

(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2017-533036

(P2017-533036A)

(43) 公表日 平成29年11月9日(2017.11.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 25/10 (2013.01)	A 6 1 M 25/10 5 1 0	4 C 1 6 7
	A 6 1 M 25/10 5 2 0	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2017-523517 (P2017-523517)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成27年10月30日 (2015.10.30)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成29年6月27日 (2017.6.27)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/US2015/058296</p> <p>(87) 国際公開番号 W02016/070032</p> <p>(87) 国際公開日 平成28年5月6日 (2016.5.6)</p> <p>(31) 優先権主張番号 62/124,868</p> <p>(32) 優先日 平成27年1月5日 (2015.1.5)</p> <p>(33) 優先権主張国 米国 (US)</p> <p>(31) 優先権主張番号 62/122,818</p> <p>(32) 優先日 平成26年10月30日 (2014.10.30)</p> <p>(33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(71) 出願人 515112997 ニューロトロンニック・インコーポレイテッド Neurotronic, Inc. アメリカ合衆国55441ミネソタ州ミネアポリス、トゥウェンティシックス・アベニュー・ノース13705番、ナンバー102</p> <p>(74) 代理人 100101454 弁理士 山田 卓二</p> <p>(74) 代理人 100062144 弁理士 青山 稜</p> <p>(74) 代理人 100106518 弁理士 松谷 道子</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 様々な疾患のための処置の化学的アブレーションおよび方法

(57) 【要約】

本発明の実施態様は、有効量の製剤を組織へ送達することにより、高血圧、肺動脈、糖尿病、肥満、心不全、末期腎臓疾患、消化器疾患、泌尿器疾患、癌、腫瘍、疼痛、喘息または慢性閉塞性肺疾患の少なくとも1つを処置するためのデバイスおよび方法を提供する。本発明の実施態様において、製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンまたは懸濁液の少なくとも1つを含み得る。本発明の実施態様において、製剤および/またはエネルギーの量は、疾患症状を緩和するために、組織、神経および神経末端を傷つけるかまたは損傷するのに有効である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a) 体腔へ送達カテーテルを挿入し；
 b) 体腔中の疾患組織へ製剤を注入し、ここで体腔に送達される製剤の量が、疾患症状を緩和するために疾患組織を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；
 c) 疾患組織から製剤を取り除いてもよく；そして
 d) 体腔から送達カテーテルを引き抜くこと
 を含む、疾患を処置するための方法。

【請求項 2】

疾患が高血圧、肺高血圧、糖尿病、肥満、心不全、末期腎臓疾患、消化器疾患、良性前立腺過形成、癌、腫瘍、疼痛、喘息および慢性閉塞性肺疾患（COPD）から選択される、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

癌が副腎、膀胱、頸部、結腸、食道、胆嚢、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、胃、十二指腸、空腸および子宮から選択される、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

体腔が腎動脈、肺動脈、血管内腔、腹腔動脈、総肝動脈、固有肝動脈、十二指腸動脈、右肝動脈、左肝動脈、脾動脈、右胃動脈、左胃動脈、非血管内腔、気道、副鼻腔、食道、呼吸器の内腔、消化器の内腔、胃、十二指腸、空腸、前立腺、尿道、輸尿管および/または泌尿器の内腔から選択される、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 5】

製剤が本質的にエタノールからなる、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

製剤がエタノールからなる、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

製剤が1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンまたは懸濁液を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱が蒸気の液体への凝縮により発生する、請求項7に記載の方法。

30

【請求項 9】

製剤が液体または溶液を含む場合、熱が製剤から疾患組織へ移される、請求項7に記載の方法。

【請求項 10】

製剤がエマルジョンまたは懸濁液を含む場合、熱が製剤から疾患組織へ移される、請求項1に記載の方法。

【請求項 11】

製剤が40 ~ 140 の範囲の温度である、請求項1に記載の方法。

【請求項 12】

製剤が0 ~ 140 の範囲の温度である、請求項1に記載の方法。

40

【請求項 13】

製剤が-40 ~ 0 の範囲の温度である、請求項1に記載の方法。

【請求項 14】

製剤が室温に等しい温度である、請求項1に記載の方法。

【請求項 15】

疾患組織の温度が製剤の温度より低い、請求項1に記載の方法。

【請求項 16】

疾患組織の温度が製剤の温度より高い、請求項1に記載の方法。

【請求項 17】

注入中の製剤の圧力が0.1 atm ~ 14 atmの範囲である、請求項1に記載の方法。

50

- 【請求項 18】
疾患組織が-40 ~ 100 の範囲の温度である、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 19】
疾患組織が-40 ~ 0 の範囲の温度である、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 20】
疾患組織が体温に等しい温度である、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 21】
注入中の製剤の圧力が約-40 ~ 150 の範囲の温度において約2 psi ~ 200 psiの範囲である、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 22】 10
疾患組織へ注入される製剤の量が0.2マイクロリットル~200ミリリットルの範囲である、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 23】
方法が送達カテーテルを体腔へ約2秒~約60分間挿入することを含む、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 24】
方法が疾患組織へ約2 cal/g~約150 cal/gの範囲の熱またはエネルギーの量を送達する、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 25】 20
送達カテーテルが針または針-ベース送達カテーテル、シングルバルーン送達カテーテル、ダブルバルーン送達カテーテル、注入カテーテル、バルーン注入カテーテル、バルーンカテーテル、ダンベルバルーン注入カテーテル、およびそれらの組合せから選択される、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 26】
送達カテーテルが0.1 atm~14 atmの範囲の圧力で膨らむ、請求項25に記載の方法。
- 【請求項 27】 30
製剤が、水、生理食塩水、高張生理食塩水、フェノール、メタノール、エタノール、無水アルコール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、イソブタノール、エチレングリコール、グリセロール、酢酸、乳酸、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、硝酸エチル、酢酸イソプロピル、乳酸エチル、リピオドール、尿素、およびそれらの誘導体ならびにそれらの組合せから選択される1以上の成分を含む、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 28】 40
製剤が、酸素、窒素、ヘリウム、アルゴン、空気、二酸化炭素、一酸化窒素、水、フェノール、メタノール、エタノール、無水アルコール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、イソブタノール、エチレングリコール、グリセロール、酢酸、乳酸、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、硝酸エチル、酢酸イソプロピルおよび乳酸エチル、ならびにそれらの混合物から選択されるガスまたは蒸気を含む、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 29】 40
製剤が除神経のための治療薬を含み、該治療剤がナトリウムチャンネルブロッカー、テトロドトキシン、サキシトキシン、脱カルパモイルサキシトキシン、バニロイド、ネオサキシトキシン、リドカイン、コノトキシン、強心配糖体、ジゴキシン、グルタメート、スタウロスポリン、アムロジピン、ベラパミル、シマリン、ジギトキシン、プロスシラリジン、ウアバイン、ベラトリジン、ドウモイ酸、オレアンドリン、カルバマゼピン、アフラトキシン、グアネチジンおよび硫酸グアネチジンから選択される、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 30】 50
製剤が除神経を画像化するための造影剤を含み、該造影剤がヨウ素、ヨウ化エチル、ヨウ化ナトリウム、リピオドール、ノノキシノールヨード、イオビトリドール、イオヘキソール、イオメプロール、イオパミドール、イオペンツール、イオプロミド、イオベルソー

ル、イオキシラン、イオトロラン、イオジキサノール、またはイオキサグレート、およびそれらの誘導体から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項31】

製剤が共沸混合物を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項32】

共沸混合物がエタノール/水、プロパノール/水、イソプロパノール/水、ブタノール/水、酢酸/水、乳酸/水、乳酸エチル/水、乳酸エチル/エタノール、乳酸/エタノール/水、乳酸エチル/水/エタノール、酢酸エチル/エタノール、硝酸エチル/エタノール、および酢酸イソプロピル/エタノールから選択される、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

製剤がエタノール、エタノール/水、エタノール/水/酸素、エタノール/水/空気、エタノール/水/造影剤、エタノール/水/界面活性剤、エタノール/水/造影剤/界面活性剤、プロパノール/水、イソプロパノール/水、ブタノール/水、および/または酢酸/水の1つを含む、請求項1に記載の方法。

10

【請求項34】

患者の体腔中の標的位置への製剤の送達のための膨張するバルーンカテーテルであって、膨張するバルーンカテーテルは近位端、遠位端、ワイヤルーメン、バルーン膨張ルーメン、製剤注入ルーメンおよび/または真空ルーメン、膨張可能バルーンおよび膨張不能シャフトを含み、膨張可能バルーン部および/または膨張不能シャフトは複数の空隙を有する第1部を少なくとも含み、空隙はマイクロホールであり、膨張可能バルーン部および/または膨張不能シャフトは空隙を有しない第2部を少なくとも含む、膨張するバルーンカテーテル。

20

【請求項35】

膨張可能部が第1遠位、第1中央部および第1近位部を有し、第1遠位部および第1近位部の直径が第1中央部の直径より大きい、請求項34に記載の膨張するバルーンカテーテル。

【請求項36】

膨張可能部または膨張不能部が、体腔より高い圧力の体腔壁への製剤の透過を可能にする少なくとも1つの空隙を有し；膨張可能部または膨張不能部が、体腔より高い圧力の体腔をバルーンが膨張することを可能にする空隙を有しない、請求項34に記載の膨張するバルーンカテーテル。

30

【請求項37】

体腔が腎動脈、肺動脈、血管内腔、腹腔動脈、総肝動脈、および固有肝動脈、十二指腸動脈、右肝動脈、左肝動脈、脾動脈、右胃動脈、左胃動脈、非血管内腔、気道、副鼻腔、食道、呼吸器の内腔、消化器の内腔、胃、十二指腸、空腸、前立腺、尿道、輸尿管、および泌尿器の内腔から選択される、請求項34に記載の膨張するバルーンカテーテル。

【請求項38】

製剤が送達中0.1 atm~14 atmの範囲の圧力であり、膨張されるバルーンカテーテルが0.1 atm~14 atmの範囲の圧力において膨らむ、請求項34に記載の膨張するバルーンカテーテル。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2014年10月30日出願の米国仮特許出願第62/122,818号、2015年1月5日出願の米国仮特許出願第62/124,868号、米国仮特許出願第号に基づく優先権を主張し、これらの開示は、出典明示により本明細書の一部とする。

【0002】

(発明の分野)

本発明の実施態様は、高血圧、肺高血圧、糖尿病、肥満、心不全、末期腎臓疾患、消化器疾患、癌、腫瘍、疼痛、喘息および慢性閉塞性肺疾患(COPD)のための処置の化学品注

50

入デバイス、製剤および方法に関する。デバイスは、バルーンおよび注入カテーテルの組合せ、および他の送達デバイスを含み得る。製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液を含み得る。方法は、化学品注入により人体中の標的組織への製剤の送達を含む。

【背景技術】

【0003】

高血圧 (hypertension)、または高血圧 (high blood pressure) は、主要な世界的健康上の懸念事項である。世界中の成人人口の推定30~40%がこの病態を患う。さらに、罹患率が、特に途上国において、増加すると予測される。高血圧の診断および処置は、最適に及ばないままであり、多くの患者が適切に血圧を管理しようと苦勞する。

10

【0004】

良性前立腺過形成は、前立腺の非癌性肥大であり、これは60歳超の男性の50%超に影響を及ぼす。若いときは、前立腺はおよそ、重さ約20グラムのクルミのサイズである。年月の経過に伴う前立腺の肥大は、正常であると考えられる。年齢と共に、前立腺は、元のサイズの少なくとも2倍に徐々に増加する。前立腺肥大は、隣接の尿道に対して構築する圧力を発生させ、この後の器官の狭窄を引き起こし、最終的に排尿を困難にする尿路閉塞を引き起こす。

【0005】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、2つの主要な気道閉塞障害：慢性気管支炎および気腫に関連している。慢性気管支炎は、気管支気道の炎症により生じる。気管支気道は、気管を肺に接続する。気腫は、気泡の過膨張または肺の空気嚢により生じる疾患である。この病態は息切れを引き起こす。およそ1600万人のアメリカ人がCOPDを患っており、その大多数 (80~90%) が生涯喫煙者である。COPDは、アメリカにおける主な死因である。

20

【0006】

喘息は、気道の過度の狭窄によって特徴付けられる慢性呼吸器疾患であり、気道の炎症、過剰な粘液産生および気道過敏症によって引き起こされる。この気道の狭窄は、呼吸を困難にし、患者の生活に重大な影響を及ぼし、多くの活動への参加を制限し得る。深刻な場合、喘息の発作は、生命を脅かし得る。現在までに、喘息の治療方法は知られていない。

【0007】

慢性副鼻腔炎 (CS) は、1以上の副鼻腔における内膜の炎症により生じ、典型的には著しい組織損傷に関連する。およそ3700万人のCS患者がCenters for Disease Control and Prevention (CDC) に毎年報告されている。

