つ又は複数の追加成分を含んでいてもよい。例えば、キットは、本明細書の他の箇所に記載の治療用溶液の間接的な視覚化を可能にするために、治療用PGG溶液と混合するための造影剤を含んでいてもよい。

【0044】

送達デバイス

いくつかの実行において、PGG及び/又は限定されるものではないが本明細書の他の箇所に記載のものを含む他の治療剤若しくは医薬は、腹部大動脈瘤等の動脈瘤の部位に、又は本明細書に記載のカテーテルデバイスを介して血管の隔絶区域に送達されてもよい。腹部大動脈瘤は、一般に、大動脈が腸骨動脈に分かれる場所の上の腎動脈の下流の腹部大動脈において見出される。送達カテーテルは、腹部大動脈瘤への治療剤の送達のために特に構成されてもよい(例えば、寸法)。

【0045】

図2Aは、送達カテーテル100の例を概略的に表す。送達カテーテル100は、使用の間に身体の外側に残されるように構成された近位端部(示さない)、及び処置される血管の標的動脈瘤又は標的部位若しくは区域の近く(一般に、遠位にある)の血管内に位置するように構

10

20

30

40

50

成された遠位端部102を含み得る。送達カテーテル100は、メインシャフト110、上流の拡張可能な部材104、及び下流の拡張可能な部材106を含み得る。送達カテーテル100は、下流の拡張可能な部材106から上流の拡張可能な部材104まで伸長する長軸を有し得る。上流の拡張可能な部材104は、送達カテーテル100の遠位端部102に又はその近くに位置し得、下流の拡張可能な部材106は、上流の拡張可能な部材104に近接して位置し得る。このような構成は、標的動脈瘤又は血管の場所の下流の血管のアクセスポイントからの送達カテーテル100の導入のために有用である。例えば、このような構成は、腹部大動脈瘤を処置するために、大腿動脈を通した送達カテーテル100の導入のために有用である。代替の実施形態において、送達カテーテル100は、標的動脈瘤又は血管の標的部位の上流の場所からの導入のために構成されてもよく、上流の拡張可能な部材104は、送達カテーテルに対して、下流の拡張可能な部材102に近接して位置していてもよい。

10

20

30

40

50

【0046】

それぞれの拡張可能な部材104、106は、拡張する放射状の直径を有する拡張する構成、及び未拡張の放射状の直径を有する未拡張の構成を含んでいてもよく、拡張する放射状の直径は、未拡張の放射状の直径よりも大きい。拡張可能な部材104、106の一方又は両方の長さは、拡張の際に、増加、減少又は同じままであり得る。それぞれの拡張可能な部材104、106の未拡張の直径は、送達カテーテル100の血管への挿入を容易にするように構成されていてもよい。未拡張の直径は、それぞれ、メインシャフト110の内径及び/若しくは外径より小さい、これとほぼ同じ又はこれよりも大きくてもよい。それぞれの拡張可能な部材104、106の拡張直径は、標的血管を閉塞するために構成されていてもよく、標的血管(例えば、腹部大動脈)の直径と同じ又はこれよりも大きくてもよい。いくつかの実施形態において、拡張可能な部材104、106の一方又は両方は、未拡張の直径及び完全な拡張直径の間の中間の直径で操作可能であり得る。上流の拡張可能な部材104の未拡張の直径は、下流の拡張可能な部材106の未拡張の直径と同じ又は異なってもよい。同様に、上流の拡張可能な部材104の拡張直径は、下流の拡張可能な部材106の拡張直径と同じ又は異なってもよい。

【0047】

様々な実施形態において、上流の拡張可能な部材104は、図2Aに示されるように、膨張可能なバルーン105であり得る。様々な実施形態において、下流の拡張可能な部材106は、図2Aにも示されるように、膨張可能なバルーン107であり得る。膨張可能なバルーン105、107は、当技術分野において公知の拡張可能な部材を形成する弾性材料を含んでいてもよく、膨張流体(例えば、気体又は食塩水等の液体)からの加圧の際に拡張するように構成されてもよい。バルーン材料は生体適合性であってもよい。いくつかの実施形態において、上流の拡張可能な部材104及び/又は下流の拡張可能な部材106は、膨張以外の手段又はそれに加えた手段により拡張可能であってもよい。例えば、拡張可能な部材104、106の一方又は両方は、放射状に拡張可能なフレームを含んでいてもよい。拡張可能なフレームは、形状記憶材料(例えば、ニッケルチタン合金(ニチノール))を含んでいてもよく、及び/又は自己拡張するように構成されてもよい。拡張可能な部材104、106の一方又は両方は、例えば、拡張可能な部材の自己拡張を可能にするように近位に引き抜かれ得る、拡張可能な部材を取り囲む外側のシース等の抑制機構の解放の際に自己拡張するように構成されてもよい。いくつかの実施形態において、拡張可能なフレームの一方又は両方は、例えば、送達カテーテル100の内部ルーメンを通して伸長するプッシュワイヤ又はプルワイヤによって、機械的に拡張するように構成されてもよい。拡張可能なフレームは、拡張可能な部材104、106が本明細書の他の箇所に記載のように流体の流れを閉塞するために構成され得るように、周囲の流体不浸透性の遮蔽若しくはコーティングに固定又は連結されていてもよい。

【0048】

送達カテーテル100のメインシャフト110は、送達カテーテル100の近位端部から下流バルーン107(又は他の下流の拡張可能な部材106)まで伸長し得る。メインシャフト110は、送達カテーテル100の遠位端部102の標的部位へのナビゲーションを容易にするように構成

された長さ及び直径を含んでいてもよく、これは、特定の適用及び/又は血管のアクセス部位に依存し得る。いくつかの実施形態において、直径は、メインシャフト110、及び/又は本明細書の他の箇所に記載の内部シャフトを含む任意の内部構成要素の長さと共に変わり得る。例えば、直径を近位から遠位方向に減少させて、送達カテーテル100の遠位部を近位部よりも柔軟にしてもよい。図2Aに示されるように、下流バルーン107は、メインシャフト110の遠位端部に取り付けられ得る。メインシャフト110は、第1の中央ルーメン112を有し得る。メインシャフト110は、一般に、第1の膨張ルーメンの中央ルーメン112を形成する側壁を有するチューブ類であり得る。第1の中央ルーメン112は、下流バルーン107を膨張及び/又はしばませるための第1の膨張ルーメン113としての機能を果たし得る。第1の膨張ルーメン113は、下流バルーン107の内部体積と流体連通していてもよい。膨張流体(例えば、食塩水)は、送達カテーテル100の近位端部から、第1の膨張ルーメン113を通して、バルーン107を膨張又は拡張させるための下流バルーン107の内部体積に導入され得、第1の膨張ルーメン113を通して、バルーン107をしばませるために除去し得る(例えば、バルーン107から吸引される)。第1の膨張ルーメン113及び/又は本明細書に記載の任意の他の膨張ルーメンの近位端部は、それぞれ、シリンジ、IVバッグ、流体ポンプ等の加圧された膨張流体の供給源と流体連通していてもよい。本明細書に記載の膨張ルーメン及び/又はバルーンの1つ又は複数は、内部ルーメン及び/又はそれらが流体連通するバルーン内の圧力レベルを監視するための1つ又は複数の圧力センサーと流体連通していてもよい。下流の拡張可能な部材106が拡張可能なフレームを含むいくつかの実施形態において、プルワイヤ又はプッシュワイヤは、下流の拡張可能な部材106の拡張又は圧縮を作動させるための第1の膨張ルーメン113を通して伸長し得る。

10

20

30

40

50

【0049】

二次シャフト114は、送達カテーテル100の近位端部から上流バルーン105(又は他の上流の拡張可能な部材104)に伸長し得る。図2Aに示されるように、上流バルーン105は、二次シャフト114の遠位端部に取り付けられ得る。いくつかの実施形態において、二次シャフト114は、第1の中央ルーメン112を通して伸長し得る。二次シャフト114は、二次中央ルーメン116を含んでいてもよい。二次シャフト116は、一般に、二次中央ルーメン116を形成する側壁を有するチューブ類であり得る。第2の中央ルーメン116は、上流バルーン105を膨張及び/又はしばませるための第2の膨張ルーメン117としての機能を果たし得る。二次膨張ルーメン116は、上流バルーン105の内部と流体連通していてもよい。膨張流体(例えば、食塩水)は、送達カテーテル100の近位端部から、二次膨張ルーメン117を通して、バルーン105を膨張又は拡張させるための上流バルーン105の内部体積に導入され得、二次膨張ルーメン117を通して、上流バルーン105をしばませるために除去し得る(例えば、上流バルーン105から吸引される)。上流の拡張可能な部材104が拡張可能なフレームを含むいくつかの実施形態において、プルワイヤ又はプッシュワイヤは、上流の拡張可能な部材104の拡張又は圧縮を作動させるための二次膨張ルーメン117を通して伸長し得る。

【0050】

いくつかの実施形態において、図2Aに示されるように、二次シャフト114は、第1の中央ルーメン112を通して伸長し得る。いくつかの実施形態において、二次シャフト114は、実質的に同心円状の様式で、第1の中央ルーメン112内に自由に配置され得る。いくつかの実施形態において、二次シャフト114は、第1の中央ルーメン112に対して実質的に同軸であり得る。実質的に環状のルーメンは、メインシャフト110の側壁の内径及び二次シャフト114の側壁の外径の間で形成され得る。或いは、二次シャフト114は、メインシャフト110の側壁の内径に連結されてもよく、又はこれと一体化して形成されてもよい。二次シャフト114の遠位端部は、メインシャフト110の遠位端部を超えて伸長してもよく、又はそれを超えて遠位に伸長可能であるように構成されてもよい。二次シャフト114は、下流バルーン107(又は他の下流の拡張可能な部材105)の中央部を通して伸長し得る。

【0051】

いくつかの実施形態において、図2Aに表されるように、二次シャフト114は、下流バルーン107の内部を通り抜けて伸長し得る。下流バルーン107は、近位端部及び遠位端部を有

する拡張可能な膜を含んでいてもよい。拡張可能な膜の近位端部は、メインシャフト110の遠位端部に(例えば、そこで又は近くに)連結され得る。拡張可能な膜の遠位端部は、上流バルーン105の近位にあるポイントで二次シャフト114に連結され得る。拡張可能な膜の近位端部及び遠位端部は、メインシャフト110及び二次シャフト114に連結されて、シャフト110、114の外径の周囲に流体密封を形成してもよく、膨張流体が下流バルーン107の内部体積を加圧すること、及び拡張可能な膜が、膨張流体の導入の際に、拡張可能な膜の近位端部及び遠位端部の間で外向きに放射状に拡張することを可能にする。

【0052】

いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、一般に、図2Bに概略的に図示されるように、ドーナツ形の構成を有していてもよく、ここで下流バルーン107の拡張可能な膜は、外面及び内面を有し、内面は二次シャフト114がそこを通過して伸長し得る中央の穴を規定する閉じた外周を形成する。下流バルーン107は、第1の膨張ルーメン113からの膨張流体の導入によって加圧されるように構成された環状の内部体積を規定し得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、それが、図2Aに関して記載される環状の成形されたルーメン112と流体連通するように、メインシャフト110の遠位端部に連結され得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、メインシャフト110の外周に、本明細書の他の箇所に記載のメインシャフト110の側壁において形成される膨張ポートと流体連通するように、連結され得る。いくつかの実施形態において、一般にドーナツ形の下流バルーン107は、下流バルーン107の遠位端部をメインシャフト110、二次シャフト114又は送達カテーテル100の別の構成要素と連結するように構成された、連結する環111等の遠位の連結を含み得る。遠位の連結は、送達カテーテル100に関して適した構成で下流バルーン107を方向づけ得る。遠位の連結は、連結される構成要素(例えば、二次シャフト114)に下流バルーン107を堅固に固定し得、又はこれは、連結される構成要素を、本明細書の他の箇所に記載のように、下流バルーン107の遠位端部に対して長軸に沿って軸方向に移動するのを可能にし得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107の拡張可能な膜の内面は、メインシャフト110、二次シャフト114及び/又は送達カテーテル100の別の構成要素の外径に連結(例えば接着剤を介して接着)されてもよい。

【0053】

他の実施形態において、図2Cに表されるように、メインシャフト110は、下流バルーン107の拡張可能な膜の遠位端部に、又はこれを超えて遠位に伸長し得る。このような実施形態において、拡張可能な膜の近位端部及び遠位端部は両方とも、メインシャフト110に連結され得る。第1の膨張ルーメン113は、メインシャフト110の側壁内に形成され得、膨張流体の漏れを防ぐために遠位端部で密閉され得る。第1の膨張ルーメン113は、第1の中央ルーメン112と別個に形成され得る。第1の膨張ルーメン113は、第1の中央ルーメン112の外側に放射状に位置し得る。第1の中央ルーメン112は、図2Aに関して記載されるように、二次シャフト114を受け入れるように構成され得る。メインシャフト110は、下流バルーン107の内部体積と流体連通している1つ又は複数の膨張ポート118、及び第1の膨張ルーメン113を有し得る。膨張ポート118は、メインシャフト110の側壁を通過し得る。いくつかの実施形態において、複数の膨張ポート118は、拡張可能な膜の近位端部及び遠位端部の間でメインシャフト110に沿って長軸方向に間隔をあけ得る。いくつかの実施形態において、複数の膨張ポート118は、メインシャフト110の外径の周囲で放射状に間隔をあけ得る。メインシャフト110の遠位端部は、図2Cに示されるように、下流バルーン107の遠位端部に、又はこれを超えて直ぐに位置し得る。いくつかの実施形態において、メインシャフト110は、上流バルーン105まで伸長し得る。いくつかの実施形態において、第1の中央ルーメン112は、上流バルーン105及び下流バルーン107の間で形成される本明細書の他の箇所に記載の密閉された体積142と流体連通していてもよい。いくつかの実施形態において、第1の中央ルーメン112は、密閉された体積142に治療剤を送達するため、及び/又は本明細書の他の箇所に記載の密閉された体積142から流体を吸引するために使用され得る。

【0054】

送達カテーテル100は、下流バルーン107及び上流バルーン105の間(又は他の拡張可能な

部材104、106の間)で伸長し、上流バルーン105を下流バルーン107から遠位に間隔をあけるように構成される中間シャフト区域120を含む。中間シャフト区域120は、上流バルーン105及び下流バルーン107に接続され得る。いくつかの実施形態において、図2Aに関して記載されるように、二次シャフト114は、中間シャフト区域120(又は中間シャフト区域120の少なくとも外側の構成要素)を形成し得る。いくつかの実施形態において、メインシャフト110は、中間シャフト区域120(又は中間シャフト区域120の少なくとも外側の構成要素)又は中間シャフト区域120の長さの少なくとも一部を形成し得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107の遠位端部から上流バルーン105の近位端部に伸長する別個のチューブ状コネクタ(示さない)は、中間シャフト区域120の最外側の構成要素を形成し得、メインシャフト110及び/又は二次シャフト114は、チューブ状コネクタを通過し得る。

10

【0055】

上流バルーン105は、拡張可能な膜を含んでいてもよい。上流バルーン105の拡張可能な膜は、下流バルーン107の拡張可能な膜と同じ及び/又は異なる材料を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、図2Aに示されるように、拡張可能な膜の近位端部は、二次シャフト114と流体の密封を形成する二次シャフト114の遠位端部と(例えば、そこで又は近くで)連結され得る。拡張可能な膜は、図2Aに示されるように、近位の密閉の遠位にある送達カテーテル100の任意の部分と更に連結されなくてもよく、上流バルーン105は、送達カテーテル100の最遠位部を形成し得る。上流バルーン105の内部体積への膨張流体の導入は、上流バルーン105を放射状及び遠位に拡張させ得る。いくつかの実施形態において、上流バルーン105の近位端部は、二次シャフト114自身よりもむしろ、メインシャフト110又は本明細書の他の箇所に記載の別個のチューブ状コネクタ等の二次シャフト114の周囲に同心円状で位置するシャフトに連結され得る。上流バルーン105が連結されるメインシャフト110又は他の構成要素は、二次膨張ルーメン117を通して上流バルーン105の内部体積に導入される膨張流体が上流バルーン105を加圧することができるように、(例えば、メインシャフト110の内径及び二次シャフトの外径の間で)流体的に密閉され得る。

20

【0056】

いくつかの実施形態において、図2Cに表されるように、上流バルーン105の拡張可能な膜は、図2Cに表される下流バルーン107と同様に、送達カテーテル100の1つのシャフト又は複数のシャフトと近位の密閉及び遠位の密閉を形成し得る。拡張可能な膜の近位端部は、二次シャフト114上の近位のポイントと連結され得、拡張可能な膜の遠位端部は、近位のポイントの遠位にあるポイントで、二次シャフト114の遠位端部に(例えば、そこで又は近くで)連結され得る。拡張可能な膜の近位端部及び遠位端部は、二次シャフト114に連結されて、シャフト114の外径の周囲に流体密封を形成し得、膨張流体が上流バルーン105の内部体積を加圧すること、及び拡張可能な膜が、膨張流体の導入の際に、拡張可能な膜の近位端部及び遠位端部の間で外向きに放射状に拡張することを可能にする。第2の膨張ルーメン117は、図2Cに表されるように、第2の中央ルーメン116とは別個に形成され得る。第2の膨張ルーメン117は、第2の中央ルーメン116の外側に放射状に位置し得る。第2の中央ルーメン116は、本明細書の他の箇所で記載されるように、ガイドワイヤ等の追加構成要素を受け入れるように構成されていてもよい。他の実施形態において、図2Bに示されるように、二次シャフト114は、その遠位端部で又はその近くで密閉され得、第2の中央ルーメン116は、二次膨張ルーメン117としての機能を果たし得る。二次シャフト114は、上流バルーン105の内部体積と流体連通している1つ又は複数の二次膨張ポート122、及び二次膨張ルーメン117を有し得る。二次膨張ポート122は、二次シャフト114の側壁を通過し得る。いくつかの実施形態において、複数の二次膨張ポート122は、拡張可能な膜の近位端部及び遠位端部の間で二次シャフト114に沿って長軸方向に間隔をあけ得る。いくつかの実施形態において、複数の二次膨張ポート122は、二次シャフト114の外径の周囲に放射状に間隔をあけ得る。二次シャフト114の遠位端部は、図2Cに示されるように、上流バルーン105の遠位端部に、又はそれを超えて直ぐに位置し得る。いくつかの実施形態において、本明細書の他の箇所で記載されるように、追加のシャフト及び/又はルーメンは、二次シャフト114の第2の中央ルーメン116を通して伸長し得、二次シャフト