30

【0008】

糖尿病は、個体が血中グルコースの高濃度を経験する、代謝病態または病態の組合せである。当該病態は、体内におけるインスリン産生が不十分であるかまたは細胞がインスリンに適切に応答しないことのいずれかにより引き起こされる。糖化ヘモグロビン (HbA1c) は、血漿グルコース濃度のマーカーを果たし、糖尿病の診断のために臨床的に用いられる。ヒトにおいて、正常なHbA1cレベルは典型的に<6.0%であり、前糖尿病HbA1cレベルは6.0~6.4%の範囲であり、糖尿病HbA1cレベルは6.5%を越える。

40

【0009】

糖尿病は、アメリカおよび他の先進国における死亡および障害の主要な原因の1つである。それは、身体のほとんどすべての部分に影響を及ぼす長期的合併症に関連する。それは、例えば、失明、心臓血管疾患、脳卒中、腎不全、切断および神経損傷に関連している。

【0010】

アメリカにおいて、糖尿病は、人口のおよそ8%に影響を及ぼし、2500億ドルに近いコストを生じさせている。

【0011】

糖尿病は、患者が十分なインスリンを産生できない、1型 (インスリン依存性糖尿病ま

50

たは若年性糖尿病とも呼ばれる)、患者がインスリンに適切に応答できない、2型(インスリン非依存性糖尿病、成人発症型糖尿病または肥満関連糖尿病とも呼ばれる)、または妊娠後期に発症する病態である、妊娠性糖尿病いずれかとして典型的には分類される。

【0012】

2型糖尿病が最も一般的な糖尿病型であり、全患者の90~95%を占める。それは、一般的に高齢、肥満、家族歴、妊娠糖尿病の既往歴および肉体的不活発に関連する。それは、ある特定の民族性においてもより優勢である。膵臓が典型的には十分な量のインスリンを産生するが、身体がそれに適切に応答しないため、2型糖尿病はインスリン抵抗性糖尿病とも呼ばれる。2型糖尿病に関連する症状としては、疲労、頻尿、口渇感および空腹の増加、体重減少、霧視、傷または疼痛の治癒の遅れが挙げられる。

10

【0013】

肥満は、特に先進国において、別の重大な健康上の懸念事項である。それは、過剰な体脂肪によって特徴付けられる、複雑で多因子の慢性状態であり、これは、エネルギー消費とカロリー摂取の間のアンバランスにより生じる。このアンバランスの原因は完全には理解されていないが、遺伝的および/または生理的な事象および環境要因が寄与すると環がられる。肥満およびより具体的には病的肥満に関連する健康への悪影響は、近年確立された。該悪影響としては、が挙げられるが、心血管疾患、糖尿病、高血圧、関節炎および睡眠時無呼吸これらに限定されない。一般に、患者のボディー・マス・インデックス(BMI)が高くなるとともに、肥満に関連する悪影響を受ける可能性も高くなる。

20

【発明の概要】

【0014】

本発明は、高血圧、糖尿病、肥満、心不全、末期腎臓疾患、消化器疾患、泌尿器疾患、癌、腫瘍、疼痛、喘息および慢性閉塞性肺疾患(COPD)の処置のための新規なデバイスおよび方法を提供する。当該新規な方法は、化学薬品注入製剤および送達システムならびにストラテジーを含む。当該方法は、人体中の疾患組織への製剤送達に注目し、処置の安全性および有効性を向上し得る。

【0015】

本発明の実施態様は、有効量の製剤の疾患組織への送達による高血圧、糖尿病、肥満、心不全、末期腎臓疾患、消化器疾患、癌、腫瘍、疼痛、喘息および慢性閉塞性肺疾患(COPD)の処置に関する。該製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液を含む。方法は、人体内の内腔表面および組織への製剤の制御送達を含み、これらのエリアへの変更をもたらす。該方法は、体腔中の神経および神経末端(ending)の除神経を引き起こし得る。当該方法はまた、神経伝達を妨げるために神経および神経末端の有益な切断を含み得る。温度は、処置製剤の安全性および有効性を向上させ得る。当該温度は、-40~140、-30~100または-30~80の範囲であり得る。いくつかの実施態様において、製剤は、2成分、3成分または4成分の何れかを含み、また4成分以上を含み得る。送達方法は、より侵襲性が低く経皮的なアプローチおよび非侵襲性アプローチを含む。本発明の実施態様は、体内組織および内腔神経および神経末端への吸収および透過を向上させる、製剤および送達カテーテルを提供する。

30

【0016】

一の実施態様において、製剤の少なくとも1つの成分は、水、生理食塩水、高張生理食塩水、フェノール、メタノール、エタノール、無水アルコール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、イソブタノール、エチレングリコール、グリセロール、酢酸、乳酸、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、硝酸エチル、酢酸イソプロピル、乳酸エチル、尿素、リピオドール、界面活性剤、およびそれらの誘導体ならびにそれらの組合せから選択される。

40

【0017】

一の実施態様において、製剤の少なくとも1つの成分はガスである。ガスは、酸素、窒素、ヘリウム、アルゴン、空気、二酸化炭素、一酸化窒素、有機および無機化合物の蒸気、水、フェノール、メタノール、エタノール、無水アルコール、イソプロパノール、プロ

50

パノール、ブタノール、イソブタノール、エチレングリコール、グリセロール、酢酸、乳酸、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、硝酸エチル、酢酸イソプロピル、乳酸エチル、およびそれらの誘導体ならびにそれらの組合せの1つを含む。

【0018】

一の実施態様において、製剤の少なくとも1つの成分は界面活性剤である。界面活性剤としては、PEGラウレート、Tween20、Tween40、Tween60、Tween80、PEGオレエート、PEGステアレート、PEGグリセリルラウレート、PEGグリセリルオレエート、PEGグリセリルステアレート、ラウリン酸ポリグリセリル、オレイン酸ポリグリセリル、ミリスチン酸ポリグリセリル、パルミチン酸ポリグリセリル、ラウリン酸ポリグリセリル-6、オレイン酸ポリグリセリル-6、ミリスチン酸ポリグリセリル-6、パルミチン酸ポリグリセリル-6、ラウリン酸ポリグリセリル-10、オレイン酸ポリグリセリル-10、ミリスチン酸ポリグリセリル-10、パルミチン酸エステル、PEGソルビタンモノラウレート、PEGソルビタンモノオレエート、PEGソルビタンステアレート、PEGオレイルエーテル、PEGラウリルエーテル、有機酸、任意の有機酸および有機アミンの塩、ポリグリシドール、グリセロール、マルチグリセロール、ガラクトール、ジ(エチレングリコール)、トリ(エチレングリコール)、テトラ(エチレングリコール)、ペンタ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)オリゴマー、ジ(プロピレングリコール)、トリ(プロピレングリコール)、テトラ(プロピレングリコール)、ペンタ(プロピレングリコール)、ポリ(プロピレングリコール)オリゴマー、ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールとのブロック共重合体、Pluronic、Pluronic 85、およびそれらの誘導体ならびにそれらの組合せが挙げられる。

10

20

【0019】

一の実施態様において、製剤は少なくとも油、脂肪酸および/または脂質を含む。いくつかの実施態様において、製剤における少なくとも油、脂肪酸および/または脂質は、ブタン酸、ヘキサン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、オクタデカトリエン酸、エイコサン酸、エイコセン酸、エイコサテトラエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、トコトリエノール、酪酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ベヘン酸、エルカ酸、リグノセリン酸、天然または合成リン脂質、モノ-、ジ-またはトリアシルグリセロール、カルジオリピン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルコリン、アルファトコフェロール、ホスファチジルエタノールアミン、スフィンゴミエリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジリンノシトール、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、スフィンゴ脂質、プロスタグランジン、ガングリオシド、ネオピ、ニオソーム、およびそれらの誘導体から選択される。

30

【0020】

別の一実施態様において、製剤は、除神経(nerve denervation)のための治療剤または薬物を含む。治療剤は、ナトリウムチャンネルブロッカー、テトロドトキシン、サキシトキシン、脱カルパモイルサキシトキシン、パニロイド、ネオサキシトキシン、リドカイン、コノトキシン、強心配糖体、ジゴキシン、グルタメート、スタウロスポリン、アムロジピン、ベラパミル、シマリン、ジギトキシン、プロスシラリジン、ウアバイン、ベラトリジン、ドウモイ酸、エタノール、オレアンドリン、カルバマゼピン、アフマトキシン、グアネチジンおよび硫酸グアネチジンの1つを含む。別の一実施態様において、製剤は、除神経を画像化するための造影剤を含む。該造影剤は、ヨウ素、ヨウ化エチル、ヨウ化ナトリウム、リピオドール、ノノキシノールヨード、イオビトリドール、イオヘキソール、イオメプロール、イオパミドール、イオペンツール、イオプロミド、イオベルソール、イオキシラン、イオトロラン、イオジキサノール、イオキサグレート、およびそれらの誘導体

40

50

の1つを含む。

【0021】

一の実施態様において、製剤は共沸混合物を含む。共沸混合物は、単蒸留によって変更できない2以上の成分の混合物である。これは、沸騰時に生成される蒸気が元の混合物のものに比例する構成成分のため生じる。可能な製剤共沸混合物としては、エタノール/水、エタノール/水/造影剤、エタノール/水/界面活性剤、エタノール/水/造影剤/界面活性剤、プロパノール/水、イソプロパノール/水、ブタノール/水、酢酸/水、およびそれらの組合せが挙げられる。

【0022】

一の実施態様において、製剤はガスまたは蒸気状態であり、1以上の成分を含む。蒸気またはガス製剤は、酸素、窒素、ヘリウム、アルゴン、空気、二酸化炭素、一酸化窒素、水、フェノール、メタノール、エタノール、無水アルコール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、イソブタノール、エチレングリコール、グリセロール、酢酸、乳酸、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、硝酸エチル、酢酸イソプロピル、乳酸エチル、およびそれらの混合物の1つを含み得る。一の実施態様において、蒸気製剤は、2成分、3成分または4成分の1つを含み、4以上の成分を含み得る。蒸気製剤は、共沸混合物または造影剤、例えばリピオドールまたはヨウ素を含み得て、界面活性剤および/または治療剤を含み得る。蒸気製剤の温度の上昇は、0 ~ 140、15 ~ 100 または20 ~ 85 の範囲であり得る。

【0023】

一の実施態様において、製剤は液体状態であり、1以上の成分を含む。液体製剤は、水、生理食塩水、高張生理食塩水、フェノール、メタノール、エタノール、無水アルコール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、イソブタノール、エチレングリコール、グリセロール、酢酸、乳酸、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化エチル、リピオドール、酢酸メチル、酢酸エチル、硝酸エチル、酢酸イソプロピル、乳酸エチル、尿素、界面活性剤などの1つを含み得る。液体製剤は、共沸混合物、造影剤および/または治療剤を含み得る。一の実施態様において、製剤は、2成分、3成分または4成分の1つを含み得て、4以上の成分も含み得る。いくつかの実施態様において、液体製剤温度は、-40 ~ 140、-30 ~ 100 または-20 ~ 80 の範囲であり得る。液体製剤は、溶液、懸濁液およびエマルジョンを含み得る。

【0024】

一の実施態様において、疾患の処置のための方法は、人体中の疾患組織へ経皮的および/または経口的に送達カテーテルを挿入し；身体組織へ治療製剤を注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される製剤の量は、例えば血圧を低下させること、グルコースレベルを低下させることおよび息切れを緩和することにより、組織を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；適宜、製剤を取り除いてもよく；そして最後に、身体から送達カテーテルを引き抜くことを含む。この処置のための疾患は、高血圧、肺高血圧、糖尿病、肥満、心不全、末期腎臓疾患、消化器疾患、癌、腫瘍、疼痛、喘息および慢性閉塞性肺疾患（COPD）の1つを含む。このような処置に適用可能な体腔としては、腎動脈および静脈、肺動脈、血管内腔、腹腔動脈、総肝動脈および固有肝動脈、胃十二指腸動脈、右および左肝動脈、脾動脈、右および左胃動脈、非血管内腔、気道、副鼻腔、食道、呼吸器の内腔、消化器の内腔、胃、十二指腸、空腸、癌、腫瘍、疼痛、ならびに泌尿器の内腔が挙げられる。このような処置に適用可能な消化器の内腔としては、食道、胃、十二指腸、空腸、小腸および大腸、ならびに結腸が挙げられる。このような処置に適用可能な製剤としては、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液が挙げられる。製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱は組織において蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む場合、冷却または熱は、体温を下回るかまたはそれを超える製剤温度から発生し得る。液体製剤温度は、-40 ~ 140、-30 ~ 100 または-20 ~ 80 の範囲であり得る。一の実施態様において、製剤温度は、室温に等しくてもよい。一の実施態様において、製剤温度は、-40 ~ -20 の範囲であり得る。別の一実施態様

において、製剤温度は、15 ~ 80 の範囲であり得る。一の実施態様において、製剤温度は、体温と等しくてもよい。別の一実施態様において、製剤温度は、50 ~ 80 の範囲であり得る。別の一実施態様において、処置される組織の温度は、製剤温度より低く、体温より高くてもよい。処置される組織の温度は、-40 ~ 100、-30 ~ 80 または-20 ~ 80 の範囲であり得る。一の実施態様において、処置される組織の温度は、-40 ~ -20 の範囲であり得る。別の一実施態様において、処置される組織の温度は、15 ~ 80 の範囲であり得る。一の実施態様において、処置される組織の温度は、体温と等しくてもよい。別の一実施態様において、処置される組織の温度は、50 ~ 80 の範囲であり得る。このような処置に適用可能な送達カテーテルとしては、画像化されたガイドの下での針または針-ベースカテーテルが挙げられる。画像化されたガイドは、超音波、X線、CTスキャン、MRI、OCTまたはスコープの1つを含む。送達カテーテルはバルーン-ベースでもあり得る。該バルーンベースカテーテルは、シングル、ダブルまたはトリプルバルーンを有し得る。送達カテーテルは注入-ベースでもあり得る。バルーンと点滴カテーテルの組合せはまた、手順によっては用いられ得る。一の実施態様において、方法は、保護する、移行された化学品を希釈する、漏出した化学品が未処置のエリアの遠位部分へ入ることを防ぐために、ワイヤルーメンのようなカテーテル遠位先端からの流出；注入カテーテルからの流出；内視鏡からの流出；処置後、体内組織および内腔から製剤を取り除くかまたは引き抜き、そして処置後、標的エリアの生理食塩水での洗浄を含む。

10

【0025】

先の一一般的な記載および以下の詳細な記載の両方は例示的で説明的なものに過ぎず、請求項に記載の本発明を限定するものではないと解される。

20

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】図1は、本発明によるダブルバルーン送達カテーテルの全体図の典型的な実施態様である。

【0027】

【図2】図2は、膨張したダンベルバルーンの遠位部分の側面図の実施態様である。

【0028】

【図3A】図3Aは、化学薬品送達のためのバルーン壁の孔を有する注入バルーンの側面図の実施態様である。

30

【0029】

【図3B】図3Bは、膨張したバルーンを有する体腔に配置した化学薬品送達システムであって、化学薬品の大部分が2つの大きな直径セグメント間に閉じこめられている送達システムの側面図の実施態様である。

【0030】

【図4A】図4Aは、バルーンに取付けられた化学薬品送達チューブを有する注入デバイスの側面図の実施態様である。

【0031】

【図4B】図4Bは、大直径から小直径へのテーパ状移行部を有し、化学薬品送達チューブが取付けられたダンベルバルーン注入デバイスの側面図の実施態様である。

40

【0032】

【図5A】図5Aは、シングルバルーン送達カテーテルを用いて気道への製剤注入を示す実施態様である。

【0033】

【図5B】図5Bは、ダブルバルーン送達カテーテルを用いて気道への製剤注入を示す実施態様である。

【0034】

【図5C】図5Cは、ダブルバルーン送達カテーテルを用いて腎動脈への製剤注入を示す実施態様である。

【0035】

50

【図6】図6は、体腔におけるダブルバルーン送達カテーテルの部分横断面図の実施態様である。

【0036】

【図7】図7は、注入ルーメンおよび薬品送達ルーメンを有するマルチルーメンシャフト上のトリバルーンの部分横断面図の実施態様である。

【0037】

【図8A】図8Aは、膨張した状態において2つのより大きい直径バルーン間の占有されていないスペースが減少しているトリバルーン-結合注入デバイスの部分横断面図の実施態様である。

【0038】

【図8B】図8Bは、シャフト上のバルーン取付けのためにバルーンウエスト(waist)配向が異なっているトリバルーン注入デバイスの部分横断面図の実施態様である。

【0039】

【図9A】図9Aは、バルーン間に注入ポートを有する膨張したダブルバルーン注入デバイスの部分横断面図の実施態様である。

【0040】

【図9B】図9Bは、ダブルバルーンの間中部にテーパ状の直径変化および小直径を有する膨張したダブルバルーン注入デバイスの部分横断面図の実施態様である。

【0041】

【図9C】図9Cは、ダブルバルーンアセンブリの間中部に結合した2段階バルーンおよび小直径を有する膨張可能ダブルバルーン注入デバイスの部分横断面図の実施態様である。

【0042】

【図10A】図10Aは、シングルバルーン送達カテーテルでの左胃動脈への製剤注入の実施態様である。

【0043】

【図10B】図10Bは、シングルバルーン送達カテーテルでの肝動脈への製剤注入の実施態様である。

【0044】

【図11】図11は、トリプルバルーン送達カテーテルでの十二指腸への製剤注入の実施態様である。

【0045】

【図12】図12は、エタノール処置群対コントロール処置群における腎臓除神経後の、ノルエピネフリン(NE)の減少を示す棒グラフ-である。

【0046】

【図13】図13は、酢酸での十二指腸処置後の、体重変化を示す曲線である。

【0047】

【図14】図14は、エタノールでの十二指腸処置後の、体重変化を示す曲線である。

【0048】

【図15】図15は、Bardトライアングルの特徴(白色の矢印で示す)を有する金属注入チューブの実施態様である。

【0049】

【図16】図16は、エタノール処置後の、切断された腎神経(黒色の矢印で示す)を示す組織病理学的画像である。

【発明を実施するための形態】

【0050】

本発明の実施態様は、体腔中の標的組織への有効量の製剤の送達による疾患の処置に関する。疾患は、高血圧、肺高血圧、糖尿病、肥満、心不全、末期腎臓疾患、消化器疾患、癌、腫瘍、疼痛、喘息または慢性閉塞性肺疾患(COPD)の1つであり得る。癌としては、副腎、膀胱、頸部、結腸、食道、胆嚢、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、胃および子宮が挙げられる。製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョ

10

20

30

40

50

ンおよび懸濁液を含む。方法は、人体中の内腔表面、組織および神経へ製剤を該表面、組織および神経を改変するために送達することを含む。体腔としては、腎動脈および静脈、肺動脈、血管内腔、腹腔動脈、総肝動脈、固有肝動脈、十二指腸動脈、右肝動脈、左肝動脈、脾動脈、右胃動脈、左胃動脈、血管、非血管内腔、気道、副鼻腔、食道、呼吸器の内腔、消化器の内腔、胃、十二指腸、空腸、癌組織、腫瘍および泌尿器の内腔が挙げられる。消化器の内腔としては、食道、胃、十二指腸、空腸、小腸および大腸、ならびに結腸が挙げられる。温度は、処置製剤の安全性および有効性を向上させ得る。当該温度は、-40 ~ 140、-30 ~ 100 または -20 ~ 80 の範囲であり得る。処置される組織の温度は、製剤温度と異なり得る。処置される組織の温度は、-40 ~ 100 または -30 ~ 80 の範囲であり得る。送達される製剤およびエネルギーの量は、例えば、血圧を低下させること、腫瘍を縮小すること、疼痛を緩和すること、または喘息およびCOPDの症状を緩和することにより、疾患組織を傷つけるか、損傷するかまたは除去するのに有効である。エネルギーまたは熱は、製剤と組織の間の反応速度を加速することにより傷害/損傷/除去効果を向上させ得る。送達方法は、ヒト体腔を取り囲む神経を切除するために製剤の送達を含む。該方法は、処置後、組織または内腔から製剤を取り除くかまたは引き抜くことを含む。

10

20

30

40

50

【0051】

一の実施態様において、製剤は、1つの化学品または2成分、3成分もしくは4成分の1つであり、4以上の成分も含み得る。一の実施態様において、送達システムは、より侵襲性の低い経皮的アプローチまたは非侵襲性のアプローチを含み得る。本発明の実施態様は、体腔の表面の改変、ならびに体腔の組織および神経および神経末端への吸収透過の両方を向上させる1以上の成分を含む製剤を含む。

【0052】

一の実施態様において、製剤の成分は、水、生理食塩水、高張生理食塩水、フェノール、メタノール、エタノール、無水アルコール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、イソブタノール、エチレングリコール、グリセロール、酢酸、乳酸、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、硝酸エチル、酢酸イソプロピル、乳酸エチル、尿素、リピオドール、界面活性剤、およびそれらの誘導体ならびにそれらの組合せから選択される。

【0053】

一の実施態様において、製剤の成分はガスを含む。ガスは、酸素、窒素、ヘリウム、アルゴン、空気、二酸化炭素、一酸化窒素、有機および無機化合物の蒸気、水、フェノール、メタノール、エタノール、無水アルコール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、イソブタノール、エチレングリコール、グリセロール、酢酸、乳酸、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、硝酸エチル、酢酸イソプロピル、乳酸エチル、およびそれらの混合物から選択され得る。

【0054】

一の実施態様において、製剤中の成分は界面活性剤を含む。いくつかの実施態様において、界面活性剤は、PEGラウレート、Tween20、Tween40、Tween60、Tween80、PEGオレエート、PEGステアレート、PEGグリセリルラウレート、PEGグリセリルオレエート、PEGグリセリルステアレート、ラウリン酸ポリグリセリル、オレイン酸ポリグリセリル、ミリスチン酸ポリグリセリル、パルミチン酸ポリグリセリル、ラウリン酸ポリグリセリル-6、オレイン酸ポリグリセリル-6、ミリスチン酸ポリグリセリル-6、パルミチン酸ポリグリセリル-6、ラウリン酸ポリグリセリル-10、オレイン酸ポリグリセリル-10、ミリスチン酸ポリグリセリル-10、パルミチン酸エステル、PEGソルビタンモノラウレート、PEGソルビタンモノオレエート、PEGソルビタンステアレート、PEGオレイルエーテル、PEGラウリルエーテル、有機酸、任意の有機酸および有機アミンの塩、ポリグリシドール、グリセロール、マルチグリセロール、ガラクトール、ジ(エチレングリコール)、トリ(エチレングリコール)、テトラ(エチレングリコール)、ペンタ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)オリゴマー、ジ(プロピレングリコール)、トリ(プロピレングリコール)、テトラ(プロピレングリコール)、ペンタ(プロピレングリコール)、

ポリ(プロピレングリコール)オリゴマー、ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールとのブロック共重合体、Pluronic、Pluronic 85、およびそれらの誘導体ならびにそれらの組合せから選択される。いくつかの実施態様において、製剤中の界面活性剤の含量は、0.1重量%～80重量%、0.5重量%～50重量%または1重量%～15重量%の範囲であり得る。

【0055】

一の実施態様において、製剤は、油、脂肪酸および/または脂質の少なくとも1つを含む。製剤中の油、脂肪酸および脂質の少なくとも1つは、ブタン酸、ヘキサ酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、オクタデカトリエン酸、エイコサン酸、エイコセン酸、エイコサテトラエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、トコトリエノール、酪酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ベヘン酸、エルカ酸、リグノセリン酸、天然または合成リン脂質、モノ-、ジ-またはトリアシルグリセロール、カルジオリピン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルコリン、アルファトコフェロール、ホスファチジルエタノールアミン、スフィンゴミエリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ジミリスティルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、スフィンゴ脂質、プロスタグランジン、ガングリオシド、ネオピ、ニオソーム、およびそれらの誘導体から選択される。

10

20

【0056】

別の一実施態様において、製剤は、除神経および表面の改変のための治療剤または薬物を含む。治療剤は、ナトリウムチャンネルブロッカー、テトロドトキシン、サキシトキシン、脱カルバモイルサキシトキシン、パニロイド、ネオサキシトキシン、リドカイン、コノトキシン、強心配糖体、ジゴキシン、グルタメート、スタウロスポリン、アムロジピン、ベラパミル、シマリン、ジギトキシン、プロスシラリジン、ウアバイン、ベラトリジン、ドウモイ酸、エタノール、オレアンドリン、カルバマゼピン、アフラトキシン、グアネチジンまたは硫酸グアネチジンの1つである。別の一実施態様において、製剤は、除神経を画像化するための造影剤を含む。該造影剤としては、ヨウ素、ヨウ化エチル、ヨウ化ナトリウム、リピオドール、ノノキシノールヨード、イオビトリドール、イオヘキソール、イオメプロール、イオパミドール、イオペンツール、イオプロミド、イオベルソール、イオキシラン、イオトロラン、イोजキサノール、イオキサグレート、およびそれらの誘導体が挙げられる。製剤中の造影剤の含量は、2～25重量%または5～15重量%の範囲であり得る。

30

【0057】

一の実施態様において、製剤は共沸混合物を含む。共沸混合物は、単蒸留によって変更できない2以上の成分の混合物である。これは、沸騰時に生成される蒸気が元の混合物のものに比例する構成成分のため生じる。共沸混合物は、エタノール/水、エタノール/水/造影剤、エタノール/水/界面活性剤、エタノール/水/造影剤/界面活性剤、プロパノール/水、イソプロパノール/水、ブタノール/水および酢酸/水から選択される。