30

40

50

114を超えて遠位に伸長し得る。

【0057】

いくつかの実施形態において、ロッド等のリード区域124は、図2Bに概略的に表されるように、送達カテーテル100の遠位端部に位置し得る。リード区域124は、二次シャフト114の遠位端部及び/又は上流バルーン105の遠位端部に連結されてもよく、又はこれらから形成されてもよい。リード区域124は、無傷の(例えば、円形)の遠位端を含んでいてもよい。リード区域124は、血管系内で送達カテーテル100の導入及びナビゲーションを容易にし得る。いくつかの実施形態において、リード区域124は、X線不透過性材料を含んでいてもよい。

【0058】

様々な実施形態において、送達カテーテルは、図2A~2Cに関して図示及び/若しくは記載された様々な特徴と組み合わせられてもよく、又は交換されてもよい。例えば、それぞれの例における上流バルーン105及び/又は下流バルーン107の構成は、交換されてもよい。

【0059】

いくつかの実施形態において、上流バルーン105は、完全又は部分的な拡張を含み得る拡張された構成における場合、血管系内に送達カテーテル100を固定するように構成され得る。血管系内での送達カテーテル100の固定は、下流バルーン107及び/又は送達カテーテル100の他の部分を、動脈瘤又は他の標的部位に隣接する血管系内の適切な位置に、安定して位置し得る。上流バルーン105は、拡張された構成における場合、上流バルーン105及び下流バルーン107の間の少なくとも密閉された体積内で、血流(例えば、下流又は順行性の血流)を閉塞するように構成され得る。上流バルーン105の拡張可能な膜は、標的血管系の形状を取り、かつそれを閉塞するのに十分にコンプライアント又は適合可能であり得る。いくつかの実施形態において、上流バルーン105は、腹部大動脈を閉塞するように構成され得る。

【0060】

いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、拡張された構成における場合、血流(例えば、上流又は逆行性の血流)を閉塞するように構成され得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、動脈瘤の動脈瘤嚢から血液を追い出すように構成され得る。例えば、いくつかの実行において、下流バルーン107は、動脈瘤と整列され得(例えば、動脈瘤の長さは下流バルーン107の長さを包含し得る)、下流バルーン107の膨張又は拡張は、動脈瘤嚢の体積から血液を追い出し得る。動脈瘤嚢から血液を追い出すことにより、治療剤を動脈瘤に送達する(例えば、下流バルーン107を通して)有効性が改善され得る。例えば、治療剤は、動脈瘤嚢の血液によって希釈されなくてもよく、又はわずかに希釈されてもよい。下流バルーン107の拡張可能な膜は、標的血管系の形状を取り、かつそれを閉塞するのに十分にコンプライアント又は適合可能であり得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、コンプライアントでなくてもよく(例えば、拡張可能な内部体積を封入する膜を有するバッグ部材)、又は上流バルーン105ほどコンプライアントでなくてもよい。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、上流バルーン105に比べ、等しくコンプライアントであり得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、腹部大動脈を閉塞するように構成され得る。いくつかの実行において、下流バルーン107は、順行性の血流が既に停止されている場合、逆行性の血流を閉塞又は流体的に密封するために、より低い閾値の圧力を必要とし得る。例えば、上流バルーン105は、その拡張された構成を維持するために、収縮期血圧以上の膨張圧力を必要とし得、下流バルーン107は、その拡張された構成を維持するために、拡張期血圧以上の圧力を必要とし得る。いくつかの実行において、下流バルーン107及び上流バルーン105の役割は、送達カテーテル100が上流の場所から導入される場合等では、逆転し得る。

【0061】

いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、PGG溶液等の治療剤を動脈瘤又は他の標的血管系部位に送達するように構成され得る。下流バルーン107は、浸出バルーンとして当技術分野において公知のものであってもよい。下流バルーン107は、下流バルーン1

10

20

30

40

50

07の内部体積を、血管内環境と流体連通させるように構成されたバルーンの拡張可能な膜に配置された複数の細孔126を含んでいてもよい。治療剤の溶液は、膨張流体として使用されてもよい。細孔126は、下流バルーン107の加圧及び膨張を可能にしながら、下流バルーン107の内部体積及び血管内環境の間の流体連通を提供するように構成され得る。いくつかの実施形態において、細孔126のサイズは、下流バルーンの拡張可能な膜が拡張するにつれて、増加してもよい。下流バルーン107の拡張可能な膜の弾性特性は、下流バルーン107の内部体積が増加して拡張可能な膜が伸びるにつれて、細孔126の細孔サイズの連続的な拡張を可能にし得る。膨張流体が下流バルーン107の内部体積から血管内環境に漏れる体積流量は、バルーン107が拡張するにつれて、増加してもよい。いくつかの実施形態において、細孔126は、内部体積の圧力の範囲にわたって、細孔126を横断する流体の一定又は実質的に一定の体積流量を可能にし得る。下流バルーン107から外への体積流量は、下流バルーン107への膨張流体の加圧又は体積流量のあるレベルで最大化し得る。膨張流体は、下流バルーン107が、流体が細孔126を通して漏れる又は漏出する間でさえも膨張し得るように、膨張流体が細孔126を通して流れる体積流量よりも高い体積流量で下流バルーン107の内部体積に導入され得る。いくつかの実行において、下流バルーン107は、治療剤を含まない膨張流体(例えば、食塩水)を使用して、膨張され得る。膨張流体は、治療用溶液と切り替えられてもよく、又は治療剤は、下流バルーンが膨張した後、及び/又は血管が逆行性の血流から密閉された後に、膨張流体に添加されてもよい。治療剤の送達をずらすことで、治療剤を節約することができ、及び/又は下流の流体密閉が血管と完全に形成される前に、血流へ放出される治療剤の量が、防止、低減又は最小化され得る。

10

20

【0062】

下流バルーン107の細孔126は、下流バルーン107の表面全体にわたって又は表面の一部に、均一に配置されてもよい。いくつかの実施形態において、細孔126は、長軸に対して下流バルーン107の中央部に配置され得る。例えば、いくつかの実施形態において、下流バルーン107の長さは、下流バルーン107が血管200の動脈瘤202又は標的領域の長さ全体に及ぶように構成されてもよく、図3Aに図示されるように、下流バルーン107が最小直径に拡張される場合、血管200の動脈瘤又は区域内に密閉された空間140を作り出してもよい。下流バルーン107は、動脈瘤の近位及び/又は遠位にあるポイントで、血管の内径と流体密封を形成してもよい。下流バルーン107の拡張可能な膜は、下流バルーン107の外面が、下流バルーン107の拡張可能な膜の特性(例えば、弾性)に応じて動脈瘤202の形状に適合するように、近位及び遠位の密閉ポイントの間の密閉された空間140に外側に放射状に拡張しないように、密閉された空間140に部分的に拡張するように、又は密閉された空間140に全体的に拡張するように、構成されてもよい。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、図3Aに表されるように、動脈瘤202及び血管壁200の形状に適合するのに十分にコンプライアントであり得る。いくつかの実施形態において、拡張した下流バルーン107は、下流バルーン107が動脈瘤202と流体密封を形成する場所に近接する血管壁の直径を若干拡張してもよい。細孔126は、細孔126の少なくとも一部分が、密閉された空間140と流体連通しており、密閉された空間140又は密閉された空間内の組織への治療用膨張流体の送達を可能にするように、近位の流体密閉及び遠位の流体密閉の間に位置するように構成された中央部に沿って配置され得る。いくつかの実施形態において、密閉された空間140と流体連通していない下流バルーン107の任意の残った細孔126は、細孔126が、拡張された構成中の血管200の壁に対して圧力をかけるように構成されるような構成に、下流バルーン107上に配置され得る。下流バルーン107が拡張される場合、下流バルーン107の外径に対する血管壁の逆圧は、流体がそれらの細孔126を通る任意のかなりの流量で流れることができないように、血管内環境からの血管壁と接触する

30

40

細孔126を効果的に密閉し得る。この構成は、血管の非標的体積への、及び/若しくは治療剤が下流の血管系内の血流に拡散し得る血管の下流部分への治療剤の送達を防止又は最小化し得る。いくつかの実施形態において、膨張流体内の治療剤と細孔126に対して密閉された組織との間の接触は、血管壁を処置するのに使用され得る。いくつかの実施形態において、複数の細孔126は、動脈瘤の一部等の血管壁と接触して圧力をかけるように構成さ

50

れた領域全体にわたって高密度で間隔をあけていてもよい。いくつかの実施形態において、細孔126は、標的血管組織に近接させてもよいが(例えば、0.3mm以下、0.2mm以下、0.1mm以下、0.075mm以下、0.05mm以下、0.025mm以下、0.001mm以下等)、実質的に接触してはならず、下流バルーン107の拡張可能な膜及び血管壁の間の密閉された空間140の体積を低減する。

【0063】

いくつかの実施形態において、細孔126は、図3Bに図示されるように、下流バルーン107の遠位部に沿って下流バルーン107に配置され得る。下流バルーン107は、血管の動脈瘤又は標的領域の近位端の近くに位置して、拡張され得、バルーンに、動脈瘤若しくは標的部分の近位端又はその近位に流体密閉を形成させる。細孔126が配置された下流バルーン107の遠位部は、細孔126の少なくとも一部が、下流バルーン107によって形成された近位の密閉及び上流バルーン105によって形成された遠位の密閉の間の密閉された体積142と流体連通するように、下流バルーン107によって形成された近位の流体密閉に対して遠位に位置し得る。遠位部の近位にある下流バルーン107の部分は、細孔126を含んでいなくてもよく、又は遠位部よりも少ない細孔126を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、遠位部は、下流バルーン107の最大拡張直径の一般に遠位にあるバルーンの一部として規定され得る。いくつかの細孔126は、血管壁の逆圧が、本明細書の他の箇所で記載されるように、血管内環境から細孔126を有効に密閉するように、近位の流体密閉が形成される血管壁に対して圧力をかけるように構成され得る。この構成は、治療剤が下流の血管系の血流に拡散し得る血管の下流部分への治療剤の送達を防止又は最小化し得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、動脈瘤の完全に下流に位置するように構成され得、動脈瘤が閉じ込められる上流バルーン105及び下流バルーン107の間の密閉された体積142を作り出す。

【0064】

いくつかの実施形態において、図3Cに概略的に図示されるように、下流バルーン107は、動脈瘤の長さより短い長さを含んでいてもよく、動脈瘤内に完全に位置してもよい。下流バルーン107の拡張された構成は、動脈瘤の血管壁と又はそれと近接して接触して、下流バルーンの拡張可能な膜が設置され得る。送達カテーテル100は、バルーン107の長さに沿った中間点が動脈瘤の中間点と実質的に長軸方向に整列するように、又はバルーン107の中間点が動脈瘤の近位部又は遠位部内に位置し得るように、動脈瘤内の下流バルーン107に位置するように構成され得る。下流バルーン107は、動脈瘤の長さ内に全体が位置していてもよく、又はバルーン107は、部分的に動脈瘤内に、及び部分的に動脈瘤の外側に位置していてもよい。他の実施形態において、上流バルーン105は、下流バルーン107に加えて又はそれに代わる浸出バルーンであってもよく、下流バルーン107に関して記載された同じ若しくは類似の特徴の一部又は全てを含んでいてもよい。

【0065】

図2Aに示されるもの、並びに任意選択で図2B及び2Cに示されるものを含むいくつかの実施形態において、上流バルーン105は、中間シャフト区域120によって分離された固定の空間関係で下流バルーン107に接続される。中間シャフト区域120の長さは、上流バルーン105から特定の距離だけ下流に下流バルーン107が位置するように構成され得る。例えば、上流バルーン105は、腎動脈の間の腹部大動脈内に固定され得る。上流バルーン105は、下行大動脈からの順行性の血流及び腎動脈からの逆行性の血流が、下流バルーン107の方向に流れるのを閉塞し得る。中間シャフト区域120の長さは、図3A~3Cに関して記載された構成の1つにおけるように、腹部大動脈瘤の典型的な場所の近く又はそれに隣接して下流バルーン107が位置するように構成され得る。本明細書の他の箇所で記載されるように、送達カテーテル100は、バルーン107の長さが、動脈瘤の長さと同様に同じ若しくはそれよりも長い場合、又は動脈瘤の下流の端の近くにある場合、動脈瘤を横断して下流バルーン107が位置するように構成され得る。いくつかの実行において、下流バルーン107の長さは、動脈瘤の長さよりも短くてもよい。いくつかの実行において、下流バルーン107のサイズ(例えば、長さ)及び/又は位置決め(例えば、中間シャフト区域120の長さ)は、動脈瘤のサ

イズ及び/又は動脈瘤の進行の段階に依存し得る。腹部大動脈瘤は、経時的にサイズ(及び対応する血管の長さ)が増加し得る。使用者は、異なるサイズ、位置及び/又は進行の段階の動脈瘤について構成された送達カテーテル100の様々な構成から選択してもよい。

【0066】

いくつかの実施形態において、上流バルーン105及び下流バルーン107の分離距離は調節可能であり得る。例えば、図2B及び2Cに図示される実施形態において、二次シャフト114は、任意選択で、上流バルーン105及び下流バルーン107の間の距離が可変であり調節可能であるように(例えば、連続して又は徐々に)、送達カテーテル100の長軸に沿ってメインシャフト110内で自由に移動可能であり得る。メインシャフト110の遠位端部は、メインシャフト110の内径及び二次シャフト114の外径の間に位置する密閉特徴を含んでいてもよく、これは、血管内環境から第1の膨張ルーメン112への流体の流れを防止又は軽減しながら、メインシャフト110に対して、二次シャフト114が軸方向に移動する(例えば、スライドする)ことを可能にする。メインシャフト110及び二次シャフト114の相対的な位置決めは、送達カテーテル100の近位端部に配置されたロッキング機構によって一時的に所定の位置にロックされ得る。いくつかの実施形態において、二次シャフト114は、メインシャフト110に対して遠位の閾値を超えて遠位に進むこと、及び/又はメインシャフト110に対して近位の閾値を超えて近位に後退することを防止し得る。例えば、いくつかの実施形態において、上流バルーン105は、メインシャフト110の遠位端部を通り越して近位に引き抜かれるように構成されなくてもよい。上流バルーン105は、第1の中央ルーメン112内で受け入れるように構成されなくてもよい(例えば、寸法)。いくつかの実施形態において、送達カテーテル100の近位端部での特徴並びに/又はメインシャフト110の内径及び二次シャフト114の外径の間の第1の中央ルーメン112内の特徴は、ある特定のポイントを超えて近位及び/又は遠位の方向で、軸方向の移動を防止し得る。

【0067】

いくつかの実施形態において、二次シャフト114は、メインシャフト110の第1の中央ルーメン112から除去可能であり得る。二次シャフト114は、可逆的に、メインシャフト110に挿入可能であり得、及びメインシャフト110から除去可能であり得る。二次シャフト114は、上流バルーン105が未拡張又は圧縮された構成である場合にのみ除去されるように構成され得る。いくつかの実行において、二次シャフト114は、メインシャフト110に挿入され得、メインシャフト110が血管系の標的部位又は一般的な標的領域にナビゲートされた後、メインシャフト110の遠位端部を越えて遠位に進み得る。いくつかの実行において、メインシャフト110は、二次シャフト114が血管系の標的部位又は一般的な標的領域にナビゲートされた後、二次シャフト114の上を進み得る。送達カテーテル100は、単一ユニットとして治療手順後に血管系から除去され得、又はメインシャフト110若しくは二次シャフトは、その後任意の順序で除去され得る。拡張可能な部材104、106は、送達デバイス100又はその要素の構成要素を血管系から除去する前に、圧縮又は未拡張であり得る(例えば、バルーン105、107はしばまされ得る)。

【0068】

いくつかの実施形態において、送達カテーテル100の構成要素の1つ又は複数は、X線不透過性材料を含んでいてもよく、又はX線不透過性要素(例えば、X線不透過性リング)が、送達カテーテル100に追加されてもよい。例えば、X線不透過性リングは、メインシャフト110の遠位端部、二次シャフト114の遠位端部、中間シャフト区域120の遠位端部及び/又は近位端部、並びに上流又は下流バルーン105、107(例えば、バルーンの近位端部及び遠位端部)のうちの1つ又は複数に追加されてもよい。X線不透過性要素又は他の検出可能要素の使用は、X線透視法又は他の適切な画像化手段等により、血管系内の送達カテーテルの視覚追跡を可能にし得、及び/又は血管系内の上流バルーン105及び/又は下流バルーン107の位置決めの評価を可能にし得る。いくつかの実行において、上流バルーン105及び下流バルーン107の一方又は両方の膨張流体は、造影剤を含んでいてもよい。造影剤の使用は、使用者がバルーンの膨張の状態又は量を評価することを可能にし得、使用者がバルーンが血管を閉塞したかを決定することを可能にし得、並びに/又は下流バルーン107の場合

において、使用者が血管及び/若しくは動脈瘤への治療剤の送達を監視することを可能にし得る。

【0069】

いくつかの実施形態において、送達カテーテル100は、血管系への及び血管系内のデバイスの導入並びに/又はナビゲーションを容易にするための1つ又は複数のガイドワイヤとともに使用可能であり得る。いくつかの実施形態において、ガイドワイヤは、例えば、二次シャフト114が第1の中央ルーメン112から除去可能である場合、第1の中央ルーメン112内で受け入れられ得、及び/又はガイドワイヤは、二次中央ルーメン116内で受け入れられ得る。いくつかの実施形態において、二次中央ルーメン116等のルーメンは、ガイドワイヤがルーメンの長さに沿ってある特定のポイントを超えて遠位に伸長するのを防止するように構成され得る。例えば、二次ルーメンは、ガイドワイヤが任意の更なる遠位に伸長するのを防止する直径の、キャッチ又はテーパー状又はステップダウン状の寸法であってもよい。二次中央ルーメン116は、二次シャフト114の遠位端部で開いていてもよく、又は閉じていてもよい。ガイドワイヤは、中央ルーメンが血管内環境と遠位で開いた実施形態において、二次シャフト114の遠位端部を超えて遠位に伸長するように構成され得る。いくつかの実行において、送達カテーテル100は、ガイドワイヤが標的部位に又はその近くにナビゲートした後、ガイドワイヤの上に導入され得る。いくつかの実行において、送達カテーテル100は、ガイドワイヤを使用せずに、標的部位にナビゲートすることが可能であり得る。例えば、腹部大動脈内の適用のために、送達カテーテル100は、操縦性についての必要性なく、大腿動脈を通じたアクセスを介して位置に容易に押し進められ得る。いくつかの実施形態において、送達カテーテル100は、メインシャフト110等の操縦可能な構成要素を含んでいてもよく、これはデバイスの遠位端部102の近くで曲がるように構成され得る。送達カテーテル100は、デバイスの遠位端部102から、又はその近くからデバイスの近位端まで伸長する1つ又は複数のプルワイヤを含んでいてもよい。送達カテーテル100の近位端部における制御の操作は、1つ又は複数の方向に送達カテーテル100の遠位部を曲げるように構成され得る。送達カテーテル100の操縦性は、送達カテーテル100の導入及び/又はナビゲーションを容易にし得る。