40

【0058】

一の実施態様において、製剤は、1以上の成分を含むガスまたは蒸気状態である。一の実施態様において、ガスまたは蒸気製剤は、酸素、窒素、ヘリウム、アルゴン、空気、二酸化炭素、一酸化窒素、ならびに有機および無機化合物の蒸気の1つを含む。有機および無機化合物の蒸気は、水、フェノール、メタノール、エタノール、無水アルコール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、イソブタノール、エチレングリコール、グリセロール、酢酸、乳酸、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、硝酸エチル、酢酸イソプロピル、乳酸エチル、およびそれらの混合物の1つを含む。

50

【0059】

一の実施態様において、蒸気製剤は、少なくとも1つの造影剤、例えばリピオドールもしくはヨウ素、または共沸混合物を含み、界面活性剤および/または治療剤も含み得る。一の実施態様において、蒸気は、2成分、3成分または4成分の1つであり、4以上の成分も含み得る。蒸気製剤温度は、0 ~140、15 ~100 または30 ~80 の範囲であり得る。

【0060】

一の実施態様において、製剤は、1以上の成分を含む液体状態である。液体製剤は、水、生理食塩水、高張生理食塩水、フェノール、メタノール、エタノール、無水アルコール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、イソブタノール、エチレングリコール、グリセロール、酢酸、乳酸、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化エチル、リピオドール、酢酸メチル、酢酸エチル、硝酸エチル、酢酸イソプロピル、乳酸エチル、尿素、界面活性剤などの1つを含む。一の実施態様において、液体製剤は、造影剤および/または共沸混合物を含み、治療剤も含み得る。一の実施態様において、液体製剤は、2成分、3成分または4成分の1つであり、4以上の成分も含み得る。一の実施態様において、液体製剤は、溶液、エマルジョンまたは懸濁液を含む。液体製剤温度は、-40 ~140、-30 ~100 または-30 ~80 の範囲であり得る。一の実施態様において、製剤温度は室温であり得る。一の実施態様において、製剤温度は、-40 ~-20 の範囲であり得る。別の一実施態様において、製剤温度は、15 ~80 の範囲であり得る。一の実施態様において、製剤温度は、体温に等しくてもよい。別の一実施態様において、製剤温度は、50 ~80 の範囲であり得る。

【0061】

一の実施態様において、疾患の処置のための方法は、身体へ送達カテーテルを経皮的または経口的に挿入し；身体中の疾患組織または内腔へ製剤を注入するためにカテーテルを用い；適宜、疾患組織または体腔から製剤を取り除くかまたは引き抜いてもよく；そして最後に、身体から送達カテーテルを引き抜くことを含む。処置のための疾患としては、高血圧、肺高血圧、糖尿病、肥満、心不全、末期腎臓疾患、消化器疾患、泌尿器疾患、癌、腫瘍、疼痛、喘息および慢性閉塞性肺疾患（COPD）が挙げられる。癌としては、副腎、膀胱、頸部、結腸、食道、胆嚢、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、胃および子宮が挙げられる。体腔としては、腎動脈、血管内腔、腹腔動脈、総肝動脈および固有肝動脈、胃十二指腸動脈、右および左肝動脈、脾動脈、右および左胃動脈、非血管内腔、気道、副鼻腔、食道、呼吸器の内腔、消化器の内腔、胃、十二指腸、空腸、ならびに泌尿器の内腔が挙げられる。消化器の内腔としては、食道、胃、十二指腸、空腸、小腸および大腸、ならびに結腸が挙げられる。製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液を含む。製剤が1以上の成分の蒸気を含む実施態様において、熱は組織において蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む実施態様において、冷却または熱は、体温を下回るかまたはそれを越える製剤温度から発生し得る。液体製剤温度は、-40 ~140、-30 ~100 または-30 ~80 の範囲であり得る。一の実施態様において、処置される組織の温度は、製剤温度と異なり、体温より低いかまたは高くてもよい。処置される組織の温度は、15 ~100、20 ~90 または36 ~80 の範囲であり得る。別の一実施態様において、処置される組織の温度は、-40 ~-20 の範囲であり得る。いくつかの実施態様において、送達カテーテルは、画像化されたガイドの下での針または針-ベース-カテーテルである。画像化されたガイドは、超音波、X線、CTスキャン、MRI、OCTまたはスコープの1つである。送達カテーテルは、バルーン-または注入-ベースでもあり得る。バルーン-ベースカテーテルは、シングル、ダブルまたはトリプルバルーンを有し得る。注入カテーテルはダンベルバルーンを有し得る。典型的に、ダンベル注入バルーンの3つの部分：近位、遠位および中央がある。中央部は、注入孔を有するかまたはそれを有しない小直径を有し、バルーンの近位および遠位部は、注入孔を有しないより大きい直径を有する。ダンベルバルーンの中央部が孔を有し（図3Aおよび3B）場合、注入は膨張可能なカテーテル構成部分からであり、膨張可能注入法と定義される。

最初の注入圧は、適用に応じて0.1 atm、to 14 atm、1 atm~10 atmまたは3 atm~8 atmの範囲であり得る。注入時間は、0.1分間~2時間、0.5分間~30分間または1分間~10分間の範囲であり得る。最初の注入圧に続く注入時間中、バルーン圧力は、0.1 atm~3 atm、0.1 atm~2 atmおよび0.3 atm~1 atmの範囲であり得る。製剤注入温度は、-40 ~150、-30 ~100 または-20 ~80 の範囲であり得る。

【0062】

一の実施態様において、注入特徴は、ハイポチューブ/チューブからできており、いずれもプラスチックまたは金属から構成され、これは無孔ダンベル型バルーンカテーテルに取り付けられている。処置製剤がハイポチューブ/チューブ上の孔を通して送達され、ハイポチューブ/チューブがバルーンと共に血管壁へ移動しているとき、注入は膨張不能なカテーテル構成部分からである；この注入は、膨張不能および膨張可能な注入方法の組合せを含むハイブリッド法として定義される。典型的には、ハイポチューブ/チューブの孔部は、製剤の流出位置を調節するためにダンベルバルーンの中央部に沿って整列される。

10

【0063】

別の一実施態様において、注入ルーメンは、カテーテルシャフトの内部、例えば膨張不能な注入方法のためのマルチルーメンシャフトに配置され得る。この場合、孔は、シャフト上のバルーン間の膨張不能部に配置される（図7、8A~8B、9A~9C）。デバイスのより詳細な例、例えばダブルバルーンおよびトリプルバルーン注入カテーテルが、以下のセクションに示される。

【0064】

一の実施態様において、金属ハイポチューブは、Bardトライアングルの特徴を有し得て、これは、極めて小さい孔を血管壁内部または組織中に作ることで製剤の拡散を向上させる。Bardトライアングルの高さは0.25~2 mmの範囲であり得る。この注入方法はハイブリッド法である。

20

【0065】

一の実施態様において、製剤はエタノールを含む。この製剤は、蒸気または液体として体腔の組織へ送達され得る。蒸気または液体製剤温度は、-40 ~150、-30 ~100 または-20 ~80 の範囲であり得る。組織の温度は、-40 ~90 または-30 ~80 の範囲であり得る。一の実施態様において、当該製剤は、本質的にエタノールからなる。一の実施態様において、当該製剤は、エタノールからなる。

30

【0066】

一の実施態様において、製剤は、エタノールおよび水の混合物である。エタノール含量は、10~100重量%の範囲である。この製剤は、蒸気または液体として体腔の組織へ送達され得る。蒸気または液体製剤温度は、-40 ~150、-30 ~100 または-20 ~80 の範囲であり得る。組織の温度は、-40 ~90、-30 ~80 の範囲であり得る。エタノール/水の製剤は、可能な共沸混合物であり得る。共沸混合物は、95.63重量%のエタノールと4.37重量%の水であり得る。エタノールは78.4 で沸騰し、水は100 で沸騰し、共沸混合物は78.2 で沸騰し、これはその構成成分のいずれかより低い。78.2 が、任意のエタノール/水の溶液が大気圧で沸騰し得る最低温度である。

【0067】

別の一実施態様において、製剤は、水、エタノールおよび酸素を含む蒸気の混合物である。別の一実施態様において、製剤は、水、エタノールおよび空気を含む蒸気の混合物である。別の一実施態様において、製剤は、水、エタノール、酸素および窒素を含む蒸気の混合物である。酸素および空気を有する製剤は、特に喘息およびCOPDの処置に有用である。

40

【0068】

別の一実施態様において、製剤は、水、エタノールおよびヨウ素を含む蒸気の混合物であり、ここで有効量のヨウ素蒸気は、体腔壁において蒸気の混合物を画像化することができるように含まれる。別の一実施態様において、製剤は、水、エタノールおよび界面活性剤を含む液体の混合物である。別の一実施態様において、製剤は、水、エタノールおよび

50

造影剤を含む液体の混合物であり、ここで有効量の造影剤は、X線により体腔壁において混合物を追跡することができるように含まれる。造影剤は、ヨウ素、ヨウ化エチル、ヨウ化ナトリウム、リピオドール、ノノキシノールヨード、イオビトリドール、イオヘキソール、イオメプロール、イオパミドール、イオペンツール、イオプロミド、イオベルソール、イオキシラン、イオトロラン、イオジキサノール、イオキサグレート、およびそれらの誘導体の1つである。製剤中の造影剤の含量は、2~20重量%または5~15重量%の範囲であり得る。

【0069】

一の実施態様において、製剤は、酢酸および水の混合物である。製剤の酢酸含量は、1~100重量%、10~75重量%または20~50重量%の範囲であり得る。製剤は、蒸気または液体として体腔の組織へ送達され得る。蒸気または液体製剤温度は、-40~100、-30~100 または-30~80 の範囲であり得る。組織の温度は、-30~80、60~80 または-30~-20 の範囲であり得る。組織の温度は、-40~0 または-30~-20 の範囲であり得る。製剤中の酢酸含量は、2重量%~75重量%または10重量%~80重量%の範囲であり得る。

10

【0070】

別の一実施態様において、製剤は、エタノールおよびリピオドール (LIPIODOL ULTRA-F LUIDE) を含む液体の混合物であり、ここで有効量のリピオドールは、体腔壁において蒸気の混合物を画像化し、標的神経組織を傷つけることができるように含まれる。製剤のリピオドール含量は、10重量%~80重量%、15重量%~75重量%または20重量%~50重量%の範囲であり得る。別の一実施態様において、製剤は、水およびリピオドールを含む液体の混合物である。製剤のリピオドール含量は、10重量%~80重量%、15重量%~75重量%または20重量%~50重量%の範囲であり得る。別の一実施態様において、製剤は、酢酸およびリピオドールを含む液体の混合物である。製剤中のリピオドール含量は、10重量%~80重量%、15重量%~75重量%または20重量%~50重量%の範囲であり得る。

20

【0071】

一の実施態様において、送達カテーテルは、人体の組織へ製剤を注入するための発明において用いられる。送達カテーテルは、X線または超音波-画像化されたガイド下の針または針-ベースカテーテルである。送達カテーテルは、シングル、ダブルまたはトリプルバルーンに基づくバルーンであり得る。送達カテーテルは注入-ベースでもあり得る。バルーンと注入カテーテルの組合せは手順において用いられ得る。注入システムにおけるバルーンは、バルーン壁内に製剤を閉じ込め、製剤量を適切に制御することができるはずである。

30

【0072】

一の実施態様において、膨張するバルーンカテーテルは、患者の体腔中の標的位置への活性物質の送達のための発明において用いられ、ここで、該膨張するバルーンカテーテルは近位端、遠位端、ワイヤー、ルーメン、バルーン膨張ルーメン、製剤注入ルーメンおよび/または真空ルーメン、膨張可能バルーン部および膨張不能シャフト部を含み、該膨張可能バルーン部は少なくとも1個の部分を含み、該膨張不能シャフト部は少なくとも1個の部分を含み、該膨張可能部および/または膨張不能部の第1部は複数の空隙を有し、該空隙はマイクロホールであり、少なくとも1個の、膨張可能部および/または膨張不能シャフト部の第2部は空隙を有しない。膨張するバルーンカテーテルの膨張可能部または膨張不能部は、体腔より高い圧力の体腔壁への製剤の透過を可能にする少なくとも1個の空隙を有する。膨張可能部または膨張不能部は、体腔より高い圧力の体腔をバルーンが膨張することを可能にする空隙を有しない。

40

【0073】

図1に示すように、送達カテーテル10は、細長いシャフト11を少なくとも1個の内部ルーメン、遠位端13、および近位端14とともに有する。遠位端13には、近位20および遠位21の内腔適合バルーンがある。任意の配置において、カテーテルシャフト11のチューブは、プラスチック材料、例えば熱可塑性物質、ポリイミド、ポリエーテルイミド、ポリエチレン