【0070】

いくつかの実施形態において、図2Cに表されるように、二次中央ルーメン116の遠位端部は、血管内環境に対して開いていてもよい。いくつかの実施形態において、メイン内部ルーメン112の遠位端部は、血管内環境に対して少なくとも部分的に開いていてもよい。これらの実施形態において、一部の血液は、送達カテーテルデバイスを横切るこれらのルーメンを通して近位に流れ得る。送達カテーテル100は、これらのルーメンを通る血流が、本明細書の他の箇所に記載されるように、拡張した上流バルーン105及び拡張した下流バルーン107の間の密閉された体積142に入らないように構成され得る。いくつかの実施形態において、送達カテーテル100の内部ルーメンを通る血流は、送達カテーテル100の近位端部と流体連通していてもよい。いくつかの実施形態において、送達カテーテル100は、血流又はその少なくとも一部が密閉された体積142の下流の血管に戻ることができるように、下流バルーン107に近接して位置する血管内環境と流体連通している1つ又は複数のポート(示さない)を含んでいてもよい。第1の中央ルーメン112及び/又は二次中央ルーメン116は、送達カテーテル100の近位端部を通るよりもむしろ、下流の血管内の空間への血流を促進する使用の間に、近位端部で密閉され得る。いくつかの実行において、これらのルーメンを通る血流は無視できる場合がある。例えば、ルーメンの直径は、血液のかなりの体積が送達カテーテル100の使用の間にルーメンを通して推進されないように、十分に小さくあり得る。いくつかの実行において、これらのルーメンを通る血流は無視できない場合がある。いくつかの実施形態において、ルーメンは、手順の間に大動脈を通る血流を維持するために使用され得、血液の閉塞及び治療的処置の時間を長くするのを容易にし得る。

【0071】

いくつかの実施形態において、本明細書の他の箇所に記載のルーメンは、2つ以上のシ

シャフトの同心円状の位置決めから形成されなくてもよいが、むしろ1つ又は複数の単一シャフトの本体内のチャンネルとして形成された内部ルーメンとして構成され得る。例えば、メインシャフト110は、下流バルーン107の中央を通して上流バルーン105まで、デバイスの近位端部から伸長し得る。メインシャフト110は、メインシャフト110の本体材料内で形成される複数の内部ルーメン(例えば、非同心円状ルーメン)を含んでいてもよい。内部ルーメンは、互いに実質的に平行に動き得る。内部ルーメンは、送達カテーテル100の長軸に沿って異なる長さに伸長し得る。内部ルーメンは、送達カテーテル100の異なる構成要素と流体連通していてもよい。例えば、1つの内部ルーメンは、上流バルーン105と流体連通していてもよく、別の内部ルーメンは、下流バルーン107と流体連通していてもよい。メインシャフト110又は他のシャフト構成要素は、本明細書の他の箇所に記載されるものを超える追加ルーメンを含んでいてもよい。例えば、送達カテーテル100は、ガイドワイヤを受け入れるために構成されたルーメン、及び/又は吸引を提供するために構成されたルーメンを有し得る。

10

20

30

40

50

【0072】

例えば、いくつかの実施形態において、送達カテーテル100は、中間シャフト区域120に沿って位置する吸引ポートと流体連通している吸引ルーメンを含んでいてもよい。図2Bは、中間シャフト区域120に配置された補充流体ポート139と流体連通している補充内部ルーメン138を概略的に表す。補充内部ルーメン138は、本明細書の他の箇所に記載されるように、吸引ルーメン又は薬物送達ルーメンとして使用され得る。いくつかの実行において、吸引ルーメンは、上流バルーン105及び下流バルーン107の間の密閉された体積内の血管内環境を吸引するために使用され得る。治療剤の送達の前及び/又はその間の密閉された体積からの流体(例えば、血液)の吸引は、送達デバイス100を使用して密閉された体積に送達され得る治療剤の体積及び/又は濃度を増加させ得る。いくつかの実行において、密閉された体積142は、治療剤を使用する処置の後、並びに上流バルーン105及び/又は下流バルーン107をしぼませる前に、吸引され得る。血流を復元する前の血管内環境からの治療剤の除去は、治療剤を血流に放出する任意の下流及び/又は非非局在化効果を排除、低減又は軽減し得る。いくつかの実施形態において、密閉された体積142と流体連通している補充内部ルーメン138は、浸出バルーンに加えて又はそれに代えて、密閉された体積142に治療剤を送達するために使用され得る。

【0073】

図4A~4Cは、第3の拡張可能な部材108を含む送達カテーテル100の例を概略的に図示する。第3の拡張可能な部材108は、図4Aに示されるように、内部バルーン109であり得る。図4A及び4Bは、図2Aに関して記載されるものと同じ又は相対的に類似の特徴を含んでいてもよく、図4Bは、内部バルーン109の包含を除いて、図2Cに関して記載されるものと同じ又は相対的に類似の特徴を含んでいてもよい。内部バルーン109は、図4A~4Cに示されるように、下流バルーン105の内部内に完全に位置し得る。内部バルーン109は、三次膨張ルーメン134と流体連通していてもよい。図4Aに示されるように、三次膨張ルーメン134は、メインシャフト110内に形成され得る。いくつかの実施形態において、三次膨張ルーメン134は、第1の膨張ルーメン113の内部に放射状に形成され得る。三次膨張ルーメン134は、図4Aに示されるように、第1の中央ルーメン112によって形成され得る。いくつかの実施形態において、三次膨張ルーメン134は、メインシャフト110の第1の中央ルーメン112内に運ばれる別のチューブ状構成要素から形成され得る。

【0074】

内部バルーン109は、拡張可能な膜を含んでいてもよい。内部バルーン109の拡張可能な膜は、下流バルーン107及び/又は上流バルーン105の拡張可能な膜と同じ及び/又は異なる材料を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、図4Aに示されるように、拡張可能な膜は、内部バルーン109の内部体積が加圧され得るように、二次シャフト114と流体の密封を形成する二次シャフト114と(例えば、そこで又は近くで)連結される。膨張流体の上流バルーン105への導入は、内部バルーン109を、三次膨張ルーメン134及び遠位の流体の密封の間で外向きに放射状に拡張させ得る。内部バルーン109の拡張可能な膜の遠位端

部は、下流バルーン107の拡張可能な膜の遠位端部と実質的に長軸方向に整列され得るか、又は下流バルーン107の拡張可能な膜が二次シャフト114に連結される場所の近位にあるポイントで二次シャフト114に連結され得る。

【0075】

いくつかの実施形態において、図4Bに示されるように、内部バルーン109の拡張可能な膜の近位端部及び遠位端部は、二次シャフト114の外径の周囲で流体の密封を形成する二次シャフト114に連結され得る。内部バルーン109の拡張可能な膜の遠位端部は、下流バルーン107の拡張可能な膜の遠位端部と実質的に長軸方向に整列され得るか、又は下流バルーン107の拡張可能な膜が二次シャフト114に連結される場所の近位にあるポイントで二次シャフト114に連結され得る。内部バルーン109の拡張可能な膜の近位端部は、下流バルーン107の拡張可能な膜の近位端部と実質的に長軸方向に整列され得るか、又は下流バルーン109の近位端部の遠位にあるポイントで二次シャフト114に連結され得る。膨張流体は、膨張流体の導入の際に、拡張可能な膜が内部バルーン109の拡張可能な膜の近位端部及び遠位端部の間の外側に放射状に拡張するのを可能にする内部バルーン109の内部体積を加圧するために導入され得る。膨張流体は、二次シャフト114の側壁において形成される1つ又は複数の三次膨張ポート136を通して内部バルーン109の内部に導入され得る。三次膨張ルーメン134は、メインシャフト110よりもむしろ二次シャフト114内に配置され得る。三次膨張ポート136は、二次シャフト114の側壁を通過し得る。いくつかの実施形態において、複数の三次膨張ポート136は、内部バルーン109の拡張可能な膜の近位端部及び遠位端部の間で二次シャフト114に沿って長軸方向に間隔をあけ得る。いくつかの実施形態において、複数の三次膨張ポート136は、二次シャフト114の外径の周囲で放射状に間隔をあけ得る。

【0076】

いくつかの実施形態において、図4Cに示されるように、三次膨張ポート136は、メインシャフト110の側壁に形成され得、内部バルーン109は、メインシャフト110の外径に対して近位及び遠位の密閉ポイントで連結され得る。いくつかの実施形態において、内部バルーン109は、一般に、下流バルーン107に関して本明細書の他の箇所に記載のように、ドーナツ形のバルーンであり得る。ドーナツ形の内部バルーン109は、下流バルーン107の内部体積内に配置され得る。いくつかの実施形態において、ドーナツ形の内部バルーン109の拡張可能な膜の内面は、送達カテーテル100の構成に応じて、近位端部、遠位端部で、又は内面の長さ若しくは長さの一部に沿って、メインシャフト110又は二次シャフト114に連結され得る。いくつかの実施形態において、内部のドーナツ形のバルーン109は、下流バルーン107の拡張可能な膜に連結され得る。いくつかの実施形態において、内部のドーナツ形のバルーン109は、シャフト及び下流バルーン107の拡張可能な膜に連結され得る。いくつかの実施形態において、ドーナツ形の内部バルーン109は、下流バルーン107の内部体積内で浮遊していてもよい。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、一般に、本明細書の他の箇所に記載のドーナツ形のバルーンであり得、内部バルーン109は、下流バルーン107の環状の内部体積内に配置され得る。一般にドーナツ形の内部バルーン109は、一般にドーナツ形の下流バルーン107の拡張可能な膜の内面及び/若しくは外面に連結され得るか、又は内部バルーン109は、下流バルーン107の環状の内部体積内に浮遊していてもよい。

【0077】

内部バルーン109は、下流バルーン107の拡張、及び/又は下流バルーン107からの膨張液体(治療剤を含む)の排出を容易にし得る。内部バルーン109の包含及び膨張は、有利には、下流バルーンを拡張させるために必要な下流バルーン107内の膨張流体の体積を低減し得、及び/又は下流バルーン107の細孔126を通して膨張流体を排出し得る。下流バルーン109内で使用される膨張流体の低減は、治療剤を節約することができる。内部バルーン109の使用は、膨張流体が細孔126を通して排出される下流バルーン107の内部内の圧力を低減し得る。いくつかの実行において、膨張流体の体積は、下流バルーン107を完全に拡張させる、又は標的血管の内径に下流バルーン107を拡張させるのに不十分である下流バルーン

ン107の内部体積に導入され得る。内部バルーン109は、膨張させて、下流バルーン107の内部内の膨張流体の体積が下流バルーン107の拡張可能な膜に対して圧力をかけ、下流バルーン107を拡張させ得る。いくつかの実施形態において、膨張流体の体積は、内部バルーン109の合計体積及び下流バルーン107内の膨張流体の体積が下流バルーン107の内部体積と実質的に等しくなると直ぐに、又は膨張流体の体積のために利用可能な体積の低減が、下流バルーン107内の内部圧力が最小閾値を超えるのに十分に小さいと直ぐに、かなりの(例えば、無視できない)速度で細孔126を通して送達され得る。

【0078】

本明細書に記載のバルーンのいずれか又は全ては、様々な形状を含んでいてもよい。デバイスのバルーンの形状は、同じ又は異なってもよい。様々な実施形態において、バルーンの形状は、回転の表面によって規定され得る。いくつかの実施形態において、バルーンは、実質的に球状の形状を含み得る。いくつかの実施形態において、バルーンは、長球状の形状又は偏球状の形状等の球状の形状を含み得る。球状体の長軸は、送達カテーテル100の長軸と整列されてもよい。様々な実施形態において、バルーンの長さは、その拡張された構成(例えば、長球状)でバルーンの直径よりも長くてもよい。いくつかの実施形態において、バルーンは、先のとがったフットボール形状を含み得る。いくつかの実施形態において、バルーンは、円柱状の形状を含み得る。バルーンは、バルーンの外面と端を形成する送達デバイス100の長軸から伸長する明確に異なる近位面及び遠位面を含んでいてもよい。近位面及び/又は遠位面は、実質的に、平坦、一般に凹状及び/又は一般に凸状であり得る。バルーンの外面は、近位面及び/若しくは遠位面の直径よりも大きい、それと実質的に等しい、又はそれよりも小さい直径まで伸長してもよい。外面は、一般に、平坦、凹状又は凸状であり得る。いくつかの実施形態において、浸出バルーンの細孔126は、バルーンの外面に、又は近位面及び遠位面の外面のみ、並びに一方のみに(例えば、下流バルーン107の遠位面)、配置され得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、内部細孔を含む1つ又は複数の内部層を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、内部細孔は、一般に、細孔126の直径よりも大きい又は等しい直径を含んでいてもよい。内部細孔は、下流バルーン107の内部内での膨張流体(及び治療剤)の均一な分布を容易にするのを助け得るパッフルとしての機能を果たし得る。

【0079】

拡張された構成における上流バルーン105の外径(例えば、その最大幅のポイント)は、少なくともおよそ1.5cm、1.75cm、2.0cm、2.25cm、2.5cm、3.0cm又は3.5cmであり得る。拡張された構成における上流バルーン105の外径は、健康な腹部大動脈(例えば、腎動脈の近く)の直径に一致するように、又はわずかに超えるように構成され得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、それが腹部大動脈瘤の下流及び任意選択で上流の大動脈と、又は動脈瘤の相対的に拡大されていない部分又は複数の部分と流体の密閉を形成し得るように(例えば、動脈瘤の近位端及び/又は遠位端の近く)、健康な大動脈の直径に、又は健康な大動脈の直径をわずかに超える直径に拡張するように構成され得る。このような実施形態において、拡張された構成における下流バルーン107の外径は、上流バルーン105の外径と実質的に等しくあり得るか、又は拡張された構成における上流バルーン105の外径よりもわずかに大きくあり得る。拡張された構成における下流バルーン107の外径は、少なくともおよそ1.5cm、1.75cm、2.0cm、2.25cm、2.5cm、3.0cm、3.5cm又は4.0cmであり得る。下流バルーン107が壁を腹部大動脈瘤の嚢に拡張させるように構成される実施形態において、下流バルーン107は、上流バルーン105の外径よりも実質的に大きい、拡張された構成における外径を有し得る。拡張された構成における下流バルーン107の外径は、少なくともおよそ1.5cm、1.75cm、2.0cm、2.25cm、2.5cm、3.0cm、3.5cm若しくは4.0cm、4.5cm、5.0cm、5.5cm、6.0cm、6.5cm、7.0cm、7.5cm又は8.0cmであり得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107の拡張直径は、上流バルーン105の拡張直径の少なくとも約100%、125%、150%、175%、200%、300%、400%又は500%であり得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107の総体積(例えば、拡張された構成における)又は送達カテーテル100の送達可能な流体の保持能力(例えば、下流バルーン107及び第1の膨張ルー

10

20

30

40

50

メン113の内部体積)は、少なくとも約1mL、2mL、3mL、5mL、10mL、20mL、30mL、40mL、50mL、60mL、70mL、80mL、90mL、100mL、125mL、150mL、175mL又は200mLであり得る。

【0080】

下流バルーン107が腹部大動脈瘤に拡張されるか、又はそれと接触して圧力がかけられる送達カテーテル100は、破裂する傾向が低い動脈瘤に特に適している場合がある。いくつかの例において、破裂のリスクは、動脈瘤のサイズ(例えば、最大直径)によって特徴付けられ得る。より小さな動脈瘤(例えば、約6cm、5cm、4cm又は3cm以下)は、破裂する傾向が低くあり得る。腹部大動脈瘤は、経時的にサイズが成長する傾向があり得、破裂する傾向がより高くなり得る。動脈瘤の血管壁は、動脈瘤が成長するにつれて、弱くなり得る。いくつかの実行において、本明細書に記載の送達カテーテル100は、診断された腹部大動脈瘤の初期の介入処置のために特に有用であり得る。

10

【0081】

下流バルーン107の長さは、少なくとも約0.5cm、1cm、2cm、3cm、4cm、5cm、6cm、7cm、8cm、9cm又は10cmであり得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107の長さは、本明細書の他の箇所で記載されるように、腹部大動脈瘤の長さに及ぶように構成されてもよい。いくつかの実施形態において、腹部大動脈瘤は、比較的小さいか、又は発達の初期段階であり得る。いくつかの実施形態において、上流バルーン105の長さは、下流バルーン107の長さと同じであり得るか、又はこれは、下流バルーン107の長さよりも短くあり得る。いくつかの実施形態において、上流バルーン105の長さは、少なくとも約0.5cm、1cm、1.5cm、2cm、2.5cm又は3cmであり得る。いくつかの実施形態において、上流バルーン105は、一般に球状の形状を含んでいてもよく、下流バルーン107は、一般に長球状の形状を含んでいてもよい。

20

【0082】

内部バルーン109を含む実施形態において、内部バルーン109は、下流バルーン107と同じ又は異なる形状であってもよい。内部バルーン109は、下流バルーン107と同じ又はそれよりも小さい拡張直径を含んでいてもよい。内部バルーン109は、下流バルーン105と同じ又はそれよりも小さい長さを含んでいてもよい。内部バルーン109は、下流バルーン105と同じ又はそれよりも小さい最大内部体積を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、内部バルーン109の体積、長さ及び/又は拡張直径は、下流バルーン107のおよそ100%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%又は40%以上であり得る。内部バルーン109の長さが下流バルーン107の長さよりも短い実施形態において、内部バルーン109は、長軸に対して、下流バルーン内の中央に、又は下流バルーン107の近位端部若しくは遠位端部の方向に、位置してもよい。内部バルーン109の近位端部は、下流バルーン107の近位端部と整列されてもよく、又は整列されなくてもよい。内部バルーン109の遠位端部は、下流バルーン107の遠位端部と整列されてもよく、又は整列されなくてもよい。

30

【0083】

いくつかの実施形態において、送達カテーテル100の上流バルーン105、下流バルーン107及び/又は内部バルーン109の未拡張の直径は、約0.5mm、1mm、2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、8mm、9mm又は10mm以下であり得る。1つ又は複数のバルーンの未拡張の直径は、同心円状に取り囲まれたシャフト又はアクセスシースのルーメン内に受け入れられるように構成され得る。

40

【0084】

いくつかの実施形態において、浸出バルーン(例えば、下流バルーン107)は、少なくとも約5、10、20、30、40、50、100、200、300、500又は1000個の細孔126を含んでいてもよい。個々の細孔126の直径(又は最大直径)は、同じであってもよく、又は異なってもよい。細孔126の直径は(例えば、拡張された構成における)、およそ0.01mm、0.02mm、0.03mm、0.04mm、0.05mm、0.06mm、0.07mm、0.08mm、0.09mm、0.1mm、0.2mm、0.3mm、0.4mm、0.5mm、0.6mm、0.7mm、0.8mm、0.9mm又は1mm以下であり得る。いくつかの実施形態において、拡張された構成における細孔126の直径は、未拡張の構成における細孔126の直径の少なくとも約1倍、1.25倍、1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍又は10倍であり

50

得る。細孔126は、いくつかの実施形態において、特に、下流バルーン107が、コンプライアントでない拡張可能な膜を含む場合、拡張の状態に関わらず同じサイズであり得る。いくつかの実施形態において、細孔126は、下流バルーン107の長さ全体にわたって配置されてもよい。いくつかの実施形態において、細孔126は、下流バルーン107(例えば、拡張された構成における)の長さのほぼ中間の20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%だけにわたって配置されてもよい。いくつかの実施形態において、細孔126は、下流バルーン107の長さの遠位部だけにわたって配置されてもよく、遠位部は、下流バルーン107(例えば、拡張された構成における)の長さの約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%以下を含む。

【0085】

いくつかの実施形態において、メインシャフト110の外径は、約1mm、2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、8mm、9mm又は10mm以下であり得る。いくつかの実施形態において、メインシャフト110の外径は、およそ9Fr、10Fr、11Fr、12Fr、13Fr、14Fr、15Fr、16Fr、17Fr又は18Frであり得る。メインシャフト110は、およそ0.1mm、0.2mm、0.3mm、0.4mm、0.5mm、0.6mm、0.7mm、0.8mm、0.9mm、1mm、1.25mm、1.5mm、1.75mm又は2.0mm以下の側壁の厚さを有していてもよい。二次シャフト114は、メインシャフト110の内径と実質的に等しいか、又はわずかに小さい外径を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、近位端部から遠位端部102までの送達カテーテル100の長さは、少なくとも約20cm、25cm、30cm、35cm、40cm、45cm又は50cmであり得る。

【0086】

送達カテーテル100の様々な構成要素は、カテーテルの設計の技術分野において公知の1つ又は複数の材料から製造されてもよい。材料、特に血管内環境と接触して設置されるように構成される材料は、生体適合性材料から製造されてもよい。いくつかの実施形態において、メインシャフト110及び/又は二次シャフト114等の送達カテーテルの1つ又は複数の構成要素は、ポリウレタン(PU)、ポリエチレン(PE)、ポリ塩化ビニル(PVC)、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、フッ化ポリビニリデン(PVDF)、他のフルオロポリマー、ポリエーテルブロックアミド(例えば、PEBAX(登録商標)又はVestamid(登録商標))、ナイロン等を含んでいてもよい。様々な実施形態において、シャフト及び/又はバルーンは、化学的及び/若しくは機械的に処理/加工(例えば、プラズマエッチング)又はコーティングされて、生体適合性又は機械的特性(例えば、潤滑特性及び/又は親水性表面特性)を提供し得る。例えば、送達カテーテル100の1つ又は複数の構成要素は、ポリエチレングリコール(PEG)を含む配合物でコーティングされてもよい。

【0087】

いくつかの実施形態において、送達カテーテル100は、その近位端部にハンドルを含んでいてもよい。送達カテーテル100のメインシャフト110は、ハンドルの遠位端部から伸長し得る。メインシャフト110は、ハンドルを通して続いても、及び/又はハンドル内に形成されたチャンネルと流体連通していてもよい。ハンドルは、操作者が握るためのグリップ部を含んでいてもよい。ハンドルは、送達カテーテル100を遠位に進めるため、及び/又は近位に後退させるために使用され得る。送達カテーテル100が操縦可能である実施形態において、ハンドルは、例えば、1つ又は複数のプルワイヤの伸長及び後退を制御することによって、送達カテーテル100を操縦する(例えば、その遠位部を曲げる)ための1つ又は複数の制御を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、ハンドルは、第1の膨張ルーメン113及び二次膨張ルーメン117等の内部ルーメンの1つ又は複数と流体連通している1つ又は複数の流体ポートを含んでいてもよい。流体ポートは、膨張流体を送達カテーテル100に供給するため等の流体ラインに接続するためのルアー型コネクタを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、流体ポートは、流体供給源からハンドルへの流体の流れを調整するための二方コック又は他のバルブを含んでいてもよい。流体ラインは、シリンジ若しくはポンプ及び/又は吸引を提供するための真空源等の加圧された流体(例えば、膨張流体)の供給源に伸長してもよい。いくつかの実施形態において、もう1つの流体ポートは、送達カテーテル100の構成要素を受け入れるように構成され得る。例えば、二次シャ

10

20

30

40

50

フト114がメインシャフト110から除去可能である実施形態において、二次シャフト114は、メインシャフト110に受け入れられる流体ポートを通してハンドルの近位端部に挿入可能であり得る。二次シャフト114は、それがメインシャフト110を超えて遠位に伸長するまで、流体ポートを通して進み得る。ハンドルは、本明細書の他の箇所で記載されるように、シャフト110、114の相対的な位置決めを一時的に固定するための手段を含んでいてもよい。同様に、いくつかの実施形態において、ガイドワイヤは、第1の中央ルーメン112又は二次中央ルーメン116に受け入れられる1つ又は複数の流体ポートを通してハンドルの近位端部に挿入

可能であり得る。膨張流体がポンプ若しくは機械化シリンジによって供給される、及び/又は吸引が提供されるいくつかの実施形態において、内部ルーメンを通る流量を制御するためのコントローラーが存在していてもよい。コントローラーは、ハンドルから離れていてもよく、又はハンドルと連結若しくは一体化されてもよい。ハンドルは、膨張流体の流量及び/又は1つ又は複数の内部ルーメンに供給される真空圧を調節する(例えば、増加させる、減少させる、停止する及び/又は開始する)ための1つ又は複数の制御を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、制御は、ハンドルから離れていてもよい(例えば、リモートコントローラーの部分)。

【0088】

送達方法

いくつかの実行において、本明細書の他の箇所に記載の送達カテーテル100、又は送達カテーテル100と類似の特徴を有するデバイスは、治療剤を動脈瘤又は標的部位に送達することによって、血管の動脈瘤又は標的部位を治療的に処置するために使用され得る。本明細書において、PGGを含む治療用溶液を送達するために送達カテーテル100を使用して、腹部大動脈瘤を処置する例を記載する。本明細書に記載の手順の変形も包含され得る。いくつかの実行において、送達カテーテル100と異なるデバイスを使用してもよい。いくつかの実行において、PGG以外の治療薬、又はPGGに加えて治療薬が、送達されてもよい。いくつかの実行において、治療剤は、大動脈以外の別の血管又は体腔に送達されてもよい。いくつかの実行において、処置は、別の種類の動脈瘤のため、又は動脈瘤を含まず、健康で、異なる罹患状態を患っている血管壁若しくは血管の区域の処置のために適用されてもよく、及び/或いは治療剤は、血管に隣接する細胞環境又は細胞外環境を標的にするために血管壁を横断して送達されることが意図され得る。

【0089】

腹部大動脈瘤を処置するための方法を本明細書に記載する。方法は、送達カテーテル100に関して記載された本明細書の他の箇所に記載の工程のいずれかを含んでいてもよく、又はそれを省略してもよい。いくつかの実施形態において、送達カテーテル100は、患者の大腿動脈に導入される。送達カテーテル100は、未拡張の構成における全ての拡張可能な部材(例えば、上流バルーン105及び下流バルーン107)を用いて導入されてもよい。送達カテーテル100は、任意選択のアクセスシースを通して導入されてもよい。送達カテーテル100の遠位端部102は、標的の腹部動脈瘤の上流のポイントに位置する腹部大動脈及び上流バルーン105にナビゲートされてもよい。いくつかの実施形態において、ガイドワイヤは、標的の場所にナビゲートされてもよく、送達カテーテル100は、本明細書の他の箇所に記載のガイドワイヤの上に導入されてもよい。いくつかの実施形態において、送達カテーテル100は、送達カテーテル100の遠位端部102を操縦するためのガイドワイヤを使用して、ガイドワイヤの上で受け入れられてもよく、かつガイドワイヤと同時に標的の場所にナビゲートされてもよい。いくつかの実施形態において、送達カテーテル100は、ガイドワイヤを使用せずに導入されてもよい。上流バルーン105は、腎動脈のおおよその間に位置してもよい。上流バルーン105の腎動脈への部分的な拡張は、バルーンを固定するのを助け得る。手順の総時間は、腎動脈への血流の閉塞が手順の間に安全に維持され得るよう、本明細書の他の箇所で記載されるように、十分に短くあり得る(例えば、2~3分以下)。いくつかの実施形態において、上流バルーン107は、腎動脈の下流に固定されてもよい。腎動脈の下流の場所内での固定は、血流が閉塞される間に、より長い操作時間を可能に

し得る。上流バルーン105は、上流バルーン105への膨張流体の導入により拡張されてもよい。上流バルーン105は、送達カテーテル100が血管にしっかりと固定されるまで、及び/又は上流バルーン105の下流の血流が閉塞されるまで、拡張されてもよい。いくつかの実施形態において、操作は、X線透視法等の間接的な可視化の下で行ってもよい。可視化の方法のための適切な造影剤(例えば、X線透視法のための放射線造影媒体)が、血流を可視化する操作の前及び

/又は間に血流に注入されてもよい。したがって、血流の閉塞は、間接的な可視化によって視覚的に評価され得る。

【0090】

下流バルーン107は、腹部動脈瘤の下流の端の中に、その下流に、又はそれに沿って位置してもよい。中間シャフト区域120の長さが調節可能である実施形態において、送達カテーテル100は、上流バルーン105が所定の位置で固定された後、所定の位置に下流バルーン107が位置するように調節され得る。下流バルーン107は、上流バルーン105への膨張流体の導入により拡張されてもよい。下流バルーン107は、下流バルーン107の下流から逆行性の血流が閉塞されるまで、拡張されてもよい。造影剤の血流への注入は、本明細書の他の箇所に記載の血流の閉塞を確認するために使用されてもよい。上流バルーン105及び下流バルーン107の膨張は、2つのバルーン105、107の間の血管の区域内で流体的に密閉された体積142を作り出し得る。いくつかの実行において、下流バルーン107は、上流バルーン105の膨張の直後に膨張して、下流バルーン107の膨張が完了する前に、密閉された体積への逆行性の血流の量は防止又は最小化され得る。いくつかの実施形態において、上流バルーン105及び下流バルーン107は、連続して又は同時に、それぞれ部分的に膨張してもよく、次いで、上流バルーン105は、更に拡張して順行性の流れを閉塞してもよく、続いて、逆行性の流れを閉塞するために下流バルーン107が更に拡張されてもよい。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、上流バルーン105の膨張と同時に、又はその前に、膨張してもよい。

【0091】

いくつかの実施形態において、送達カテーテル100は、本明細書の他の箇所で記載されるように、下流バルーン107内に位置する内部バルーン109を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、内部バルーン109は、膨張流体が下流バルーン107に導入される前に、部分的又は完全に拡張されてもよい。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、内部バルーン109の膨張の前、又はそれと同時に、膨張流体の体積で充填されてもよい。第1の膨張ルーメン113は、内部バルーン109の拡張に起因する膨張流体の意図しない近位の流れを防止するために、近位端部で構成されてもよい。例えば、膨張流体ラインは、クランプされてもよく、又は圧力は、内部バルーン109が拡張されるにつれて、下流バルーン107から近位の膨張流体の流体の流れを防止するためにシリンジにおいて維持されてもよい。膨張流体の近位の流れを防止又は阻害することによって、内部バルーン109の膨張は、細孔126を通して下流バルーン107内で、膨張流体の体積の排出を良好に促進し得る。いくつかの実施形態において、下流バルーン107と連通している膨張液体は、下流バルーン107の膨張の後若しくは間に、治療剤を含む溶液に切り替えられてもよく、又は治療剤は、本明細書の他の箇所で記載されるように、下流バルーン107の膨張の間又は後に、膨張流体に添加されてもよい。いくつかの実施形態において、下流バルーン107に導入される膨張流体の初期体積は、治療剤を含んでいてもよい。

【0092】

下流バルーン107又は下流バルーン107及び内部バルーン109の膨張の際に、下流バルーン107内の膨張流体又はその部分体積は、細孔126又は細孔126の一部を通して、血管内環境に排出されてもよい。細孔126は、送達される膨張流体の少なくとも一部が、その全部又はその大部分ではないが、上流バルーン105及び下流バルーン107の間の密閉された体積142又はそのサブ体積に送達するように、下流バルーン127の拡張可能な膜の表面に位置してもよい。サブ体積は、血管と接触して設置された下流バルーン107によって形成される密閉された体積(例えば、密閉された空間140)であっててもよい。内部バルーン109なしの実

10

20

30

40

50

施形態において、治療剤を含む膨張流体は、拡張後に拡張した構成において下流バルーン107を維持するように構成された圧力又は体積流量で、下流バルーン107に供給され続けてもよい。送達デバイス100は、一定圧力で治療剤の注入を提供するように構成されてもよい。治療用膨張流体の下流バルーン107への導入は、所望の時間の間、細孔126を通して治療用膨張流体を送達するために、及び/又は細孔126を通して治療用膨張流体の所定の体積を送達するために、十分に長く維持され得る。内部バルーン109を含む実施形態において、治療用膨張流体は、下流バルーン107及び内部バルーン109の膨張後、下流バルーン107に導入され続けてもよい。いくつかの実施形態において、下流バルーン107内の膨張流体の体積は、内部バルーン109が細孔126を通して治療用膨張流体を排出するために拡張するので、補充されなくてもよい。

10

【0093】

いくつかの実施形態において、治療剤はPGGであってもよい。PGGは、およそ0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%又は1%(w/v)以上である最終濃度で、治療用膨張溶液に溶解されてもよい。本明細書の他の箇所で記載されるように、PGGのより高い濃度は、より効果的な処置を、特により短い処置時間にわたって提供し得る。したがって、より高い濃度は、より短い処置置換を可能にし得る。より高純度のPGGは、毒性不純物の非存在に起因して、より低純度のPGGよりも毒性が低くあり得る。したがって、より高純度のPGGは、より低純度のPGGよりも高い濃度で使用者に対して安全であり得る。PGGは、食塩水等の膨張流体に溶解されていてもよい(例えば、本明細書の他の箇所に記載の加水分解剤によって)。送達される治療用膨張流体の体積は、およそ150mL、125mL、100mL、75mL、50mL、40mL、30mL、20mL、15mL、10mL、8mL、5mL、3mL又は1mL以下であってもよい。いくつかの実施形態において、膨張流体は、本明細書の他の箇所に記載の密閉された体積が充填されるまで、下流バルーン107を通して送達され得る。いくつかの実施形態において、体積の充填は、膨張流体の送達に対する抵抗(一定圧力)の増加によって検出可能であり得る。いくつかの実施形態において、体積の充填は、膨張流体が検出可能な造影剤を含む場合、視覚的に認識可能であり得る。送達の時間は、約30分、10分、5分、4分、3分、2分、1分、45秒、30秒、20秒又は10秒以下であってもよい。送達の時間は、腎動脈が送達カテーテル100によって閉塞される実施形態において、より短くあり得る。いくつかの実行において、およそ10分以下の大動脈の閉塞を含む手順は、有利には、一般的な麻酔についての必要性なく行われ得る。送達される流体の正確な体積及び/又は送達の時間は、動脈瘤のサイズ又は処置される血管の処置される区域の体積に依存し得る。いくつかの実施形態において、治療用膨張溶液は、治療剤の血管への送達の間、およそ0.05mL/分~20mL/分、0.1mL/分~10mL/分、0.5mL/分~8mL/分又は1mL/分~5mL/分の間の体積流量で、下流バルーン107に送達されてもよい。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、膨張流体が、拡張後に治療剤の送達の間導入されるのと同じ体積流量での膨張流体の送達によって膨張されてもよい。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、拡張後の送達の体積流量よりも速い体積流量で膨張されてもよい。下流バルーン105の拡張の間のより速い流量は、膨張流体が細孔126を通して漏出するので、バルーンの拡張を容易にし得る。

20

30

【0094】

上流バルーン107を膨張させ、下流バルーン105の拡張の前に下流の血流を閉塞することによって、血管内環境内の下流バルーン107の拡張を引き起こすのに必要な逆圧は、有利には、低減され得る。下流の血流が閉塞された後、下流バルーン107は、患者の拡張期血圧(例えば、およそ60~80mmHg)を超える際に拡張されてもよいが、下流の血流が閉塞されない場合、収縮期圧力(例えば、およそ90~120mmHg)を超えることが必要であり得る。したがって、下流の血流の拡張(又は完全な拡張)前の下流の血流の閉塞は、下流バルーン107等の圧力が継続的に放出され得る浸出バルーンの拡張を容易にし得る。

40

【0095】

いくつかの実施形態において、血管又はその一部(例えば、上流バルーン105及び下流バルーン107の間の密閉された体積142)は、治療剤の送達の前又は後にすすがれてもよい。

50

すすぎ溶液(例えば、食塩水)は、治療剤の送達前(例えば、本明細書の他の箇所に記載の拡張の間)又は後に、下流バルーン107を通して血管内の空間に導入されてもよい。いくつかの実施形態において、すすぎ溶液は、本明細書の他の箇所で記載の別個の内部ルーメンを通して導入されてもよい。例えば、すすぎ溶液は、中間シャフト区域120に沿って位置する流体ポートを通して、密閉された体積に導入され得る。

【0096】

いくつかの実施形態において、血管又はその一部(例えば、上流バルーン105及び下流バルーン107の間の密閉された体積142)内の流体は、送達カテーテル100を通して吸引されてもよい。例えば、吸引は、本明細書の他の箇所で記載されるように、中間シャフト区域120に沿って位置する吸引ポートを通して、別個の内部ルーメンを通して提供され得る。いくつかの実施形態において、密閉された体積142は、治療剤の送達の前に、任意の血液及び/又はすすぎ溶液を除去するために吸引されてもよい。いくつかの実施形態において、密閉された体積142は、治療用膨張流体の新鮮な体積が血管内の空間に導入されるように、治療剤の送達と同時的に(例えば、連続して又は断続的に)すすがれてもよい。いくつかの実施形態において、密閉された体積142は、上流バルーン105及び/又は下流バルーン107をしぼませる前に、治療剤及び/又はすすぎ溶液を除去するために吸引されてもよい。吸引は、有利には、バルーン105、107がしぼむ際に、血流に治療剤を放出することによって、血管又は身体他の部分への治療剤の標的外の送達を防止し得る。