50

、ポリウレタン、ポリエステル、ポリアミド、Pebax、ナイロン、フッ素化ポリウレタン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリスルホンなどから成形され得る。カテーテルシャフト11は、円形または楕円形の内腔を含む様々な内腔横断面を有して成形または形成され得る。また、図1に示すように、カテーテル10は、遠位バルーン21の膨張のための遠位バルーン膨張ポート40と近位バルーン20の膨張のための近位バルーン膨張ポート41とを備え、それぞれ近位20および遠位21のバルーンを膨張可能にさせ得る。内腔適合バルーンは、内腔壁を変形するのに必要とされるより低い圧力で膨らみ得るバルーンである。バルーン材料は、膨らむときにバルーンが準拠するように、高温において柔軟で使用可能であるものが選択される。一の実施態様において、バルーン材料は、ポリアミド、ナイロン、Pebax、ポリエステル、ポリエチレンテレフタレートまたはそれらのコポリマーの1つである。バルーンの直径は、処置領域の直径に応じて約2ミリメートル～約40ミリメートルの範囲であり得る。一の実施態様において、各バルーンの直径は約2ミリメートル("mm")である。あるいは、各バルーンの直径は、約3ミリメートル、約4ミリメートル、約5ミリメートル、約6ミリメートル、約7ミリメートル、約8ミリメートル、約9ミリメートル、約10ミリメートル、約12ミリメートル、約15ミリメートル、約20ミリメートル、約25ミリメートル、約30ミリメートル、約35ミリメートルまたは約40ミリメートルである。

10

20

30

40

50

【0074】

一の実施態様において、少なくとも1個のマーカーストリップ22bが近位バルーン20の近位に配置され、少なくとも1個のマーカーストリップ23aが遠位バルーン21の遠位に配置される。バルーンカテーテルは、任意の適切な生体適合材料から構成されるラピッドエクスチェンジ型またはオーバーザワイヤ型カテーテルであり得る。マーカーストリップはまた、バルーンの他端(22aおよび23b)に配置され得る。25は、少なくとも1個の注入孔を有するバルーン21と2微小なマイクロの空隙または孔であり；24はバルーン部に近位のシャフトである。40および41は、それぞれ遠位および近位バルーンであるバルーン膨張のためのポートである。42は化学薬剤のための注入ポートである。

【0075】

バルーン20および21の材料は、ポリエステル、ポリアミド、ナイロン12、ナイロン11、ポリアミド12、ポリエーテルとポリアミドのブロックコポリマー、Pebax、ポリウレタン、またはポリエーテルとポリエステルのブロックコポリマーの1つから構成される。バルーン21の直径はバルーン20以下である。

【0076】

一の実施態様において、図式的なダンベルバルーンを図2に示す。膨張した状態において、その中央直径D2は、その端部の直径D1およびD3の両方より小さい。D1およびD3の長さは同じでも異なってもよい。各直径部は、それ自身の長さL1、L2およびL3をそれぞれ有する。単純な例示のために、ダンベル型バルーンを以下の説明のために用いる。しかしながら、グループがバルーンの中央部に位置するマルチグループバルーンのような他の同様の型のバルーンは、同じ特徴/機能を達成し得る。2つのより大きな端部が薬剤流路を遮断するため、ダンベル型バルーン形状のデザインは、バルーンが標的血管(vessel)内部での注入量制御および薬剤の位置制御をより良くさせることを可能にする。一の実施態様において、送達される薬剤は、図2に示すように、小直径の中央部に多くは閉じ込められる。制御された処置用量は、手順の安全性のために必要とされ、これは、ダンベルバルーン上の大直径と小直径との直径比が臨床投与の必要性により決定されることを意味する。ダンベルバルーン上の直径の組合せを定義するために、表面積当たりの体積を用い、小直径の中央部に対する2つの大直径端部間の体積ギャップ(小直径部上の占有されていないスペース)から算出する。比率計算の式は次のとおりである：

$$\text{体積/表面積} = (D1^2 - D2^2) + (4 \cdot D1) \dots \dots \dots \text{式1}$$

式中、D1は大直径バルーン部分の直径であり、D2は小直径バルーン部分の直径である。

【0077】

体積/表面積の比は、0.1 mm～10 mm、0.2 mm～5 mmまたは0.3 mm～2 mmの範囲であり得る。化学薬品の用量は、これにより一定であり得て、バルーンまたは血管サイズに依存し

ないことができる。比の値は、臨床治療の必要性（投薬要件）により決定される。ダンベルバルーンまたはマルチグループバルーンは、規則的な円筒状のバルーンを含む二次的な熱収縮工程から、または形状への直接成形により作製され得る。大直径端部と中央小直径部間で異なるバルーン本体の直径は、式1を用いて算出される、予め測定した体積/表面積比の値により決定される。例えば、6 mmと8 mmのバルーンの組合せについて、算出された体積/表面積比は0.88 mmである。

【0078】

全体的なバルーン本体の直径および長さは、それぞれ2~40mmおよび10~100mmの範囲であり得る。従来のバルーンコーンアングルまたは形状は、適用に許容されるが、円形または半径円錐形（radius cone shape）が好ましい。

10

【0079】

製剤に適合する任意のバルーン材料が、バルーン作製に用いられ得て、例えばポリエチレン、ポリオレフィンエラストマー、天然ゴム、ポリエステル、例えばPETおよびPBT、ならびにHytrelのような熱可塑性エラストマーを含むそれらのブロックコポリマー、ならびにポリアミド、例えばナイロン12およびナイロン11、ならびにPebaxのような熱可塑性エラストマーを含むそれらのブロックコポリマーである。

【0080】

一の実施態様において、ダンベルバルーン注入カテーテルの概略図を図3Aに示し、4つ孔が中央小直径バルーン部に90度間隔で配置され、これは異なる直径間のテーパー状移行部を有する図2から改変された。液体製剤は、バルーン膨張ルーメンからバルーン上の孔を介して送達され得て；これは膨張可能な注入方法である。この例において、製剤は2つの役割：バルーンを膨張させることおよび処置剤として働くことにおいて機能する。図3Bは、血管の内部で膨らみ位置づけられた注入バルーンカテーテルの概略図である。送達される処置製剤の大部分は、血管壁内のより小さいバルーン本体および2つのより大きいバルーンショルダーにより作られたスペースに閉じ込められる。

20

【0081】

化学的処置剤の拡散距離を向上させるために、バルーン外径（OD）対血管内径（ID）の比が、用いられ得る特定の制御レベルにおいて1より大きい。比は、1.01~10、1.10~5または1.20~1.35の範囲であり得る。

【0082】

化学薬品を送達するためのバルーン上の微細な孔は、バルーン本体の壁に直接マイクロパンチまたはドリルする工程により作られ得る。適切な孔サイズは、バルーン壁上で5ミクロン~500ミクロンまたは20ミクロン~250ミクロンの範囲であり得る。これらの値は、バルーン膨張、注入速度および製剤流量制御の間のバランスを適切に考慮する。孔サイズが大き過ぎる場合、製剤の量は、過流量のため制御可能でないことがある。幾何学的に、孔は、典型的には小直径エリア上の中央部に配置されるが；それらは、製剤を送達する目的で、バルーン上に異なる方法またはパターンで配置され得る。バルーン上の孔は、小直径部の中央におけるバルーン本体の壁の円周に沿って配置され得る。孔の数は、2~10の範囲またはそれ以上であり得て、孔のサイズは、25ミクロン~100ミクロンの範囲であり得る。

30

40

【0083】

図3Aのダンベルバルーンは、4個の均一に分布する孔を円周に有する1つのグループバルーンと考えられ得て、上記のバルーン実施態様はバルーン上に複数のグループを含み、各グループは注入用のそれ自身の孔群を有する。例えば、3-グループバルーンは、80 mmの長さのバルーンから作られ得て、注入剤は各グループ内に閉じ込められ得る。個々の体積/表面積比が等しい場合、マルチグループバルーンの臨床結果は、図3Aに示す規則的なダンベルバルーンのものと同じである。図3Aは膨張可能な注入方法のためのデバイスである。

【0084】

別の一実施態様において、図4A~4Bに示すように、化学薬品は、遠位および近位バルー

50

ンにてカテーテルに取付けられた細いチューブを通して送達される。この例において、バルーン上に孔を有しないダンベルバルーンカテーテルが注入系に用いられる。図4A~4Bは、ハイブリッド注入方法のためのデバイスである。製剤送達チューブは、小直径のバルーン部内に配置される複数の孔を有する。チューブ状の孔サイズは、25ミクロン~1 mmの範囲であり得る。孔の数は、小直径バルーン部の長さに応じて変化する。孔間の距離は、2 mm~5 mmの範囲であり得る。

【0085】

図4A~4Bに示す実施態様において注入チューブを組込むために、バルーン膨張および製剤注入は別々の独立した手順によって生じる。例えば、最初にバルーンが所定の圧力に膨らみ；次に有効量の化学薬品が処置部位にチューブを通して送達され、一方製剤の残りはバルーン小直径エリアの中央部に閉じ込められる。カテーテル上で用いられる注入チューブは、その優れた男性特性のために、熱可塑性物質、例えばポリエチレン、ナイロンもしくはPebax、または金属もしくは合金、例えばステンレス鋼もしくはニチノール、またはニチノールハイポチューブから作られ得る。

【0086】

プラスチックチューブに対して金属または合金チューブを用いる利点は、製剤送達のための更なる特徴の存在である。例えば、Bardトライアングルの特徴を金属チューブに加え得る(図15)。バルーンが血管壁に対して膨らむとき、Bardトライアングルの鋭い先端は、組織壁へ挟まるのに役立つ。丸孔型と比較して、この送達システムは、組織の穿孔のため血管組織への化学薬品のより深い拡散を可能にする。より広い血管壁エリアにわたるより深い拡散が必要とされる場合、バルーンは数回膨張、収縮され得て、各注入/収縮サイクルの後回転され得る。これは、血管壁上にさらに孔を開けさせ、製剤がより深くかつより速く拡散することを可能にする。Bardトライアングルの高さは、0.25 mm~2 mmまたは0.5 mm~1 mmの範囲であり得る。

【0087】

一の実施態様において、喘息およびCOPDの処置のために左主気管支内に配置されバルーン送達カテーテルの概略図を図5Aおよび5Bに示す。図5Aおよび5Bの送達カテーテル198は、主気管支21および22の遠位である気道を処置し得る。例えば、送達カテーテル198は、気管支樹27の遠い遠位部分に影響を及ぼすために肺区域中の様々な気道に配置し得る。送達システム198は、広い範囲の手順、例えば葉の一部、全葉、複数の葉、または1つもしくは両方の肺の除神経を実施するために、蛇行した気道を通してナビゲートされ得る。いくつかの実施態様において、葉気管支は肺葉を除神経するために処置される。例えば、葉気管支に沿った1以上の処置部位は、その葉気管支に接続する全葉を除神経するために標的とされ得る。左葉気管支は、左上葉および/または左下葉に影響を及ぼすため処置され得る。右葉気管支は、右上葉、右中葉および/または右下葉に影響を及ぼすため処置され得る。葉は同時にまたは連続して処置され得る。いくつかの実施態様において、医師は葉を処置し得る。処置の有効性に基づいて、医師は更なる葉を同時にまたは連続して処置し得る。このように、気管支樹の異なる離れた領域を処置し得る。

【0088】

送達カテーテル198はまた、区域または亜区域気管支において用いられ得る。各区域気管支は、区域気管支に沿って1つの処置部位に製剤を送達することにより処置され得る。例えば、製剤は右肺の各区域気管支に送達され得る。いくつかの手順において、製剤の1または2の適用は、右肺の大部分または全体を処置し得る。気管支樹の解剖学的構造に応じて、区域気管支は、1または2の適用を用いてしばしば除神経され得る。

【0089】

送達カテーテル198は、他の組織または解剖学的特徴、例えば粘膜腺、絨毛、平滑筋、体腔(例えば血管)などの機能を維持しながら、神経組織に影響を及ぼし得る。神経組織としては、神経細胞、神経線維、樹状突起、および支持組織、例えば神経膠が挙げられる。神経細胞は電気的インパルスを送達し、神経線維はインパルスを送達する軸索の延長である。電気的インパルスは化学的シグナルに変換されて、エフェクター細胞または他の細

10

20

30

40

50

胞と連絡する。一例として、送達カテーテル198は、気管支樹27の気道部分を除神経して、神経組織により伝達される1以上の神経系シグナルを弱めることができる。除神経は、シグナルがその特定のエリアを通過して気管支樹に沿ってより遠位の位置へ移動するのを防ぐために神経幹部の神経組織を切断することを含み得る。複数の神経幹が気道に沿って広がる場合、各神経幹は切断され得る。そのような場合、気管支樹部に沿った神経供給を切り得る。シグナルが切られるとき、遠位気道平滑筋は弛緩し、気道拡張を引き起こす。この気道拡張は、気流抵抗を低下させて、肺におけるガス交換を増加させ、これにより1以上の臨床症状、例えば息切れ、喘鳴、胸部圧迫感などを緩和または排除する。標的神経組織を取り囲むかまたは隣接する組織は、影響され得るが、永久に切断されることはない。いくつかの実施態様において、例えば、処置される気道に沿った気管支血管は、気管支壁組織へ同様の量の血液を送達し得て、処置される気道に沿った肺血管は、処置前後の気管支樹27の遠位領域の肺胞嚢へ同様の量の血液を送達し得る。これらの血管は、十分なガス交換を維持するため血液を輸送し続け得る。いくつかの実施態様において、気道平滑筋は著しい程度まで傷つけられない。例えば、呼吸器機能に明らかに影響を与えない気道壁の平滑筋の比較的小さい部分は、可逆的に変更され得る。製剤が、気道の外側の神経組織を傷つけるために制御された温度で使用される場合、その製剤は、標的としない平滑筋組織の重要な部分に到達しない。