10

【0097】

治療的処置の完了の際に、拡張可能な部材104、106は、血管系からの送達カテーテル100の除去のために、圧縮されてもよく、又は膨張を止めてもよい。上流バルーン105及び下流バルーン107、並びに/又は内部バルーン109は、第1の膨張ルーメン113及び二次膨張ルーメン117をそれぞれを通して、近位で膨張流体を引き抜くことによって、しぼませてもよい。いくつかの実施形態において、下流バルーン107は、下流バルーン107内の膨張流体を補充することなく、拡張可能な膜の細孔126を通して膨張流体の全て又は一部を強引に通すことによって、しぼませてもよく、又は少なくとも部分的にしぼませてもよい。上流バルーン105は、下流バルーン107をしぼませる前、その後、又は実質的に同時にしぼませてもよい。内部バルーン109は、存在する場合、下流バルーン107の前、又はそれと実質的に同時にしぼませてもよい。バルーンをしぼませる際に、血流は、それぞれのバルーンの下流の大動脈の部分で回復し得る。血流が閉塞される総時間は、約30分、10分、5分、4分、3分、2分、1分、45秒、30秒、20秒又は10秒以下であってもよい。

20

30

【0098】

送達カテーテル100は、血管のアクセスポイントを通して近位で送達カテーテル100を引き抜くことによって、身体から除去され得る。送達カテーテル100が多数の構成要素(例えば、メインシャフト110及び二次シャフト114が分離可能である)を含むか、又は付属構成要素(例えば、アクセスシース及び/又はガイドワイヤ)と併せて使用されるいくつかの実施形態において、構成要素はそれらが導入されたのと逆の順序で引き抜かれてもよく、構成成分は異なる順序で引き抜かれてもよく、及び/又は構成要素又はその下位群は同時に引き抜かれてもよい。いくつかの実施形態において、拡張可能な部材104、106の一方又は両方は、送達カテーテル100を引き抜くために、未拡張の構成に設置されるか、又は少なくとも部分的に拡張を止める必要があり得る。

40

【0099】

定義

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。全ての特許、出願、公開出願及び他の刊行物は、それらの全体が参照によって組み込まれる。本明細書における用語についての複数の定義が存在する場合において、他に明記されない限り、この項の定義が優先される。

【0100】

本明細書に開示される化合物が少なくとも1つの不斉中心を有する場合、それらは、個

50

々のエナンチオマー及びジアステレオマーとして、又はラセミ体を含む、このような異性体の混合物として存在していてもよい。個々の異性体の分離、又は個々の異性体の選択的合成は、当技術分野における実務者に周知の様々な方法の適用によって達成される。他に指示されない限り、全てのこのような異性体及びその混合物は、本明細書に開示される化合物の範囲内に含まれる。更にまた、本明細書に開示される化合物は、1つ若しくは複数の結晶質形態又はアモルファス形態で存在していてもよい。他に指示されない限り、全てのこのような形態は、任意の多形形態を含めて、本明細書に開示される化合物の範囲に含まれる。加えて、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、水との溶媒和物(即ち、水和物)又は一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成してもよい。他に指示されない限り、このような溶媒和物は、本明細書に開示される化合物の範囲内に含まれる。

10

【0101】

当業者は、本明細書に記載のいくつかの構造が、速度論的である場合でさえ、他の化学構造によって正しく表され得る化合物の共鳴形態又は互変異性体であってもよいことを認識し、当業者は、このような構造が、このような化合物の試料の非常に少ない部分を表すのみであってもよいことを認識する。このような化合物は、描かれた構造の範囲内と見なされるが、このような共鳴形態又は互変異性体は本明細書では表さない。

【0102】

記載される化合物中に同位体が存在してもよい。化合物の構造において表されるそれぞれの化学元素は、前記元素のいずれの同位体を含んでいてもよい。例えば、化合物の構造において、水素原子は、化合物中に存在していることが明示的に開示又は理解され得る。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置で、水素原子は、限定されるものではないが、水素-1(プロチウム)及び水素-2(重水素)を含む、水素の任意の同位体であり得る。したがって、化合物に対する本明細書における言及は、文脈が明確に他を指示しない限り、全ての可能性がある同位体形態を包含する。

20

【0103】

本明細書で使用される「溶媒和物」という用語は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、溶媒及び本明細書に記載の化合物又はその塩の相互作用によって形成される化合物を指す。適切な溶媒和物は、薬学的に許容される、水和物を含む溶媒和物である。

30

【0104】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、医薬品における使用のために生物学的に又はその他の点で望ましくなくはない、化合物の生物学的有効性及び特性を保持する塩を指す。多くの場合において、本明細書に開示される化合物は、アミノ基及び/若しくはカルボキシル基又はそれらに類似の基の存在によって、酸及び/又は塩基の塩を形成することができる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸と形成され得る。塩を誘導することができる無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。塩を誘導することができる有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基と形成され得る。塩を誘導することができる無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム等が挙げられ、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウムの塩が特に好ましい。塩を誘導することができる有機塩基としては、例えば、第一級、第二級及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂等が挙げられ、特に、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン

40

50

及びエタノールアミンが挙げられる。多くのこのような塩は、Johnstonらの1987年9月11日に公開された国際公開第87/05297号(その全体が参照によって本明細書に組み込まれる)に記載されるように、当技術分野において公知である。

【0105】

本明細書で使用される場合、「a」及び「b」が整数である「C_a~C_b」又は「C_{a-b}」は、特定された基における炭素原子の数を指す。即ち、その基は、「a」から「b」まで、これを含む炭素原子を含有することができる。したがって、例えば、「C₁~C₄アルキル」又は「C₁₋₄アルキル」基は、1~4個の炭素を有する全てのアルキル基、即ち、CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、(CH₃)₂CHCH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-及び(CH₃)₃C-を指す。

10

【0106】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、元素の周期律表の7列目の放射性安定性原子、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素のいずれか1つを指す。

【0107】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、完全に飽和の(即ち、二重又は三重結合を含有しない)直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を指す。アルキル基は、1~20個の炭素原子を有していてもよい(それが本明細書に現れる場合はいつでも、「1~20」等の数値範囲は、所与の範囲におけるそれぞれの整数を指し、例えば、「1~20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子等、20個を含んで最大で20個までの炭素原子からなってもよいことを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語の出現にも及ぶ)。アルキル基はまた、1~9個の炭素原子を有する中間のサイズのアルキルであってもよい。アルキル基はまた、1~4個の炭素原子を有する低級アルキルであることもできる。アルキル基は、「C₁~C₄アルキル」又は類似の指定として指定されてもよい。単なる例として、「C₁~C₄アルキル」は、アルキル鎖に1~4個の炭素原子が存在することを示し、即ち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びt-ブチルからなる群から選択される。典型的なアルキル基としては、決して限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

20

30

【0108】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、少なくとも1個のハロ基で置換されたアルキル部分を指す。ハロアルキル基の例としては、限定されるものではないが、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl又は-CH₂CF₂CF₃が挙げられる。

【0109】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、式-OR(式中、Rは、上記に定義されている通りのアルキルである)、例えば、「C₁₋₉アルコキシ」を指し、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ(イソプロポキシ)、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシ等を含む。

40

【0110】

本明細書で使用される場合、「アルキルチオ」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、式-SR(式中、Rは、上記に定義されている通りのアルキルである)、例えば、「C₁₋₉アルキルチオ」等を指し、限定されるものではないが、メチルメルカ

50

プト、エチルメルカプト、n-プロピルメルカプト、1-メチルエチルメルカプト(イソプロピルメルカプト)、n-ブチルメルカプト、イソブチルメルカプト、sec-ブチルメルカプト、tert-ブチルメルカプト等を含む。

【0111】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、1個又は複数の二重結合を含有する直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を指す。アルケニル基は、2~20個の炭素原子を有していてもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルケニル」という用語の出現にも及ぶ。アルケニル基はまた、2~9個の炭素原子を有する中間のサイズのアケニルであってもよい。アルケニル基はまた、2~4個の炭素原子を有する低級アルケニルであることもできる。アルケニル基は、「C₂-₄アルケニル」又は類似の指定として指定されてもよい。単なる例として、「C₂-₄アルケニル」は、アルケニル鎖に2~4個の炭素原子が存在することを示し、即ち、アルケニル鎖は、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、プロペン-3-イル、ブテン-1-イル、ブテン-2-イル、ブテン-3-イル、ブテン-4-イル、1-メチル-プロペン-1-イル、2-メチル-プロペン-1-イル、1-エチル-エテン-1-イル、2-メチル-プロペン-3-イル、ブタ-1,3-ジエニル、ブタ-1,2-ジエニル及びブタ-1,2-ジエン-4-イルからなる群から選択される。典型的なアルケニル基としては、決して限定されるものではないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニル等が挙げられる。

10

【0112】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、1個又は複数の三重結合を含有する直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を指す。アルキニル基は、2~20個の炭素原子を有していてもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキニル」という用語の出現にも及ぶ。アルキニル基はまた、2~9個の炭素原子を有する中間のサイズのアキニルであってもよい。アルキニル基はまた、2~4個の炭素原子を有する低級アルキニルであることもできる。アルキニル基は、「C₂-₄アルキニル」又は類似の指定として指定されてもよい。単なる例として、「C₁-₄アルキニル」は、アルキニル鎖に2~4個の炭素原子が存在することを示し、即ち、アルキニル鎖は、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イル、ブチン-1-イル、ブチン-3-イル、ブチン-4-イル及び2-ブチニルからなる群から選択される。典型的なアルキニル基としては、決して限定されるものではないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニル等が挙げられる。

20

30

【0113】

本明細書で使用される「芳香族」という用語は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、共役π電子系を有する環又は環系を指し、炭素環式芳香族基(例えば、フェニル)及びヘテロ環式芳香族基(例えば、ピリジン)の両方を含む。この用語は、全体の環系が芳香族であるという条件で、単環式又は縮合環多環式(即ち、隣接する原子の対を共有する環)の基を含む。

40

【0114】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、環骨格中に炭素のみを含有する芳香族環又は環系(即ち、2個の隣接炭素原子を共有する2個以上の縮合環)を指す。アリールが環系である場合、系中の全ての環は芳香族である。アリール基は、6~18個の炭素原子を有していてもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アリール」という用語の出現にも及ぶ。いくつかの実施形態において、アリール基は、6~10個の炭素原子を有する。アリール基は、「C₆-₁₀アリール」、「C₆又はC₁₀アリール」又は類似の指定として指定されてもよい。アリール基の例としては、限定されるものではないが、フェニル、ナフチル、アズレニル及びアントラ

50

セニルが挙げられる。

【0115】

本明細書で使用される場合、「アリアルオキシ」及び「アリアルチオ」は、幅広い用語であり、当業者にそれらの通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、RO-及びRS-(式中、Rは、上記に定義されている通りのアリアルである)、例えば、「C₆₋₁₀アリアルオキシ」又は「C₆₋₁₀アリアルチオ」等を指し、限定されるものではないが、フェニルオキシを含む。

【0116】

本明細書で使用される場合、「アラルキル」又は「アリアルアルキル」は、幅広い用語であり、当業者にそれらの通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、置換基として、アルキレン基を介して結合したアリアル基、例えば、「C₇₋₁₄アラルキル」等を指し、限定されるものではないが、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル及びナフチルアルキルを含む。いくつかの場合において、アルキレン基は、低級アルキレン基(即ち、C₁₋₄アルキレン基)である。

10

【0117】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、2つの結合点を介して分子の残部に結合した、炭素及び水素のみを含有する分枝状又は直鎖状の完全飽和ジラジカル化学基(即ち、アルカンジイル)を指す。アルキレン基は、1~20個の炭素原子を有していてもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキレン」という用語の出現にも及ぶ。アルキレン基はまた、1~9個の炭素原子を有する中間のサイズのアルキレンであってもよい。アルキレン基はまた、1~4個の炭素原子を有する低級アルキレンであることもできる。アルキレン基は、「C₁₋₄アルキレン」又は類似の指定として指定されてもよい。単なる例として、「C₁₋₄アルキレン」は、アルキレン鎖中に1~4個の炭素原子が存在することを示し、即ち、アルキレン鎖は、メチレン、エチレン、エタン-1,1-ジイル、プロピレン、プロパン-1,1-ジイル、プロパン-2,2-ジイル、1-メチル-エチレン、ブチレン、ブタン-1,1-ジイル、ブタン-2,2-ジイル、2-メチル-プロパン-1,1-ジイル、1-メチル-プロピレン、2-メチル-プロピレン、1,1-ジメチル-エチレン、1,2-ジメチル-エチレン及び1-エチル-エチレンからなる群から選択される。

20

30

【0118】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリアル」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、環骨格中に1個又は複数のヘテロ原子、即ち、限定されるものではないが、窒素、酸素及び硫黄を含む、炭素以外の元素を含有する芳香族環又は環系(即ち、2個の隣接原子を共有する2個以上の縮合環)を指す。ヘテロアリアルが環系である場合、系中の全ての環は芳香族である。ヘテロアリアル基は、5~18個の環員子(即ち、炭素原子及びヘテロ原子を含む、環骨格を構成する原子の数)を有していてもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「ヘテロアリアル」という用語の出現にも及ぶ。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は、環骨格中に1個又は複数の窒素、酸素及び硫黄を含む、5~10個の環員子又は5~7個の環員子を有する。ヘテロアリアル基は、「5~7員ヘテロアリアル」、「5~10員ヘテロアリアル」又は類似の指定として指定されてもよい。ヘテロアリアル環の例としては、限定されるものではないが、フリル、チエニル、フトラジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル(isoquinlinyl)、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、イソインドリル及びベンゾチエニルが挙げられる。

40

【0119】

50

本明細書で使用される場合、「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアリールアルキル」は、幅広い用語であり、当業者にそれらの通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、置換基として、アルキレン基を介して結合されたヘテロアリール基を指す。例としては、限定されるものではないが、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、フリルメチル、チエニルエチル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソキサゾリルアルキル及びイミダゾリルアルキルが挙げられる。いくつかの場合では、アルキレン基は、低級アルキレン基(即ち、 $C_1 - 4$ アルキレン基)である。

【0120】

本明細書で使用される場合、「カルボシクリル」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、環系骨格中に炭素原子のみを含有する非芳香族環式環又は環系を指す。カルボシクリルが環系である場合、2個以上の環が、縮合、架橋又はスピロ結合様式で一緒に連結されていてもよい。カルボシクリルは、環系中の少なくとも1個の環が芳香族ではないという条件で、任意の飽和度を有していてもよい。したがって、カルボシクリルは、シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニルを含む。カルボシクリル基は、3~20個の炭素原子を有していてもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「カルボシクリル」という用語の出現にも及ぶ。カルボシクリル基はまた、3~10個の炭素原子を有する中間のサイズのカルボシクリルであってもよい。カルボシクリル基はまた、3~6個の炭素原子を有するカルボシクリルであることもできる。カルボシクリル基は、「 $C_3 - 6$ カルボシクリル」又は類似の指定として指定されてもよい。カルボシクリル環の例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、2,3-ジヒドロ-インデン、ピシクロ[2.2.2]オクタニル(bicyclo[2.2.2]octanyl)、アダマンチル及びスピロ[4.4]ノナニルが挙げられる。

10

20

【0121】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、完全に飽和のカルボシクリル環又は環系を指す。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

30

【0122】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、少なくとも1個の二重結合を有するカルボシクリル環又は環系を指し、ここで、環系中の環は芳香族でない。例は、シクロヘキセニルである。

【0123】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、環系骨格中に少なくとも1個のヘテロ原子を含有する非芳香族環式環又は環系を指す。ヘテロシクリルは、縮合、架橋又はスピロ-結合様式で一緒に連結されていてもよい。ヘテロシクリルは、環系中の少なくとも1個の環が芳香族ではないという条件で、任意の飽和度を有していてもよい。ヘテロ原子は、環系において非芳香族環又は芳香族環のいずれかで存在していてもよい。ヘテロシクリル基は、3~20個の環員子(即ち、炭素原子及びヘテロ原子を含む、環骨格を構成する原子の数)を有していてもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「ヘテロシクリル」という用語の出現にも及ぶ。ヘテロシクリル基はまた、3~10個の環員子を有する中間のサイズのヘテロシクリルであってもよい。ヘテロシクリル基はまた、3~6個の環員子を有するヘテロシクリルであることもできる。ヘテロシクリル基は、「3~6員ヘテロシクリル」又は類似の指定として指定されてもよい。好ましい6員単環式ヘテロシクリルにおいて、ヘテロ原子は、1個から最大で3個までのO、N又はSから選択され、好ましい5員単環式ヘテロシクリルにおいて

40

50

、ヘテロ原子は、O、N又はSから選択される1個又は2個のヘテロ原子から選択される。ヘテロシクリル環の例としては、限定されるものではないが、アゼピニル、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジオキサニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、オキセパニル、チエパニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジオキソピペラジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリジオニル、4-ピペリドニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、1,3-ジオキシニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキシニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチアニル、1,4-オキサチイニル、1,4-オキサチアニル、2H-1,2-オキサジニル、トリオキサニル、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジニル、1,3-ジオキサソリル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジチオリル、1,3-ジチオラニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、1,3-オキサチオラニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロ-1,4-チアジニル、チアモルホリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンズイミダゾリジニル及びテトラヒドロキノリンが挙げられる。

【0124】

本明細書で使用される場合、「アシル」は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、 $-C(=O)R$ (式中、Rは、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール及び5~10員ヘテロシクリルである)を指す。非限定的な例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル及びアクリルが挙げられる。

【0125】

本明細書で使用される場合、「O-カルボキシ」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「 $-OC(=O)R$ 」基(式中、Rは、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。

【0126】

本明細書で使用される場合、「C-カルボキシ」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「 $-C(=O)OR$ 」基(式中、Rは、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。非限定的な例としては、カルボキシル(即ち、 $-C(=O)OH$)が挙げられる。

【0127】

本明細書で使用される場合、「シアノ」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「 $-CN$ 」基を指す。

【0128】

本明細書で使用される場合、「シアナト」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「 $-OCN$ 」基を指す。

【0129】

本明細書で使用される場合、「イソシアナト」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「 $-NCO$ 」基を指す。

【0130】

本明細書で使用される場合、「チオシアナト」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきで

10

20

30

40

50

はない)、限定されないが、「-SCN」基を指す。

【0131】

本明細書で使用される場合、「イソチオシアナト」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「-NCS」基を指す。

【0132】

本明細書で使用される場合、「スルフィニル」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「-S(=O)R」基(式中、Rは、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。

10

【0133】

本明細書で使用される場合、「スルホニル」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「-SO₂R」基(式中、Rは、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。

【0134】

本明細書で使用される場合、「S-スルホンアミド」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「-SO₂NR_AR_B」基(式中、R_A及びR_Bは、それぞれ独立して、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。

20

【0135】

本明細書で使用される場合、「N-スルホンアミド」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「-N(R_A)SO₂R_B」基(式中、R_A及びR_Bは、それぞれ独立して、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。

30

【0136】

本明細書で使用される場合、「O-カルバミル」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「-OC(=O)NR_AR_B」基(式中、R_A及びR_Bは、それぞれ独立して、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。

【0137】

本明細書で使用される場合、「N-カルバミル」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「-N(R_A)C(=O)OR_B」基(式中、R_A及びR_Bは、それぞれ独立して、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。