10

【0090】

図5Aおよび5Bの送達システム198は、コントローラー202に接続する管腔内細長アセンブリ200を含む。細長アセンブリ200は、送達アセンブリを利用するかまたは利用せずに、気管20へ送達されるか、または気管支樹27内へもしくはそれを通してナビゲートされ得る。細長アセンブリ200は、選択的に組織に影響を及ぼし得る遠位先端203を含む。

20

【0091】

図5Aのコントローラー202は、1以上のプロセッサ、マイクロプロセッサ、デジタルシグナルプロセッサ（DSP）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）、特定用途向け集積回路（ASIC）、記憶デバイス、バス、電源、ポンプ、製剤供給源、蒸気供給源、液体供給源、造影剤供給源、蒸気発生器、所望の温度製剤発生器などを含み得る。

【0092】

図5A～5Bの遠位先端203は、神経組織、線維組織、疾患もしくは異常組織、筋肉組織、血液、血管および様々な解剖学的特徴（例えば、膜、腺、絨毛など）を含むがこれらに限定されない、肺中の様々な部位を標的とし得る。

30

【0093】

一の実施態様において、腎動脈に配置されるダブルバルーン送達カテーテルの概略図を図5Cに示す。図5Cのバルーンカテーテル107は高血圧を標的とし得る。製剤は、脱神経のために腎神経に隣接する腎動脈壁に注入される。腎臓脈管系の構成要素のいくつかは、図5Cでは省略されている。図5Cにおいて、102は腎臓であり、105はガイドカテーテルであり、106は主腎動脈であり、107はバルーンカテーテルであり、301は腹部大動脈であり、そして502は腎外動脈である。

【0094】

一の実施態様において、高血圧の処置のための方法は、神経および神経末端に隣接する腎動脈および/または腎外動脈へ経皮的に送達カテーテルを挿入し；神経に隣接する体腔の組織へ上記製剤を注入するために送達カテーテルを用い、ここで送達される製剤の量は、例えば血圧を低下させることにより、神経または神経末端を傷つけるのに有効であり；そして最後に、体腔から送達カテーテルを引き抜くことを含む。

40

【実施例】

【0095】

一の実施態様において、例えば図3A～3B、4A～4B、7、8A～8B、および9A～9Cに示すようなバルーン注入カテーテルは、高血圧処置のために用いられ得る。当該実施態様での前臨床試験の実施例を以下に記載する。

【0096】

50

一の実施例において、体重47 kgのブタ動物にイソフルランで麻酔をかけ、バルーンカテーテルを用いて腎動脈の片側をエタノールで切除し、一方反対側の腎動脈はコントロールとして用いた。標準的な腎臓アクセス手順を用いて、バルーン注入カテーテルを主腎臓および腎臓外枝の標的腎動脈へ順にワイヤーによって配置した。標的切除部位に到達すると、バルーンが膨らみ、無水エタノール介在性腎動脈の化学的切除が膨張可能な注入方法によって行われた。バルーン直径を腎血管造影に従って決定し、合計4つのカテーテルを使用した。切除処置中、バルーンは、最初にエタノールで6~8 atmまで急速に膨らみ、その後0.5~1 atmに下げ、より低い圧力に約60秒間維持した。処置時間の終わりまでに、バルーンを収縮させ引き抜くか、または次の処置に必要な場合別の動脈部位に配置した。

【0097】

より良好な臨床結果のために、バルーン外径(OD、大直径部)および動脈内径(ID)は特定の比率で存在し得る。血管IDに対してわずかにオーバーサイズのバルーンODが用いられ得て、例えばバルーンOD/血管ID = 1.10~1.40; または = 1.20~1.35である。

【0098】

血管痙攣、狭窄または他の異常が生じたか判断するために切除後腎血管造影を得た。バルーン注入の処置中および処置後に有意な腎動脈痙攣は無かった。

【0099】

動物を処置2週間後に安楽死させ、腎臓組織試料を腎臓皮質の頭側、中央および尾側から得て、既知のHPLC法を用いて腎臓組織ノルエピネフリン(NE)含量を測定した。ノルエピネフリンは、そのレベルが腎臓除神経についての標準的な測定値として用いられる神経伝達物質である。腎動脈および周囲組織を同様に組織病理評価のために採取した。腎動脈のエタノール切除は、図12に示すように、腎臓ノルエピネフリンの72%減少(NE含量: コントロール: 570 ng/g; 除神経された腎臓、すなわちRDN: 160 ng/g)を生じた。

【0100】

エタノール切除後に、NE含量の減少だけでなく、組織病理評価もまた図16に示すように腎神経傷害を示し、ここで神経は、外膜の外側縁内に軽度の線維症により囲まれて、描写される(黒色の矢印)。

【0101】

上記研究の結果を確認するために、第2の研究を行った。上記と同じ注入デバイスおよび同じ研究機関(2週間の慢性研究)をこの確認研究において用いた。

【0102】

体重44~56 kgのブタ動物6匹を3つの処置サブグループに分け、2匹を主腎動脈において処置し、2匹を腎臓外枝において処置し、2匹を主腎動脈および腎臓外枝の両方において処置した。また各動物について、腎動脈の片側を処理し、一方反対側の腎動脈はコントロールとして用いた。標準的な腎臓アクセス手順を実施した。

【0103】

処置中、バルーンサイズを1.20~1.35の範囲であるバルーンOD/動脈ID比に従って決定した。この値は、過膨張を制御することにより良好な処置有効性および最小限の血管障害を提供した。急速膨張サイクル中にこの研究で用いられた膨張圧力は10~12 atmであり; その後圧力を0.5~1 atmまで下げ、そして処置をより低い圧力にて主腎動脈部位で2分間および腎臓外枝動脈で1分間維持した。腎血管造影は、この研究のブタ動物6匹すべてにおいてバルーン注入の処置中および処置後に有意な腎動脈痙攣を示さなかった。

【0104】

主腎動脈のみの腎動脈エタノール切除は、約40%の平均ノルエピネフリン(NE)減少を生じた。腎臓外動脈枝エタノール切除は、約80%のノルエピネフリン減少を生じた。主腎動脈および腎臓外動脈枝の化学的切除は、全体として90%超のノルエピネフリン含量の減少を生じた; 頭側皮質ノルエピネフリンの減少: 93.81%、94.07%、94.43%、中央皮質組織ノルエピネフリンの減少: 91.98%、92.19%、93.20%、尾側皮質組織ノルエピネフリンの減少: 73.27%、31.80%、47.06%。この研究は、処置中のバルーンの質および腎動脈組織接触の程度の両方が高い有効性に寄与することを示した。

10

20

30

40

50

【0105】

NEの減少に加えて、組織病理評価は腎神経傷害（図16に示す）を示し、これは線維症および炎症および多巣変性および/または壊死組織により取り囲まれた大口徑脈管神経を示す。円周効果も観察された。全体として、処置された腎動脈において50%の平均腎神経傷害値が推定された。

【0106】

一の実施態様において、本明細書に記載のカテーテル10（図1）は、図6に示すように、処置ウィンドウ30を通して製剤流量および処置用量を調節するのを助ける。バルーンは注入ルーメンによって膨らみ得る。外側口31の位置、直径、数および頻度は、処置ウィンドウ30の均質な充填を生じる。図6は、治療剤3の送達のために処置ウィンドウ30内に位置する2つの外側口31を有する体腔5に配置されたカテーテルを示す。カテーテル先端13、マーカバンド23aおよび23b、膨張可能バルーン20および21を図6に示した。図6に示すように、外側口31は内部ルーメン25と流体連通している。処置ウィンドウ30内に位置する外側口31は、製剤が処置ウィンドウ30に均質に送達されるように外側24または内側25ルーメンいずれかと連通し得る。

10

【0107】

一の実施態様において、トリバルーン注入カテーテルの遠位部分の横断面図は図7に示されるように描かれる。この注入デバイスは、処置部位において均質な充填を提供し得る。図7のバルーンは、膨張した状態において示され、2つの大直径バルーンのD1およびD3を遠位および近位端に有し、1つの小直径バルーン（D2）を中央に有する。バルーン直径の組合せは、臨床の用量要求に従って所定の比率値を用いて式1により決定される。バルーンの長さの組合せは、標的血管長および蛇行性に依存する。

20

【0108】

デザインの1つは、注入カテーテルとして働く4-ルーメンシャフトのためである。4つのルーメンは、例えば図1に示すように、ワイヤー（1）、バルーン膨張（1）および化学的処置（2）に割り当てられ得る。あるいは、カテーテルは、各バルーンが独立して膨らみ得る場合、より多くの注入ルーメンを適用させるためにより多くのルーメンを有するようにデザインされ得る。

【0109】

化学的処置ポートは、シャフト上のバルーン間に配置される。製剤注入孔は、膨張可能バルーン部間の膨張不能シャフト部に配置される。処置中、製剤は、小直径バルーンにより作られたスペースを埋めるために注入孔を通してバルーン間で排出され得る。これは膨張不能な注入方法である。

30

【0110】

一の実施態様において、適宜、化学薬品/製剤の残留物は、処置後注入孔の1つにおける吸引技術によって回収され得る。この場合、少なくとも2つの処置ルーメンが用いられ得る：1つは注入のためであり、他方は吸引のためである。製剤注入および吸引孔は、膨張可能バルーン部間の膨張不能シャフト部に配置される。

【0111】

過剰な処置剤の引き抜きに加えて、余剰な薬剤はまた、有効性のない濃度に生理食塩水または水で希釈され得る。生理食塩水または水での洗い流しは、カテーテルワイヤールーメンもしくは注入ルーメンの1つを用いて、または他の手段によって実施され得る。使用方法は、保護または処置の部位に依存する。血管の遠位部分が化学的処置からの保護を必要とする場合、洗い流しはワイヤールーメンによって行われ得る。

40

【0112】

一の実施態様において、図8Aに示すように、新しい非従来型バルーン取付け方法が適用され得る。新しい方法は、バルーンコーン（cone）または本体の内側にバルーンウエストを配置することを含み；これは、小直径バルーンを取り囲む余分な望まないスペースを克服するのに役立ち、図7に示すようにバルーンウエストの長さおよびコーンの長さにより作られる。余剰なスペースは、化学的処置に利益をもたらさず、治療量を制御することが

50

できないため過剰投与を生じ得る。製剤注入および吸引孔は、膨張可能バルーン部間の膨張不能シャフト部に位置する。

【0113】

余分なスペースが最小化されるとき新しいアセンブリの有効性を実証するために、同様のバルーン直径組合せを使用した(図8A対図7)。図8Aで表されるL(ii)は、L(i)またはL(ii)である。膨張した状態において、隣接バルーンのコーンは、ここでは互いにより密接に接触しており、これにより余分なスペースを最小化する。また製剤は、バルーン間に送達され、小直径バルーン部/エリアの上のスペースを埋める。

【0114】

この新しいバルーン組立て法は、上部アセンブリの前後のバルーンの長さの違いにより説明され得る。ここでバルーン長さL(i)は、シャフト組立て前の遠位ウエスト/コーンの移行点から近位コーン/ウエストの移行点までの長さとして定義され；バルーン長さL(ii)は、シャフト組立て後の遠位ウエスト/コーンの移行点から近位コーン/ウエストの移行点までの長さとして定義される。この新しい組立て法において、バルーンウエストはコーンの内側に配置されるか、またはいくつかのケースにおいてコーン長さが短い場合バルーン本体の内側にも配置された。L(i)とL(ii)との関係は次のとおりである：

(1) $L(i) = L(ii)$ ；バルーンが従来の方法と用いて組立てられる場合。

(2) $L(i) > L(ii)$ ；バルーンが新しい方法を用いて組立てられる場合。

バルーンコーンの長さに応じて、この新しい注入カテーテルは、少なくとも25%がコーンの内側に、または50もしくは100%がコーン内側に、または部分的もしくは完全にバルーン本体の内側にコーン/ウエスト移行点を有する。

例示の目的で、遠位側および近位側の両方に5 mmのコーン長さを有する8 x 20 mm バルーンに関する例を考える。この場合、 $L(i) = \text{本体長さ} + \text{遠位コーン長さ} + \text{近位コーン長さ} = 20 + 5 + 5 = 30 \text{ mm}$ 。状況1：コーン/ウエスト移行点が50%コーンの内側に配置される場合、 $L(ii) = 20 + 2.5 + 2.5 = 25 \text{ mm}$ ； $L(i) > L(ii)$ 。状況2：コーン/ウエスト移行点が100%コーンの内側またはコーン/本体の移行線部に配置される場合、 $L(ii) = 20 + 0 + 0 = 20 \text{ mm}$ ； $L(i) > L(ii)$ 。ウエストが内側にさらに配置される場合、それはバルーン本体の内側に位置する。

【0115】

カテーテル上の複数のバルーンアセンブリにおいて、同じL(i)を有するバルーンはまた、同じL(ii)または異なるものを有し得る。

【0116】

別の一実施態様において、規則的なコーン形状バルーンは、このカテーテルに用いられ得る。しかしながら、コーン長さが短く、隣接コーン間で接触表面積がより大きくなる可能性があるため、円または半円のコーンバルーンも用いられ得る。

【0117】

一の実施態様において、図8Bに示すように、バルーンは、バルーンウエストを逆さにしてバルーンウエストの内側または部分的にバルーン本体の内側に配置されることによりシャフト上に取り付けられ得る。逆さにしたバルーンウエストは、バルーンコーンをより自然に丸くし、コーン間のより大きな接触表面積を可能にし；また、ウエストがより容易にバルーン本体の内側に配置され得る。

【0118】

一の実施態様において、狭い処置バンドまたはより短い全バルーン長が必要とされる場合、ダブルバルーン組合せが用いられる。図9Aは、膨張した状態において隣接するコーンが接触している2つのバルーンを示す。化学薬品は、2つのバルーン間に位置するシャフト上の送達ポートを通して送達され得る。製剤注入および/または吸引孔は、膨張可能バルーン部間の膨張不能シャフト部に位置する。化学薬品は、処置中2つのバルーンの中央の狭い部分にとどまり得る。適宜、更なるポートが洗い出すかまたは吸引する目的で利用可能であり得る。カテーテル上の2つのバルーンはまた、独自の注入ルーメンを有し得て、これにより独立して膨らみ得る。

10

20

30

40

50

【0119】

別の一実施態様において、図9B~9Cに示すように、デュアルダイアメーターバルーン (dual-diameter balloon) は、より短い全バルーン長にかかわらずより広い処置長を達成するために、注入カテーテルに用いられ得る。このバルーンは、一方が他方より小さい2つの直径を有する。3-バルーン配置 (three-balloon arrangement) と同じ組立て技術を用いて、デュアルダイアメーターバルーンをシャフト上に取り付け、小直径側を頭と頭で組立て、小直径中央部を形成する。大直径部の2つの端部は、主に中央小直径部に化学薬品を閉じ込め、制御された量の送達を達成する。製剤注入および/または吸引孔は、膨張可能バルーン部間の膨張不能シャフト部に位置する。また製剤は、2つの膨張可能バルーン部間の膨張不能シャフト部状の注入孔を通して送達される。

10

【0120】

デュアルダイアメーターバルーンの1つは、図9Bに示すテーパ状バルーンである。この2-バルーン配置 (two-balloon configuration) は、互いに頭と頭を向いている2つのバルーンの中央部に位置する小直径端部を有する。得られる中央部の直径全体は、端部の直径より小さい。

【0121】

図9Cに示すように、別のデュアルダイアメーターバルーンを2-段階バルーン (two-stage balloon) から組立てる。1つのバルーンに2つの異なる直径があり、すなわち、バルーンの片側が他方より大きく、2つの直径間に急激な直径変化がある。2-段階バルーンは、小直径側が互いに向き合ってバルーン全体の中央を形成して組立てられ得る。段階バルーンは、図9Bのように、同じ全バルーン長を有するにもかかわらず、より広い処置長を提供し得る。

20

【0122】

図10Aおよび10Bは、バルーン注入カテーテル365が胃動脈360または肝動脈320に配置されることを図示する。肝臓および胃を取り囲む様々な動脈、ならびに肝臓および胃ならびに周囲の器官および組織を神経支配する様々な神経系を図10Aおよび10Bに示す。肝臓および胃を取り囲む動脈は、腹部大動脈305、腹腔動脈310、総肝動脈315および固有肝動脈320、十二指腸動脈322、右肝動脈325および左肝動脈330、脾動脈335ならびに食道枝361を含む。肝臓および胃および胃ならびに周囲の器官および組織を神経支配する様々な神経系は、腹腔神経叢340および肝臓神経叢345を含む。肝臓への血液供給は、心臓から大動脈へ送り出され、その後腹部大動脈305を通過して腹腔動脈310へ下降する。腹腔動脈310から、血液は、総肝動脈315を通過して、固有肝動脈320へ、その後右肝動脈325および左肝動脈330を通過して肝臓へ移動する。総肝動脈315は、腹腔動脈から分岐し、胃十二指腸動脈を生じる。肝臓を神経支配する神経は、腹腔神経叢340および肝臓神経叢345を含む。腹腔神経叢340は、腹腔動脈310の周りを包み、肝臓神経叢345に続き、これは固有肝動脈320および総肝動脈315の周りを包み、および/または右肝動脈325および左肝動脈330に続く。いくつかの解剖学的構造において、腹腔神経叢340および肝臓神経叢345は、動脈壁に堅く接着し、肝臓に血液を供給し、これにより内から外への血管の神経調節 (intra-to-extra-vascular neuromodulation) を特に有利にする。いくつかの実施態様において、血管 (例えば肝動脈) の中側の厚さは、約0.1 cm~約0.25 cmの範囲である。いくつかの実施態様において、製剤は、標的血管または標的神経の内壁に送達され得る。神経が動脈外壁に堅く接着し、これにより肝臓へ血液を供給するため、血管内送達を用い得る (例えば肝動脈枝の場合)。

30

40

【0123】

胃を取り囲む動脈は、腹部大動脈305、腹腔動脈310、右胃動脈355および左胃動脈360ならびに食道枝361を含む。胃への血液供給は、心臓から大動脈へ送り出され、その後腹部大動脈305を通過して腹腔動脈310へ下降する。腹腔動脈310から、血液は、右胃動脈355および左胃動脈360を通過して、食道枝361、そして胃へ移動する。

【0124】

引き続き図10Aおよび10Bについて、肝臓神経叢345は、腹腔神経叢340からの最大の分岐

50

(offset)である。肝臓神経叢345は、主として求心性および遠心性の副交感神経線維を運ぶと考えられ、その刺激は、多くの機構によって血中グルコースレベルを上昇させ得る。例えば、肝臓神経叢345中の副交感神経線維の刺激は、肝臓グルコース産生を向上させるか、または肝臓グルコース取込みを減少させることによって血中グルコースレベルを上昇させ得る。それ故に、肝臓神経叢345における副交感神経シグナル伝達の途絶は、血中グルコースレベルを変化させ得る。

【0125】

一の実施態様において、図10Bは、糖尿病の処置のために肝動脈内に配置されたバルーン送達カテーテルの概略図を示す。別の実施態様において、図10Aは、肥満および糖尿病の処置のために左胃動脈に配置されたバルーン送達カテーテルの概略図を示す。

10

【0126】

本発明の特定の実施態様は、体腔部へ蒸気または液体製剤を特定の送達速度で所定の時間送達することを含む。製剤は、送達前に少なくとも80、例えば100または150に加熱され得る。カテーテル材料、特にバルーンおよびシャフトは、上記温度で機能し得て、すなわち、材料は高温に耐えるよう作られている。特定の実施態様において、送達される蒸気は、液体へ相変化を受け得て、エネルギー放出を生じ、これは組織へ移される。

【0127】

特定の実施態様において、例えば、組織を処置するのに安全で有効な用量は、約2 cal/g ~ 約150 cal/gまたは約5 cal/g ~ 約100 cal/gの範囲であり、送達システムのエネルギー流速は、約2 cal/秒 ~ 約500 cal/秒または約5 cal/秒 ~ 約150 cal/秒の範囲である。一の実施態様において、製剤発生器は蒸気または液体製剤を生成し、圧力は約2 psi ~ 200 psiの範囲であり、温度は約20 ~ 150または約50 ~ 120の範囲である。

20

【0128】

十分に組織を傷つけるために、安全で有効な量の製剤および/またはエネルギーが適用されるべきである。一般的に、投与量は、組織への傷害の程度と相関する。

【0129】

いくつかの実施態様において、エネルギーの有効量は約1 ~ 約100 cal/gの範囲であり、および/または製剤の有効量は0.2 マイクロリットル ~ 200 ミリリットルの範囲である。これらの投与制限は、他の送達パラメーター（例えば、送達速度または持続時間など）と共に変化し得て、最高の障害利益を達成するために異なる用量を要求し得る。

30

【0130】

用量決定後、送達システムによって適用されるエネルギー(cal)または製剤(ml)の総量が決定されるべきである。この値は、用量(cal/g)を処置されるべき組織の量(グラム)を掛けることにより算出される。

【0131】

送達/流速、または送達システムが製剤を送達する速度は、一般的に製剤の持続時間を決定する。例えば、30 cal/秒の送達速度では、10秒の処置持続時間は300カロリーを送達することが必要である。送達速度は、一般的に約2 ~ 約200 cal/秒の範囲である。またこれらの制限は、明確でなく、処置および/または送達パラメーターに応じて変化し得る。

【0132】

処置時間は、処置されるべき組織の体積および標的組織への傷害の企図される程度に応じて変化し得る。処置時間は、約2秒から約60分まで変動し得る。いくつかの実施態様において、症状を緩和するのに傷害を誘導するために、安全で有効な処置時間は、約4秒 ~ 約30分の範囲である。

40

【0133】

送達速度は、送達システムを制御することにより設定され得る。使用者が送達速度を確立すると、製剤供給源は、所望の速度で蒸気または液体を送達するのに必要な圧力の量を決定する。送達速度設定を変更すると、製剤発生装置は送達される圧力の量を調節する。蒸気発生装置の圧力は、約5 psi ~ 約200 psiまたは約10 psi ~ 約50 psiの範囲であり得る。

50

【0134】

一の実施態様において、高血圧の処置のための方法は、神経に隣接する腎動脈へ経皮的に送達カテーテルを挿入し；神経に隣接する体腔の組織へ上記製剤および/または熱を注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される製剤および/または熱の量は、例えば血圧を低下させることにより、神経を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；そして最後に、体腔から送達カテーテルを引き抜くことを含む。熱の目的は、製剤と神経との間の反応速度を加速することにより、傷害/損傷の効果を高めることである。可能な製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液を含む。製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱は組織において蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む場合、熱は体温を超える高い温度の製剤から移され得る。製剤温度は、-40 ~ 140、-30 ~ 100 または-20 ~ 80 の範囲であり得る。神経に隣接する処置される組織の温度は、製剤温度より低く、体温より高くてもよい。神経に隣接する処置される組織の温度は、-40 ~ 100、-30 ~ 90 または-20 ~ 80 の範囲であり得る。製剤注入圧力は0.1 atm ~ 14 atm、3 atm ~ 10 atmまたは4 atm ~ 8 atmの範囲であり得る。

10

【0135】

一の実施態様において、喘息の処置のための方法は、神経に隣接する気道へ送達カテーテルを挿入し；神経に隣接する気道の組織へ上記製剤および/または熱を注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される製剤および/または熱の量は、例えば息切れを緩和することにより、神経を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；そして最後に、体腔から送達カテーテルを引き抜くことを含む。熱の目的は、製剤と神経との間の反応速度を加速することにより、傷害/損傷の効果を高めることである。可能な製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液を含む。製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱は組織において蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む場合、熱は体温を超える高い温度の製剤から移され得る。液体製剤温度は、-40 ~ 140、-30 ~ 100 または-20 ~ 80 の範囲であり得る。神経に隣接する処置される組織の温度は、製剤温度より低く、体温より高くてもよい。神経に隣接する処置される組織の温度は、-40 ~ 100、-30 ~ 90 または-20 ~ 80 の範囲であり得る。製剤注入圧力は0.1 atm ~ 14 atm、3 atm ~ 10 atmまたは4 atm ~ 8 atmの範囲であり得る。

20

【0136】

一の実施態様において、COPDの処置のための方法は、神経に隣接する気道へ送達カテーテルを挿入し；神経に隣接する体腔の組織へ上記製剤および/または熱を注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される製剤および/または熱の量は、例えばCOPD症状を緩和することにより、神経を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；そして最後に、気道から送達カテーテルを引き抜くことを含む。熱の目的は、製剤と神経との間の反応速度を加速することにより、傷害/損傷の効果を高めることである。可能な製剤は、1以上の製剤のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液を含む。製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱は蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む場合、熱は体温を超える高い温度の製剤から移され得る。製剤温度は、-40 ~ 140、-30 ~ 100 または-20 ~ 80 の範囲であり得る。神経に隣接する処置される組織の温度は、製剤温度より低く、体温より高くてもよい。神経に隣接する処置される組織の温度は、-40 ~ 100、-30 ~ 90 または-20 ~ 80 の範囲であり得る。製剤注入圧力および/またはバルーン膨張圧力は0.1 atm ~ 14 atm、3 atm ~ 10 atmまたは4 atm ~ 8 atmの範囲であり得る。