40

【0138】

本明細書で使用される場合、「O-チオカルバミル」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「-OC(=S)NR_AR_B」基(式中、R_A及びR_Bは、それぞれ独立して、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アル

50

キニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、5~10員ヘテロアリアル及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。

【0139】

本明細書で使用される場合、「N-チオカルバミル」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「 $-N(R_A)C(=S)OR_B$ 」基(式中、 R_A 及び R_B は、それぞれ独立して、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、5~10員ヘテロアリアル及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。

【0140】

本明細書で使用される場合、「C-アミド」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「 $-C(=O)NR_AR_B$ 」基(式中、 R_A 及び R_B は、それぞれ独立して、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、5~10員ヘテロアリアル及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。

【0141】

本明細書で使用される場合、「N-アミド」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「 $-N(R_A)C(=O)R_B$ 」基(式中、 R_A 及び R_B は、それぞれ独立して、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、5~10員ヘテロアリアル及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。

【0142】

本明細書で使用される場合、「アミノ」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、「 $-NR_AR_B$ 」基(式中、 R_A 及び R_B は、それぞれ独立して、本明細書で定義される通りの、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、5~10員ヘテロアリアル及び5~10員ヘテロシクリルから選択される)を指す。非限定的な例としては、遊離アミノ(即ち、 $-NH_2$)が挙げられる。

【0143】

本明細書で使用される場合、「アミノアルキル」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、アルキレン基を介して結合したアミノ基を指す。

【0144】

本明細書で使用される場合、「アルコキシアルキル」基は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、アルキレン基を介して結合したアルコキシ基、例えば「 $C_2 \sim 8$ アルコキシアルキル」等を指す。

【0145】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、式 $-OR$ (式中、 R は、上記に定義された通りのハロアルキル、例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 又は $-CH_2CF_2CF_3$ である)を指す。

【0146】

本明細書で使用される場合、置換された基における「置換された」という用語は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、1個又は複数の水素原子と別の原子又は基との交換が存在する無置換の親基に由来する基を指す。他に指示されない限り、基が「置換されて」いると考えられる場合、それは、基が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ カルボシクリル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アル

10

20

30

40

50

コキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、 $C_3 \sim C_7$ カルボシクリル- $C_1 \sim C_6$ アルキル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、5~10員ヘテロシクリル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、5~10員ヘテロシクリル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、アリアル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、アリアル($C_1 \sim C_6$)アルキル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、5~10員ヘテロアリアル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、5~10員ヘテロアリアル($C_1 \sim C_6$)アルキル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル(即ち、エーテル)、アリアルオキシ、スルフヒドリル(メルカプト)、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル(例えば、 $-CF_3$)、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ(例えば、 $-OCF_3$)、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、アリアルチオ、アミノ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ニトロ、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、アシル、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、スルフィニル、スルホニル及びオキソ(=O)から独立に選択される1個又は複数の置換基で置換されていることを意味する。

10

20

【0147】

ある特定のラジカル命名規則は、文脈に応じて、モノラジカル又はジラジカルのいずれかを含むことができることが理解されるべきである。例えば、置換基が分子の残部への2つの結合点を必要とする場合、置換基がジラジカルであることが理解される。例えば、2つの結合点を必要とするアルキルとして特定された置換基としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 等のようなジラジカルが挙げられる。他のラジカル命名規則は、ラジカルが「アルキレン」等のジラジカルであることを明確に示す。

【0148】

2個のR基が、「それらが結合する原子と一緒に」環(例えば、ヘテロシクリル又はヘテロアリアル環)を形成すると言われる場合、原子の集合単位及び2個のR基が列挙された環であることを意味する。環は、そうでなければ、個々に解釈される場合のそれぞれのR基の定義によって限定されない。

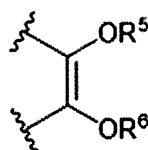
30

【0149】

同様に、2個の「隣接する」R基が、「それらが結合する原子と一緒に」環を形成すると言われる場合、原子の集合単位、介在する結合、及び2個のR基が列挙された環であることを意味する。例えば、以下の部分構造が、

【0150】

【化2】



40

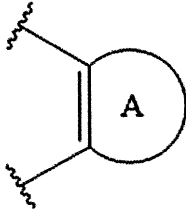
【0151】

を表し、 R^5 及び R^6 が、水素又は R^A として定義され、隣接する R^A が、それらが結合する原子と一緒にヘテロシクリル又はヘテロアリアル環を形成する場合、 R^5 及び R^6 を、水素又は R^A から選択することができ、或いは部分構造が、構造:

50

【 0 1 5 2 】

【 化 3 】



10

【 0 1 5 3 】

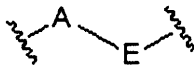
[式中、Aは、表された二重結合を含有するヘテロシクリル又はヘテロアリール環である]を有することを意味する。

【 0 1 5 4 】

置換基がジラジカル(即ち、分子の残部への2つの結合点を有する)として表される場合であっても、他に指示されない限り、置換基は任意の方向の配置で結合することができることが理解されるべきである。したがって、例えば、-AE-、又は

【 0 1 5 5 】

【 化 4 】



20

【 0 1 5 6 】

として表される置換基は、Aが分子の左端の結合点で結合するように方向づけられた置換基だけでなく、Aが分子の右端の結合点で結合する場合も含む。

【 0 1 5 7 】

本明細書で使用される「対象」という用語は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、ヒト又は非ヒト哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類、又は鳥、例えばニワトリ、並びに任意の他の脊椎動物又は非脊椎動物を指す。

30

【 0 1 5 8 】

本明細書で使用される場合、「哺乳動物」という用語は、幅広い用語であり、当業者にその通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、その通常の生物学的な意味で使用される。したがって、特に、これは、限定されるものではないが、シミアン(チンパンジー、類人猿、サル)及びヒトを含む霊長類、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、げっ歯類、ラット、マウス、モルモット等を含む。

40

【 0 1 5 9 】

「有効量」又は「治療有効量」は、幅広い用語であり、当業者にそれらの通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の意味に限定されるべきではない)、限定されないが、疾患又は状態が治癒することを含んで、疾患又は状態の1つ又は複数の症状の発症の可能性をある程度軽減する又は低減するために有効である、治療剤の量を指す。「治癒すること」は、疾患又は状態の症状が取り除かれることを意味し、しかしながら、ある長期の効果又は永続的な効果は、治癒が得られた後でさえも存在し得る(広範囲にわたる組織の損傷等)。

【 0 1 6 0 】

本明細書で使用される「処置する」、「処置」又は「処置すること」は、幅広い用語であり、当業者にそれらの通常かつ慣用的な意味を与えるべきであり(及び特定又は特別の

50

意味に限定されるべきではない)、限定されないが、予防及び/又は治療の目的のために、化合物又は医薬組成物を対象に投与することを指す。「予防的処置」という用語は、疾患又は状態の症状をまだ示していないが、特定の疾患又は状態の影響を受けやすいか、又はそうでなければそのリスクがある対象を処置することを指し、それによって、処置は、患者が疾患又は状態を発症する可能性を低減する。「治療的処置」という用語は、疾患又は状態に既に罹患している患者に処置を投与することを指す。

【0161】

投与及び医薬組成物

本明細書に開示される任意の化合物若しくは薬学的に活性な物質、又はそれらの任意の薬学的に許容される塩の投与は、限定されるものではないが、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈、直腸的又は眼内を含む、類似の有用性を果たす作用物質のための許容される投与の様式のいずれかを介して投与することができる。

10

【0162】

上記に記載の有用な化合物は、これらの状態の処置における使用のための医薬組成物に配合物化することができる。標準的な医薬配合物技法は、例えば、その全体が参照によって組み込まれる、Remington's The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins(2005年)に開示されたものが使用される。したがって、いくつかの実施形態は、(a)安全かつ治療有効量の本明細書に記載の化合物(エナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体、多形体及びそれらの溶媒和物を含む)又はその薬学的に許容される塩;及び(b)薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤又はそれらの組み合わせを含む、医薬組成物を含む。

20

【0163】

「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、ありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤等を含む。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体及び作用物質の使用は、当技術分野において周知である。任意の従来媒体又は作用物質が活性成分と不適合である場合を除いて、治療用組成物におけるその使用が企図される。加えて、当技術分野において一般に使用されているような様々な補助剤を含んでもよい。医薬組成物中の様々な成分の包含についての考慮事項は、例えば、Gilmanら(編)(1990年); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Pressに記載されており、これはその全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

30

【0164】

薬学的に許容される担体又はその成分としての機能を果たすことができる物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコース及びスクロース等の糖類;トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン等のデンプン;カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びメチルセルロース等のセルロース及びその誘導体;トラガント粉末;麦芽;ゼラチン;タルク;ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウム等の固形滑沢剤;硫酸カルシウム;ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びカカオの油等の植物油;プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール等のポリオール;アルギン酸;TWEEN等の乳化剤;ラウリル硫酸ナトリウム等の湿潤剤;着色剤;香味剤;錠剤化剤、安定剤;抗酸化剤;保存剤;パイロジェンフリーの水;等張食塩水;並びにリン酸緩衝溶液である。

40

【0165】

主題化合物と併せて使用される薬学的に許容される担体の選択は、基本的に、化合物が投与される方法によって決定される。

【0166】

本明細書に記載の組成物は、好ましくは単位剤形で提供される。本明細書で使用される場合、「単位剤形」は、優良な医療業務に従って、単回用量で、動物、好ましくは哺乳動物対象への投与のために適切である化合物の量を含有する組成物である。しかしながら、

50

単回又は単位剤形の調製は、剤形が1日当たり1回又は治療の過程当たり1回投与されるという意味を含まない。このような剤形は、1日当たり1回、2回、3回又はそれよりも多くの回数、投与されることが企図され、期間(例えば、約30分から約2~6時間)にわたって注入として投与されてもよく、又は持続注入として投与されてもよく、治療の過程の間に2回以上与えられてもよいが、単回投与は特に排除されない。当業者は、配合物が治療の全過程を特に企図しないこと、及びこのような決定は、配合物よりもむしろ処置の当業者に任されることを理解する。

【0167】

上記に記載の有用な組成物は、投与のための種々の経路、例えば、経口、経鼻、直腸、局所(経皮を含む)、眼、大脳内、頭蓋内、髄腔内、動脈内、静脈内、筋肉内又は投与の他の非経口経路のための多様な適切な形態のいずれかであってもよい。当業者は、経口及び経鼻組成物が、吸入によって投与され、及び利用可能な方法論を使用して作製される組成物を含むことを理解する。所望の投与の特定の経路に応じて、当技術分野において周知の種々の薬学的に許容される担体を使用され得る。薬学的に許容される担体としては、例えば、固体又は液体フィラー、希釈剤、ハイドロトロピー剤、表面活性剤及びカプセル化物質が挙げられる。任意選択の薬学的に活性な材料を含んでいてもよく、これは化合物の阻害活性を実質的に妨げない。化合物と併せて用いられる担体の量は、化合物の単位用量当たりの投与のための実用量の材料を提供するのに十分である。本明細書に記載の方法において有用な剤形を作製するための技法及び組成物は、参照によって本明細書に全て組み込まれる、以下の参照文献に記載されている:Modern Pharmaceuticals、第4版、第9章及び第10章(Banker & Rhodes編、2002年);Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989年);及びAnsel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms、第8版(2004年)。

10

20

【0168】

錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び混合散剤のような固体形態を含む様々な経口剤形を使用することができる。錠剤は、適切な結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動誘導剤及び溶融剤を含有して、圧縮、錠剤粉碎、腸溶コーティング、糖衣、フィルムコーティング又は多重圧縮され得る。液体経口剤形としては、適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁化剤、希釈剤、甘味剤、溶融剤、着色剤及び香味剤を含有する、水溶液剤、乳剤、懸濁剤、非発泡性顆粒剤から復元された溶液及び/又は懸濁液、並びに発泡性顆粒剤から復元された発泡性調製物が挙げられる。

30

【0169】

経口投与のための単位剤形の調製のために適切な薬学的に許容される担体は、当技術分野において周知である。錠剤は、典型的には、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース及びセルロース等の不活性希釈剤;デンプン、ゼラチン及びスクロース等の結合剤;デンプン、アルギン酸及びクロスカルメロース等の崩壊剤;ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及びタルク等の滑沢剤のような、従来薬学的に適合する補助剤を含む。二酸化ケイ素等の流動促進剤は、粉末混合物の流動特徴を改善するために使用することができる。FD&C染料等の着色剤は、外観のために添加することができる。アスパルテム、サッカリン、メントール、ペパーミント及び果実フレーバー等の甘味剤及び香味剤は、チュアブル錠剤のための有用な補助剤である。カプセル剤は、典型的には、上記に開示された1種又は複数の固体希釈剤を含む。担体成分の選択は、味、コスト及び貯蔵安定性のような二次的考慮事項に依存し、これらは、重要なものではなく、当業者によって容易に行うことができる。

40

【0170】

経口組成物としては、液状溶液剤、乳剤、懸濁剤等も挙げられる。このような組成物の調製のために適切な薬学的に許容される担体は、当技術分野において周知である。シロップ剤、エリキシル剤、乳剤及び懸濁剤のための担体の典型的な成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビトール及び水が挙げられる。懸濁剤について、典型的な懸濁化剤としては、メチルセ

50

ルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、AVICEL RC-591、トラガカント及びアルギン酸ナトリウムが挙げられ、典型的な湿潤剤としては、レシチン及びポリソルベート80が挙げられ、典型的な保存剤としては、メチルパラベン及び安息香酸ナトリウムが挙げられる。経口液体組成物はまた、上記に開示された甘味剤、香味剤及び着色剤等のうちの1種又は複数の成分を含有していてもよい。

【0171】

このような組成物はまた、主題化合物が所望の局所適用の近くで、又は所望の作用を延長するための様々な時間で、消化管において放出されるように、従来の方法によって、典型的にはpH又は時間依存性コーティングで、コーティングされてもよい。このような剤形は、典型的には、限定されるものではないが、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセ

10

【0172】

本明細書に記載の組成物は、任意選択で他の薬物活性物質を含んでいてもよい。

【0173】

主題化合物の全身送達を達成するために有用な他の組成物としては、舌下、経頬及び経鼻剤形が挙げられる。このような組成物は、典型的には、スクロース、ソルビトール及びマンニトール等の可溶性フィラー物質；並びにアカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤のうちの1種又は複数を含む。上記に開示された流動促進剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、抗酸化剤及び香味剤も含まれていてもよい。

20

【0174】

局所眼科使用のために配合物化される液体組成物は、それを眼に局所的に投与することができるように、配合物化される。快適さは、可能な限り最大化され得るが、配合物の検討事項(例えば、薬物安定性)が、最適には劣る快適さが余儀なくされる場合がある。快適さを最大化することができない場合において、液体が局所眼科使用のために患者に耐容性であるように、液体は配合物化されてもよい。加えて、眼科的に許容される液体は、単回使用のために包装されてもよく、又は複数回使用にわたって汚染を防止するために保存剤を含有していてもよい。

【0175】

眼科適用のために、溶液剤又は医薬は、多くの場合、主なビヒクルとして生理的食塩溶液を使用して調製される。点眼液は、好ましくは、適切な緩衝系によって快適なpHで維持され得る。配合物はまた、従来の薬学的に許容される保存剤、安定剤及び界面活性剤を含有していてもよい。

30

【0176】

本明細書に開示される医薬組成物中で使用され得る保存剤としては、限定されるものではないが、塩化ベンザルコニウム、PHMB、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀及び硝酸フェニル水銀が挙げられる。有用な界面活性剤は、例えば、Tween 80である。同様に、様々な有用なビヒクルを、本明細書に開示される眼科用調製物において使用してもよい。これらのビヒクルとしては、限定されるものではないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロクサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキエチルセルロース及び精製水が挙げられる。

40

【0177】

等張調整剤を、必要により又は都合により、添加してもよい。それらとしては、限定されるものではないが、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール及びグリセリン、又は任意の他の適切な眼科的に許容される等張調整剤が挙げられる。

【0178】

得られる調製物が眼科的に許容される限り、pHを調整するための様々な緩衝液及び手段を使用してよい。多くの組成物について、pHは4~9の間である。したがって、緩衝液としては、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液及びホウ酸緩衝液が挙げられる。必

50

要により、これらの配合物のpHを調整するために、酸又は塩基を使用してもよい。

【0179】

同じように、眼科的に許容される抗酸化剤としては、限定されるものではないが、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソール及びブチル化ヒドロキシトルエンが挙げられる。

【0180】

眼科用調製物に含まれ得る他の賦形剤成分は、キレート剤である。有用なキレート剤はエデト酸2ナトリウムであるが、他のキレート剤も、それに代えて、又はそれと併せて使用され得る。

【0181】

局所使用のために、本明細書に開示される化合物を含有する、クリーム剤、軟膏、ゲル、溶液剤又は懸濁剤等が用いられる。局所用配合物は、一般に、薬学的な担体、共溶媒、乳化剤、浸透増強剤、保存剤系及び皮膚軟化剤で構成され得る。

【0182】

静脈内投与のために、本明細書に記載の化合物及び組成物は、食塩水又はデキストロス溶液等の薬学的に許容される希釈剤に溶解又は分散されていてもよい。限定されるものではないが、NaOH、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、HCl及びクエン酸を含む適切な賦形剤が、所望のpHを達成するために含まれていてもよい。様々な実施形態において、最終組成物のpHは、2~8、好ましくは4~7の範囲である。抗酸化剤賦形剤としては、重亜硫酸ナトリウム、アセトン重亜硫酸ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒド、スルホキシレート、チオ尿素及びEDTAが挙げられ得る。最終の静脈内用組成物において見られる適切な添加剤の他の非限定的な例としては、リン酸ナトリウム又はリン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、並びにデキストロス、マンニトール及びデキストラン等の炭水化物が挙げられ得る。更なる許容される賦形剤は、Powellら、Compendium of Excipients for Parenteral Formulations、PDA J Pharm Sci and Tech、1998年、52巻、238~311頁及びNemaら、Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions、PDA J Pharm Sci and Tech、2011年、65巻、287~332頁に記載されており、これらは両方ともそれらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる。限定されるものではないが、硝酸フェニル水銀、チメロサル、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール及びクロロブタノールを含む抗菌剤が、静菌又は静真菌溶液を達成するために含まれていてもよい。

【0183】

静脈内投与のための組成物は、投与の直前に、滅菌水、食塩水又は水中デキストロス等の適切な希釈剤によって復元される、もう一つの固体の形態で介護者に提供されてもよい。他の実施形態において、組成物は、非経口的にすぐに投与できる溶液で提供される。更に他の実施形態において、組成物は、投与前に更に希釈される溶液で提供される。本明細書に記載の化合物及び別の作用物質の組み合わせを投与する工程を含む実施形態において、組み合わせは、混合物として介護者に提供されてもよく、又は介護者が投与前に2種の作用物質を混合してもよく、又は2種の作用物質は別々に投与されてもよい。

【0184】

本明細書に記載の活性化化合物の実際の用量は、具体的化合物、及び処置される状態に依存し、適切な用量の選択は、十分に当業者の知識の範囲内である。いくつかの実施形態において、一日用量は、約0.25mg/kg体重~約120mg/kg体重以上、約0.5mg/kg体重以下~約70mg/kg体重、約1.0mg/kg体重~約50mg/kg体重、又は約1.5mg/kg体重~約10mg/kg体重であってもよい。したがって、70kgの人への投与のために、用量域は、1日当たり約17mg~1日当たり約8000mg、1日当たり約35mg以下~1日当たり約7000mg以上、1日当たり約70mg~1日当たり約6000mg、1日当たり約100mg~1日当たり約5000mg、又は1日当たり約200mg~1日当たり約3000mgであろう。

【0185】

処置の方法

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物を含む組成物で動脈瘤を処置する方法を含む。いくつかの方法は、本明細書に記載の化合物、組成物、医薬組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、対象は、動物、例えば、哺乳動物、ヒトであり得る。いくつかの実施形態において、対象はヒトである。

【0186】

更なる実施形態は、化合物の組み合わせをそれを必要とする対象に投与する工程を含む。組み合わせは、本明細書に記載の化合物、組成物、医薬組成物を追加の医薬とともに含むことができる。

【0187】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物、組成物及び/又は医薬組成物を追加の医薬とともに共投与する工程を含む。「共投与」とは、2種以上の作用物質が、それらがいつ又はどのようにして実際に投与されるかに関わらず、同時に患者の血流中で見出され得ることを意味する。1つの実施形態において、作用物質は同時に投与される。1つのこのような実施形態において、組み合わせにおける投与は、単一剤形で作用物質を組み合わせることによって達成される。別の実施形態において、作用物質は連続して投与される。1つの実施形態において、作用物質は、経口等の同じ経路を通して投与される。別の実施形態において、作用物質は、異なる経路を通して投与され、例えば、1つは経口投与され、別のものは静脈内投与される。

【0188】

追加の医薬の例としては、グルタルアルデヒド、ゲニピンアシルアジド及び/又はエポキシアミン等のコラーゲン架橋剤が挙げられる。

【0189】

本発明を更に説明するために、以下の実施例が挙げられる。当然ながら、実施例は、本発明を具体的に限定するものとして解釈されるべきではない。特許請求の範囲内のこれらの実施例の変形は、当業者の範囲内であり、本明細書に記載され、かつ特許請求の範囲に記載された本発明の範囲内であると見なされる。読者は、本開示を持つ当業者及び当技術分野における技能により、網羅的な実施例なしで本発明を準備及び使用することが可能であることを認識する。

【0190】

本発明を実施形態及び実施例を参照して記載したが、本発明の精神から逸脱することなく、多数の様々な改変を行うことができることが理解されるべきである。したがって、本発明は以下の特許請求の範囲によってのみ限定される。

【0191】

本開示は、多くの点で、本発明の多数の代替デバイスの実施形態の実例のみであることが理解される。本発明の様々な実施形態の範囲を超えることなく、より詳細に、特に、様々なデバイスの構成要素の形状、サイズ、材料及び配置に関して、変更を行ってもよい。当業者は、例示的な実施形態及びその説明が、全体として本発明の単なる実例であることを理解する。本発明のいくつかの原理は、上記に記載の例示的な実施形態において明らかにされるが、当業者は、構造、配置、割合、要素、材料及び使用の方法の改変を本発明の実施において利用し得ることを理解し、そうでなければ、本発明の範囲から逸脱することなく、特定の環境及び作動する要件に特に適合される。加えて、ある特定の特徴及び要素が特定の実施形態に関連して記載されているが、当業者は、これらの特徴及び要素が本明細書に開示の他の実施形態と組み合わせることができることを理解する。

【0192】

特徴又は要素が、本明細書において、別の特徴又は要素「上に(on)」あると言及される場合、他の特徴又は要素上に直接存在することができ、或いは介在する特徴及び/又は要素も存在してもよい。対照的に、特徴又は要素が、別の特徴又は要素の「直接上に(directly on)」あると言及される場合、介在する特徴又は要素は存在しない。特徴又は要素が、別の特徴又は要素に「接続される」、「取り付けられる」又は「連結される」と言及される場合、他の特徴又は要素に直接接続することができ、取り付けることができ、又は連

10

20

30

40

50

結することができ、或いは介在する特徴又は要素が存在してもよいことも理解される。対照的に、特徴又は要素が、別の特徴又は要素に「直接接続される」、「直接取り付けられる」又は「直接連結される」と言及される場合、介在する特徴又は要素は存在しない。1つの実施形態に関して記載又は示したが、そのように記載又は示された特徴及び要素は、他の実施形態に適用することができる。当業者はまた、「隣接する」別の特徴に配置される構造又は特徴に対する言及が、隣接する特徴と重なるか、又は下にある部分を有していてもよいことを理解する。

【0193】

本明細書において使用される専門用語は、特定の実施形態を記載する目的のためにすぎず、本発明を限定することを意図するものではない。例えば、本明細書で使用される場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈が明確に他を指示しない限り、複数形を同様に含むことを意図する。本明細書において使用される場合、「含む」及び/又は「含むこと」という用語は、述べられた特徴、工程、操作、要素及び/又は構成要素の存在を特定するが、1つ又は複数の他の特徴、工程、操作、要素、構成要素及び/若しくはそれらの群の存在又は追加を除外しないことが更に理解される。本明細書で使用される場合、「及び/又は」という用語は、関連する列挙された項目の1つ又は複数のありとあらゆる組み合わせを含み、「/」と省略される場合がある。

10

【0194】

空間的に相対的な用語、例えば「下(under)」、「の下(below)」、「下側(lower)」、「上(over)」、「上側(upper)」等は、本明細書において、1つの要素又は特徴の、図面に図示される別の要素又は特徴との関係を記載するために、記載の容易さのために使用される場合がある。空間的に相対的な用語は、図面に表される方向に加えて、使用又は操作中のデバイスの異なる方向を包含することを意図することが理解される。例えば、図面におけるデバイスが逆にされる場合、他の要素又は特徴の「下(under)」又は「真下(beneath)」として記載される要素は、他の要素又は特徴の「上(over)」の方向にあるだろう。したがって、「下(under)」という例示的な用語は、上(over)及び下(under)の方向の両方を包含し得る。デバイスは、他の方向であってもよく(90度又は他の方向に回転される)、本明細書で使用される空間的に相対的な記述語は、それに従って解釈されてもよい。同様に、「上方へ(upwardly)」、「下方へ(downwardly)」、「垂直」、「水平」等の用語は、本明細書において、特に他に指示されない限り、説明の目的のために使用される。

20

30

【0195】

「第1」及び「第2」という用語は、本明細書において、様々な特徴/要素(工程を含む)を記載するために使用される場合があり、これらの特徴/要素は、文脈が他を指示しない限り、これらの用語によって限定されるべきではない。これらの用語は、1つの特徴/要素を別の特徴/要素から区別するために使用される場合がある。したがって、本発明の教示から逸脱することなく、下記で議論される第1の特徴/要素は、第2の特徴/要素と称することができる。同様に、下記で議論される第2の特徴/要素は、第1の特徴/要素と称することができる。

【0196】

本明細書、及びそれに続く特許請求の範囲全体を通して、文脈が他を必要としない限り、「含む(comprise)」という語並びに「含む(comprises)」及び「含むこと(comprising)」等の変化形は、様々な構成要素を、方法及び物品において(例えば、組成物、及びデバイスを含む装置、並びに方法)共同で用いることができることを意味する。例えば、「含むこと(comprising)」という用語は、任意の述べられた要素又は工程の包含を意味するが、任意の他の要素又は工程の排除を意味しないことが理解される。

40

【0197】

実施例において使用される場合を含んで、本明細書及び請求の範囲においてここで使用される場合、他が明確に規定されていない限り、全ての数字は、「約」又は「およそ」という用語が明確に表れない場合であっても、「約」又は「およそ」という語によって前置きされるかのように読まれ得る。「約」又は「およそ」という語句は、記載される値及び

50

/又は位置が、値及び/又は位置の合理的な予想範囲内であることを示すために、大きさ及び/又は位置を記載する場合に使用され得る。例えば、数値は、述べられた値(又は値の範囲)の $\pm 0.1\%$ 、述べられた値(又は値の範囲)の $\pm 1\%$ 、述べられた値(又は値の範囲)の $\pm 2\%$ 、述べられた値(又は値の範囲)の $\pm 5\%$ 、述べられた値(又は値の範囲)の $\pm 10\%$ 等である値を有し得る。本明細書において与えられる任意の数値は、文脈が他を指示しない限り、約又はおよそのその値を含むことも理解されるべきである。例えば、「10」という値が開示される場合、その結果「約10」も開示される。本明細書において列挙される任意の数の範囲は、本明細書に包含される全ての部分範囲を含むことを意図する。値が開示される場合、当業者によって適切に理解されるように、値「以下」、「値以上」及び値の間の可能な範囲も開示されることも理解される。例えば、値「X」が開示される場合、「X以下」だけでなく「X以上」(例えば、Xは数値である)も開示される。本出願全体にわたって、データは多くの異なる形式で提供されること、並びにこのデータは終点及び開始点、並びにデータポイントの任意の組み合わせの範囲を表すことも理解される。例えば、特定のデータポイント「10」及び特定のデータポイント「15」が開示される場合、10及び15より大きい、10及び15以上、10及び15未満、10及び15以下、並びに10及び15に等しいは、10及び15の間と同様に開示されていると見なされることが理解される。2つの特定の単位の間のそれぞれの単位も開示されていることも理解される。例えば、10及び15が開示される場合、その結果、11、12、13及び14も開示されている。

10

【0198】

様々な例示的な実施形態を上記に記載するが、特許請求の範囲によって記載される本発明の範囲から逸脱することなく、多くの変更のいずれかを様々な実施形態に対して行ってもよい。例えば、様々な記載された方法の工程が行われる順序は、多くの場合、代替の実施形態において変更されてもよく、他の代替の実施形態において、1つ又は複数の方法の工程は、完全にスキップされてもよい。様々なデバイス及びシステムの実施形態の任意選択の特徴は、いくつかの実施形態に含まれていてもよく、他の実施形態には含まれてもよい。したがって、先述の説明は、主に、例示的な目的のために提供され、特許請求の範囲に説明される本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

20

【0199】

本明細書に含まれる実施例及び図示は、限定ではなく説明の目的で、主題が実施され得る特定の形態を示す。述べたように、構造及び論理的な置換並びに変更が本開示の範囲から逸脱することなく行われ得るように、他の実施形態は、それらを利用してよく、かつそれらから誘導されてもよい。本発明の主題のこのような実施形態は、本明細書において、単に便宜上、そして2つ以上が実際に開示される場合に、本出願の範囲を任意の単一の発明又は発明概念に自発的に限定することを意図することなく、個々に又はまとめて「発明」という用語によって言及される。したがって、特定の形態を図示し、本明細書において記載したが、同じ目的を達成するために計算された任意の配置を、示された特定の形態に置き換えてもよい。本開示は、様々な実施形態のありとあらゆる適合又は変形を網羅することを意図する。上記の実施形態の組み合わせ、及び本明細書において特に記載されない他の実施形態は、上記の記載を検討する際に、当業者に明らかである。

30

【符号の説明】

40

【0200】

- 100 送達カテーテル
- 102 遠位端部
- 104 上流の拡張可能な部材
- 105 上流バルーン
- 106 下流の拡張可能な部材
- 107 下流バルーン
- 108 第3の拡張可能な部材
- 109 内部バルーン
- 110 メインシャフト

50

- 111 連結する環
- 112 中央ルーメン
- 113 膨張ルーメン
- 114 二次シャフト
- 116 中央ルーメン
- 117 膨張ルーメン
- 118 膨張ポート
- 120 中間シャフト区域
- 122 二次膨張ポート
- 124 リード区域
- 126 細孔
- 134 三次膨張ルーメン
- 136 三次膨張ポート
- 138 補充内部ルーメン
- 139 補充流体ポート
- 140 密閉された空間
- 142 密閉された体積
- 200 血管
- 202 動脈瘤

【図 1 A】

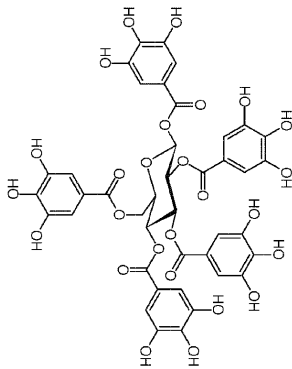


FIG. 1A

【図 1 C】

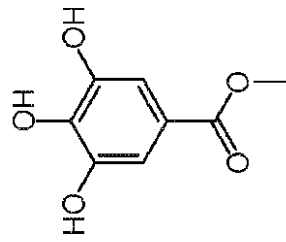


FIG. 1C

【図 1 B】

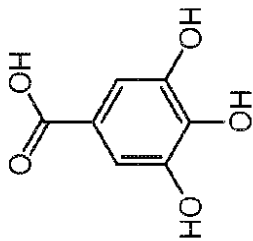


FIG. 1B

【 2 A 】

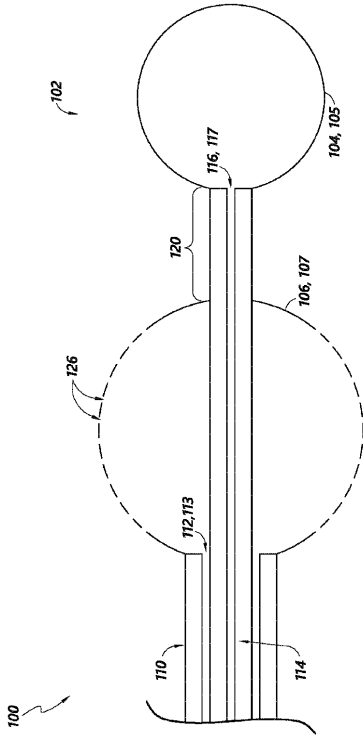


FIG. 2A

【 2 B 】

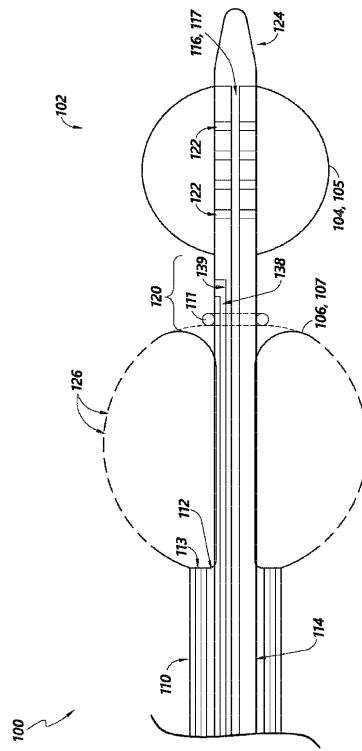


FIG. 2B

【 2 C 】

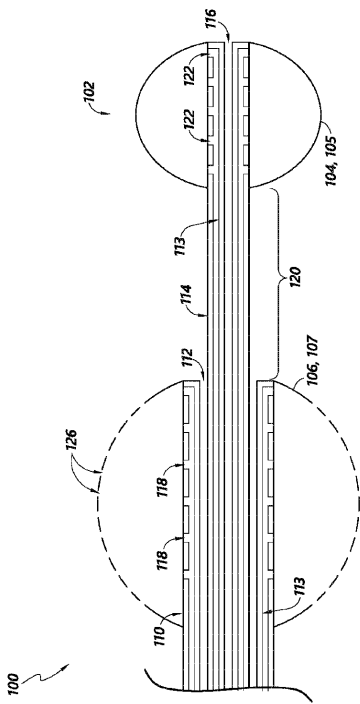


FIG. 2C

【 3 A 】

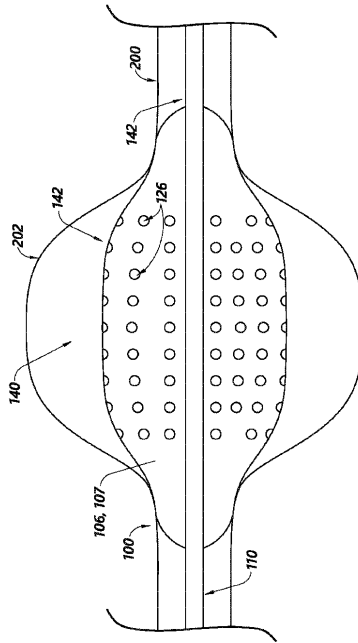


FIG. 3A

【 3 B 】

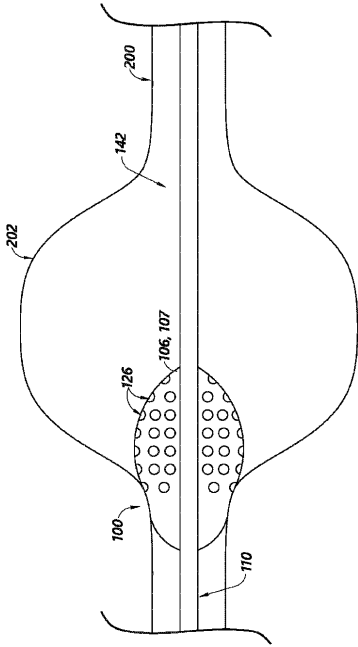


FIG. 3B

【 3 C 】

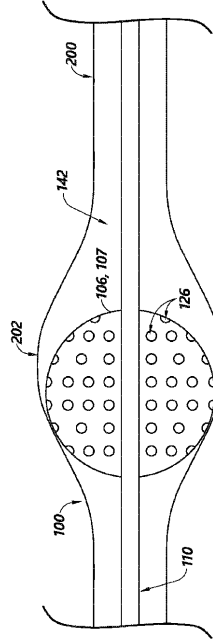


FIG. 3C

【 4 A 】

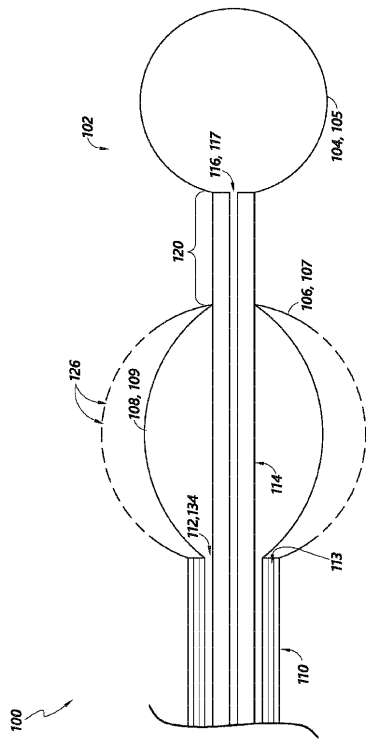


FIG. 4A

【 4 B 】

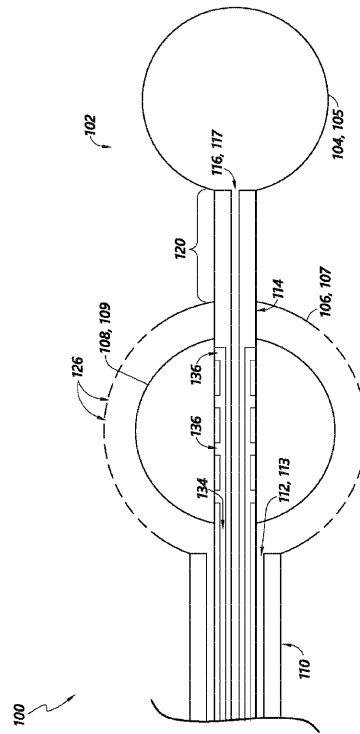


FIG. 4B

【 図 4 C 】

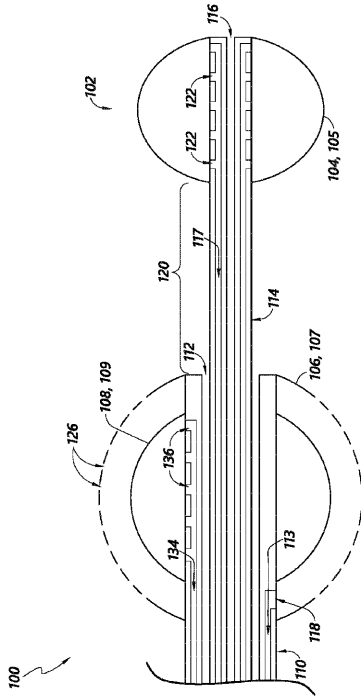


FIG. 4C

【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和3年3月30日 (2021.3.30)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

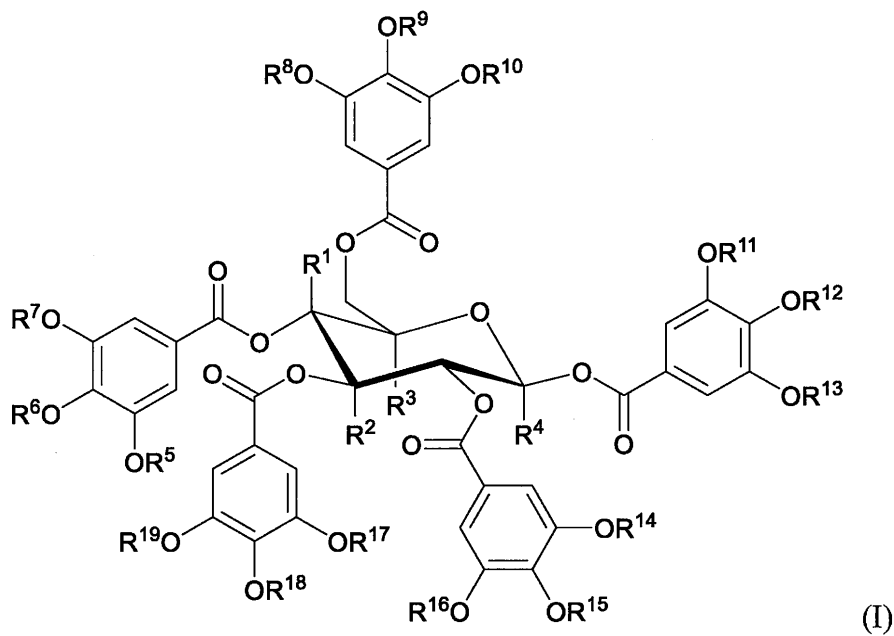
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

動脈瘤を処置するための組成物であって、
造影剤、及び
式：

【化1】



の化合物又はその薬学的に許容される塩

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素又は R^A であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、水素又は R^B であり；

それぞれの R^A は、独立して、 $-OR^X$ 、 $-N(R^Y)_2$ 、ハロ、シアノ、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、 $-OC(=X)R^Z$ 、 $-OC(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-OC(=X)OR^X$ 、 $-NR^Y C(=X)R^Z$ 、 $-NR^Y C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-NR^Y C(=X)OR^X$ 、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

それぞれの R^B は、独立して、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択されるか、或いは2個の隣接する R^B 基は、それらが結合する原子と一緒に、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル、置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール環又は置換 $5-10$ 員ヘテロアリール環を形成し；

それぞれの X は、独立して、酸素(O)又は硫黄(S)であり；

それぞれの R^X 及び R^Y は、独立して、水素、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

それぞれの R^Z は、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択される]

を含む組成物。

【請求項 2】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが R^A である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

それぞれの R^A が、独立して、 $-OR^X$ 、 $-N(R^Y)_2$ 、ハロ、シアノ、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、 $-OC(=X)R^Z$ 、 $-OC(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-OC(=X)OR^X$ 、 $-NR^Y C(=X)R^Z$ 、 $-NR^Y C(=X)N(R^Y)_2$ 及び $-NR^Y C(=X)OR^X$ 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 4】

それぞれの R^A が、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル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】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 がそれぞれ水素である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 6】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} の少なくとも1つが R^B である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 7】

それぞれの R^B が、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル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 8】

賦形剤を更に含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 9】

前記賦形剤が、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、デキストロース、ラクトース、グルコース、スクロース、マンニトール、デキストラン又はそれらの組み合わせである、請求項8に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物が、没食子酸又は没食子酸メチルを実質的に含まない、請求項1に記載の組成物。

【請求項 11】

実質的に含まないとは、約5.0%未満の没食子酸、又は約5.0%未満の没食子酸メチルのことである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 12】

前記動脈瘤が、大動脈瘤、末梢動脈瘤又は神経動脈瘤から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 13】

1,2,3,4,6-ペンタガロイルグルコース(PGG)又はその類似体若しくは誘導体を精製する方法であって、PGGを溶媒で洗浄して、実質的に全ての没食子酸又は没食子酸メチルを除去する工程を含む方法。

【請求項 14】

前記溶媒が、ジエチルエーテル、メタノール、トルエン、イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、メチルtert-ブチルエーテル、2-ブタノン及び酢酸エチルからなる群から選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

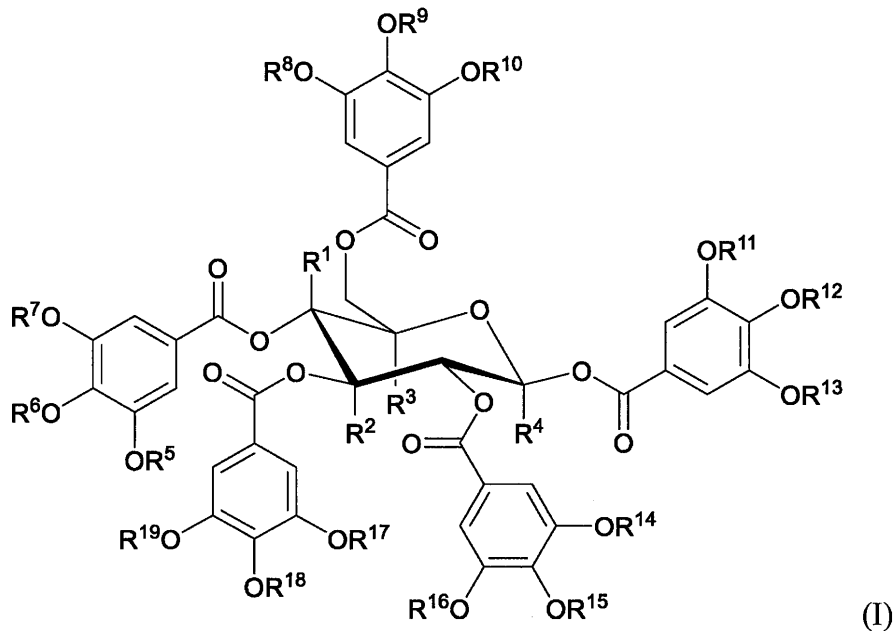
実質的に全てが、約0.2%未満の没食子酸又は没食子酸メチルである、請求項13に記載の方法。

【請求項16】

対象における動脈瘤を処置する方法であって、前記方法が、前記対象に組成物を投与する工程を含み、前記組成物が、
造影剤、及び

式(I):

【化2】



の化合物又はその薬学的に許容される塩

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素又は R^A であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、水素又は R^B であり；

それぞれの R^A は、独立して、 $-OR^X$ 、 $-N(R^Y)_2$ 、ハロ、シアノ、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、 $-OC(=X)R^Z$ 、 $-OC(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-OC(=X)OR^X$ 、 $-NR^Y C(=X)R^Z$ 、 $-NR^Y C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-NR^Y C(=X)OR^X$ 、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラールキル、置換 C_{7-12} アラールキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラールキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラールキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

それぞれの R^B は、独立して、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラールキル、置換 C_{7-12} アラールキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択されるか、或いは2個の隣接する R^B 基は、それらが結合する原子と一緒に、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル、置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール環又は置換 $5-10$ 員ヘテロアリール環を形成し；

それぞれの X は、独立して、酸素(O)又は硫黄(S)であり；

それぞれの R^X 及び R^Y は、独立して、水素、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラールキル、置換 C_{7-12} アラールキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員

ヘテロシクリル及び置換3～10員ヘテロシクリルからなる群から選択され；
それぞれのR²は、独立して、無置換C₁₋₁₂アルコキシ、置換C₁₋₁₂アルコキシ、無置換C₁₋₈アルキル、置換C₁₋₈アルキル、無置換C_{6又は10}アリール、置換C_{6又は10}アリール、無置換C₇₋₁₂アラルキル、置換C₇₋₁₂アラルキル、無置換5～10員ヘテロアリール、置換5～10員ヘテロアリール、無置換3～10員ヘテロシクリル及び置換3～10員ヘテロシクリルからなる群から選択される]

を含む、方法。

【請求項17】

前記組成物が、賦形剤を更に含む、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記賦形剤が、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、デキストロース、ラクトース、グルコース、スクロース、マンニトール、デキストラン又はそれらの組み合わせから選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記造影剤が、放射線造影材料である、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

前記組成物が、没食子酸又は没食子酸メチルを実質的に含まない、請求項17に記載の方法。

【請求項21】

実質的に含まないとは、約5.0%未満の没食子酸、又は約5.0%未満の没食子酸メチルのことである、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記動脈瘤が、大動脈瘤、末梢動脈瘤又は神経動脈瘤から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項23】

前記大動脈瘤が、3cmより直径が大きい、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記組成物が、カテーテルデバイスによって投与される、請求項17に記載の方法。

【請求項25】

前記投与部位が、前記対象の大腿動脈を介してアクセスされる、請求項17に記載の方法。

【請求項26】

前記式(1)の化合物が、1,2,3,4,6-ペンタガロイルグルコースである、請求項17に記載の方法。

【請求項27】

前記式(1)の化合物が、前記組成物の0.01%～1.0%(w/v)の間である、請求項17に記載の方法。

【請求項28】

前記組成物が、2～6の間のpHである、請求項17に記載の方法。

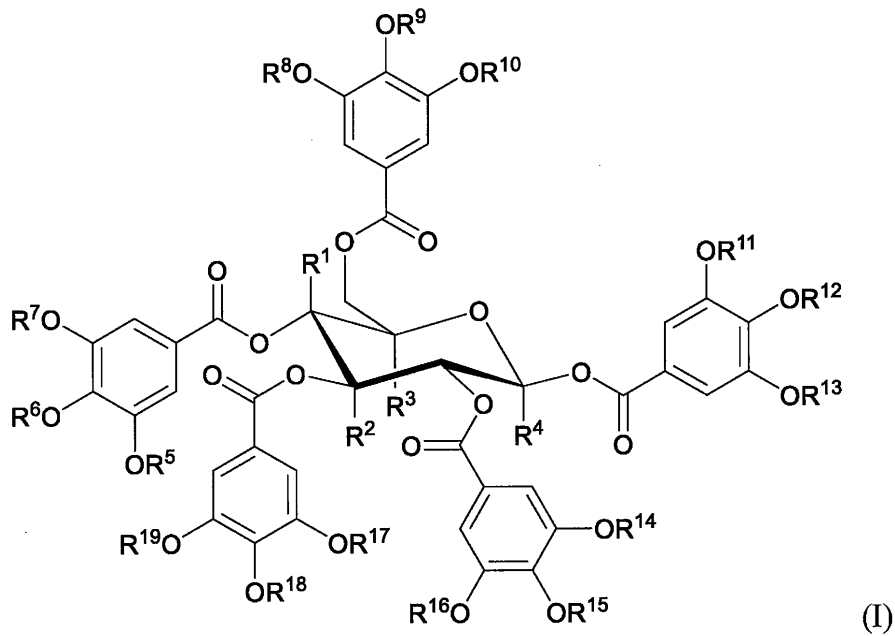
【請求項29】

前記組成物が、6～8の間のpHで投与される、請求項17に記載の方法。

【請求項30】

血管組織を処置する方法であって、血管組織を、
造影剤、及び
式(1):

【化3】



の化合物又はその薬学的に許容される塩

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素又は R^A であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、水素又は R^B であり；

それぞれの R^A は、独立して、 $-OR^X$ 、 $-N(R^Y)_2$ 、ハロ、シアノ、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、 $-OC(=X)R^Z$ 、 $-OC(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-OC(=X)OR^X$ 、 $-NR^Y C(=X)R^Z$ 、 $-NR^Y C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-NR^Y C(=X)OR^X$ 、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、置換 C_{3-12} ヘテロアラルキル、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

それぞれの R^B は、独立して、 $-C(=X)R^Z$ 、 $-C(=X)N(R^Y)_2$ 、 $-C(=X)OR^X$ 、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択されるか、或いは2個の隣接する R^B 基は、それらが結合する原子と一緒に、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル、置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール環又は置換 $5-10$ 員ヘテロアリール環を形成し；

それぞれの X は、独立して、酸素(O)又は硫黄(S)であり；

それぞれの R^X 及び R^Y は、独立して、水素、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

それぞれの R^Z は、独立して、無置換 C_{1-12} アルコキシ、置換 C_{1-12} アルコキシ、無置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、無置換 C_{6} 又は 10 アリール、置換 C_{6} 又は 10 アリール、無置換 C_{7-12} アラルキル、置換 C_{7-12} アラルキル、無置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、置換 $5-10$ 員ヘテロアリール、無置換 $3-10$ 員ヘテロシクリル及び置換 $3-10$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択される]

を含む組成物で少なくとも部分的にコーティングされたカテーテルデバイスと接触させる工程を含む方法。

【請求項 3 1】

前記組成物が、賦形剤を更に含む、請求項30に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記賦形剤が、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、デキストロース、ラクトース、グルコース、スクロース、マンニトール、デキストラン又はそれらの組み合わせである、請求項31に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記カテーテルデバイスがバルーンである、請求項30に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記式(1)の化合物が、1,2,3,4,6-ペンタガロイルグルコースである、請求項30に記載の方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/024142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 8/18; A61K 8/30; A61K 8/60; C07H 13/00; C07H 13/02; C07H 13/08 (2019.01) CPC - A61K 8/18; A61K 8/30; A61K 8/60; C07H 13/00; C07H 13/02; C07H 13/08 (2019.05)		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 536/1.11; 536/4.1; 536/4.4 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y Y	US 2012/0321566 A1 (LIU et al) 20 December 2012 (20.12.2012) entire document CHEN et al., Preparation of 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-[U-14C]-D-glucopyranose, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Vol. 46, 21 November 2002 [retrieved on 08 July 2019]. Retrieved from the Internet: <URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcr.648 > Pgs. 99-105	1, 7, 17, 19-21 --- 18 18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 08 July 2019	Date of mailing of the international search report 19 JUL 2019	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/024142

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 8-16 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: See extra sheet(s).	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. <input checked="" type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 1, 7, 17-21
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/024142

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1 and 7 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on a composition comprising a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R1, R2, R3, and R4 are each independently hydrogen; R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, and R19 are independently hydrogen; wherein the composition is substantially free of gallic acid or methyl gallate.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-7 are drawn to compositions comprising a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group II: claims 17-21 are drawn to methods of purifying 1,2,3,4,6-pentagalloyl glucose (PGG) or analogues or derivatives thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a composition comprising a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R1, R2, R3, and R4 are each independently hydrogen; R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, and R19 are independently hydrogen; wherein the composition is substantially free of gallic acid or methyl gallate. It is believed that claims 1 and 7 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a composition comprising a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R1 is RA, each RA is -ORx, R2, R3, and R4 are each independently hydrogen; R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, and R19 are independently hydrogen; each Rx is independently hydrogen wherein the composition is substantially free of gallic acid or methyl gallate. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, compositions comprising a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are not present in Group II, and the special technical features of Group II, methods of purifying 1,2,3,4,6-pentagalloyl glucose (PGG) or analogues or derivatives thereof, are not present in Group I+.

The Groups I+ and II formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, and R19 and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ and II were considered to share the technical features of a composition comprising a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein the composition is substantially free of gallic acid or methyl gallate, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2012/0321566 A1 to Liu et al.

US 2012/0321566 A1 to Liu et al. teach a composition (Abstract... an anti-biofilm composition...) comprising a compound of Formula (I) wherein R1, R2, R3, and R4 are each independently hydrogen; R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, and R19 are independently hydrogen (Claim 29, An anti-biofilm composition, comprising 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-D-glucopyranose (PGG); Para. [0060]) wherein the composition is substantially free of gallic acid or methyl gallate (Para. [0113]). The extract was purified by silica gel and Sephadex LH-20 chromatography. The structure and purity of β -PGG were verified by mass and NMR spectrometry; i.e., PGG used in the composition is purified prior to use in a composition and the prior art is silent on gallic acid or methyl gallate content. Therefore, the composition is free of gallic acid or methyl gallate.)

The inventions listed in Groups I+ and II therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/42	(2017.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 49/00	(2006.01)	A 6 1 K 49/00	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

- 1 . テフロン
- 2 . T W E E N

(72) 発明者 エリック・ウェルズ
 アメリカ合衆国・アリゾナ・85210・メサ・サウス・アルマ・スクール・ロード・2345・
 スイート・106・テルライド・メディカル・パートナーズ内

(72) 発明者 ケルビン・ニング
 アメリカ合衆国・アリゾナ・85210・メサ・サウス・アルマ・スクール・ロード・2345・
 スイート・106・テルライド・メディカル・パートナーズ内

F ターム(参考) 4C076 CC11 DD26 DD43 DD67 EE30 EE42
 4C085 HH03
 4C086 AA02 EA03 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA45
 4C160 DD53 DD66
 4C267 AA02 AA08 AA09 BB02 BB28 CC10 DD08