30

40

【0137】

一の実施態様において、糖尿病の処置のための方法は、神経に隣接する肝動脈、特に肝臓腹腔動脈、固有肝動脈、ならびに左および右肝動脈へ経皮的に送達カテーテルを挿入し；神経に隣接する体腔の組織へ上記製剤および/または熱を注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される製剤および/または熱の量は、例えばグルコースレベルを低下させることにより、神経を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；そして最後に、体腔

50

から送達カテーテルを引き抜くことを含む。熱の目的は、製剤と神経との間の反応速度を加速することにより、傷害/損傷の効果を高めることである。可能な製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液を含む。製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱は組織において蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む場合、熱は体温を超える高い温度の製剤から移され得る。製剤温度は、-40 ~ 140、-30 ~ 100 または -20 ~ 80 の範囲であり得る。神経に隣接する処置される組織の温度は、製剤温度より低く、体温より高くてもよい。神経に隣接する処置される組織の温度は、-40 ~ 100、-30 ~ 90 または -20 ~ 80 の範囲であり得る。製剤注入圧力および/またはバルーン膨張圧力は0.1 atm ~ 14 atm、3 atm ~ 10 atm または 4 atm ~ 8 atm の範囲であり得る。

10

【0138】

一の実施態様において、肥満および糖尿病の処置のための方法は、胃および食道の神経に隣接する左および/または右胃動脈へ送達カテーテルを挿入し；神経に隣接する胃動脈の組織へ上記製剤および/または熱を注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される製剤および/または熱の量は、例えば体重を低下させることにより、神経を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；そして最後に、胃動脈から送達カテーテルを引き抜くことを含む。可能な製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液を含む。製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱は蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む場合、熱は体温を超える高い温度の製剤から移され得る。液体製剤温度は、-40 ~ 140、-30 ~ 100 または -20 ~ 80 の範囲であり得る。神経に隣接する処置される組織の温度は、製剤温度より低く、体温より高くてもよい。神経に隣接する処置される組織の温度は、-40 ~ 100、-30 ~ 90 または -20 ~ 80 の範囲であり得る。製剤注入圧力および/またはバルーン膨張圧力は0.1 atm ~ 14 atm、3 atm ~ 10 atm または 4 atm ~ 8 atm の範囲であり得る。

20

【0139】

一の実施態様において、肥満および糖尿病の処置のための方法は、神経に隣接する肝動脈、特に肝臓腹腔動脈、固有肝動脈ならびに左および右肝動脈へ経皮的に送達カテーテルを挿入し；神経に隣接する肝動脈の組織へ上記製剤および/または熱を注入するためにカテーテルを用い；肝動脈から送達カテーテルを引き抜き；胃および食道の神経に隣接する左および/または右胃動脈へ送達カテーテルを挿入し；神経に隣接する胃動脈の組織へ上記製剤および/または熱を注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される製剤および/または熱の量は、例えば体重およびグルコースレベルを低下させることにより、神経を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；そして最後に、胃動脈から送達カテーテルを引き抜くことを含む。可能な製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液を含む。製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱は蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む場合、熱は体温を超える高い温度の製剤から移され得る。液体製剤温度は、-40 ~ 140、-30 ~ 100 または -20 ~ 80 の範囲であり得る。神経に隣接する処置される組織の温度は、製剤温度より低く、体温より高くてもよい。神経に隣接する処置される組織の温度は、-40 ~ 100、-30 ~ 90 または -20 ~ 80 の範囲であり得る。製剤注入圧力および/またはバルーン膨張圧力は0.1 atm ~ 14 atm、3 atm ~ 10 atm または 4 atm ~ 8 atm の範囲であり得る。

30

40

【0140】

一の実施態様において、肥満の処置のための方法は、神経に隣接する消化器の内腔へ送達カテーテルを挿入し；消化器の内腔の組織へ上記製剤および/または熱を注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される製剤および/または熱の量は、例えば体重を低下させることにより、組織を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；そして最後に、消化器の内腔から送達カテーテルを引き抜くことを含む。この実施態様について可能な消化器の内腔としては、食道、胃、十二指腸、空腸、小腸および大腸、ならびに結腸が挙げられる。熱の目的は、製剤と神経との間の反応速度を加速することにより、傷害/損傷の効果を高めることである。可能な製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマル

50

ジョンおよび懸濁液を含む。製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱は蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む場合、熱は体温を超える高い温度の製剤から移され得る。液体製剤温度は、 $-40 \sim 140$ 、 $-30 \sim 100$ または $-20 \sim 80$ の範囲であり得る。神経に隣接する処置される組織の温度は、製剤温度より低く、体温より高くてもよい。神経に隣接する処置される組織の温度は、 $-40 \sim 100$ 、 $-30 \sim 90$ または $-20 \sim 80$ の範囲であり得る。

【0141】

一の実施態様において、肥満および糖尿病の処置のための方法は、胃および食道の神経に隣接する左および/または右胃動脈へ送達カテーテルを挿入し；神経に隣接する胃動脈の組織へ上記製剤および/または熱を注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される製剤および/または熱の量は、例えば体重を低下させることにより、神経を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；そして最後に、胃動脈から送達カテーテルを引き抜くことを含む。可能な製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液を含む。製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱は蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む場合、熱は体温を超える高い温度の製剤から移され得る。液体製剤温度は、 $-40 \sim 140$ 、 $-30 \sim 100$ または $-20 \sim 80$ の範囲であり得る。神経に隣接する処置される組織の温度は、製剤温度より低く、体温より高くてもよい。神経に隣接する処置される組織の温度は、 $-40 \sim 100$ 、 $-30 \sim 90$ または $-20 \sim 80$ の範囲であり得る。

10

【0142】

一の実施態様において、肥満および/または糖尿病の処置のための方法は、口、食道および胃を経て経口的に十二指腸および/または空腸へ注入カテーテルを挿入し；十二指腸および/または空腸の表面組織へ上記製剤または熱を1~30分間注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される製剤および/または熱の量は、例えば体重およびグルコースレベルを低下させることにより、体腔、例えば十二指腸または空腸の表面、組織および神経を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；適宜、製剤を取り除くかまたは引き抜いてもよく；そして最後に、消化器の内腔、例えば十二指腸または空腸から送達カテーテルを引き抜くことを含む。可能な製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液を含む。製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱は蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む場合、熱は体温を超える高い温度の製剤から移され得る。製剤注入圧力および/またはバルーン膨張圧力は $0.1 \text{ atm} \sim 14 \text{ atm}$ 、 $3 \text{ atm} \sim 10 \text{ atm}$ または $4 \text{ atm} \sim 8 \text{ atm}$ の範囲であり得る。液体製剤温度は、 $-40 \sim 140$ 、 $-30 \sim 100$ または $-20 \sim 80$ の範囲であり得る。この場合には表面組織である処置される組織の温度は、製剤の温度より低く、体温より高くてもよい。処置される組織の温度は、 $-40 \sim 100$ 、 $-30 \sim 90$ 、 $36 \sim 80$ または $60 \sim 80$ の範囲であり得る。処置は、十二指腸または空腸の表面を改変することを要する。治療上の利益、例えば体重、グルコースレベルおよび/またはHbA1c (A1C) レベルの低下は、製剤用量および温度、処置時間の長さ、ならびに処置される十二指腸の表面積および厚さに依存する。安全上の理由で、十二指腸の穿孔は推奨されない。表面の処置は、形態、神経、および十二指腸の食物吸収能力を改変する。

20

30

40

【0143】

一の実施態様において、肥満および/または糖尿病の処置のための方法は、口、食道および胃を経て経口的に十二指腸および/または空腸へ注入カテーテルを非侵襲的に挿入し；十二指腸および/または空腸の表面組織へ化学薬品を1~10分間注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される化学薬品の量は、例えば体重およびグルコースレベルを低下させることにより、体腔、例えば十二指腸または空腸の表面、組織および神経を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；適宜、当該薬品を取り除くかまたは引き抜いてもよく；そして最後に、消化器の内腔、例えば十二指腸または空腸から送達カテーテルを引き抜くことを含む。化学薬品は、化学薬品および/または無水エタノールの製剤を含む。以下は、肥満および/または糖尿病の処置のための前臨床試験の記載である。

50

【0144】

上記の実施態様におけるすべての注入カテーテルが以下の研究に適用可能である。例えば、一の研究において、グループ当たり4つの孔を有する2-3-グループのダンベル型バルーンを肥満および/または糖尿病の処置のために用いた。バルーン直径および長さは、それぞれ12~15 mmおよび55~80 mmの範囲であった。研究を上記の手順に従って行った。2匹の若いYorkshire交雑ブタ(各々体重約9 kg)にイソフルランで麻酔をかけた。注入バルーンカテーテルを、小児の内視鏡および蛍光透視鏡の誘導下で口、胃および幽門を介して十二指腸へ挿入した。トライツ靭帯を十二指腸の遠位端の解剖学的マークとして用いた。注入バルーンカテーテルの十二指腸への送達の際、バルーンを1.5 atmまで急速に予膨張させた後、1.5~2.0の無水エタノールを注入した。処置剤は、この手順において2つの役割：(1)バルーンの膨張および(2)バルーン壁上の孔を通った標的血管組織への化学品の送達を果たした。処置後、バルーンを部分的に収縮させ、次の処置位置と重なることを避けるため規定の距離まで引き戻された。その後処置を繰り返した。胆管を処置しなかった。処置の2時間後、動物を安楽死させた。十二指腸組織を検査し、30分間トリフェニルテトラゾリウムクロリド(TTC)溶液に浮遊させた。化学的処置後、壊死組織は白色のスポットを示す。

10

【0145】

上記研究において用いられた化学薬品は、無水酢酸および無水エタノールであった。白色のスポットが化学的切断領域に局在するため、処置効力が、処置した動物の両方についてTTC染色十二指腸組織において明確に示された。

20

【0146】

上記の急性研究の成功に続いて、処置の臨床的有益性を示すために慢性研究を行った。当該研究には、上記の急性研究と同様の体重の7匹のブタが含まれていた。7匹のブタのうち3匹が無水エタノールで、3匹が酢酸で、1匹のシャムのブタが生理食塩水で処置された。先の急性研究に記載したのと同じ手順を無水エタノールでの処置について用いた。先のように、注入バルーンカテーテルが十二指腸に到達した後、バルーンを無水エタノールで1.5 atmの圧力まで急速に予膨張させ；さらに約1.5 ml~2.0 mlのエタノールを、次にバルーン壁を通して十二指腸に注入し、その後圧力を0.5 atm以下に2分間保持した。処置期間が終了した時点で、処置した十二指腸部分を、内視鏡を用いて約10 mlの水で洗い流した。

30

【0147】

酢酸での処置は、無水エタノールでのものと同様に進めた。先のように、ブタの十二指腸を今回用量0.5 mlにて1分間処置した。各処置の後、バルーンを部分的に収縮させ、次の処置位置と処置が重なることを避けるため規定の距離まで引き戻された。その後処置を繰り返した。胆管を処置しなかった。動物を慢性の観察および評価のために回復させた。

【0148】

酢酸での十二指腸処置をなされたブタを処置の約5週間後に安楽死させた。動物は、臨床的および病理学的評価の後、健康であると判断された。図13に示すように、酢酸での十二指腸の処置は、シャム動物と比較して有意な体重の差異を有さなかった。グルコースレベルは変動し、結論が出なかった。

40

【0149】

無水エタノールでの十二指腸処置をなされたブタを処置の約8週間後に安楽死させた。動物は、臨床的および病理学的評価の後、健康であると判断された。図14に示すように、無水エタノールでの十二指腸の処置は、シャム動物と比較して動物体重の増加を減少させた。グルコースレベルは、結論が出なかった。

【0150】

一の実施態様において、Barrett食道疾患の処置のための方法は、注入バルーンデバイス、手順および化学薬品を含む。この方法において、バルーン注入カテーテルを、小児の内視鏡の誘導下で口を介して食道へ挿入した。55~80 mmの範囲の長さで、化学薬品製剤注入のために中央部に3つのグループおよびグループ当たり4つのマイクロ孔を有する、15 m

50

mバルーンを典型的には用いる。バルーンを食道に配置する際、それらは1.5 atmまでの圧力にてフルサイズまで急速に予膨張する。送達される用量の例は次のとおりである：(1) 無水エタノールでの処置について、1.5 mlが食道の遠位部分では4分間、近位部分では2分間送達される；(2) 酢酸での処置について、0.5 mlが食道の遠位部分では2分間、近位部分では1分間送達される。処置期間が終了した時点で、処置した部位を、内視鏡チャンネルを用いて約10 mlの水で洗い流した。各処置の後、バルーンを部分的に収縮させ、更なる処置のために他の位置に移動される。

【0151】

上記の手順を用いて、慢性研究を7匹の若いYorkshire交雑ブタで行った。7匹のブタのうち3匹が無水エタノールで、3匹が酢酸で、1匹のシャムが生理食塩水で処置された。内視鏡検査を処置前後で行った。動物を慢性の観察および評価のために回復させた。処置の2週間後動物をまた内視鏡検査し、処置の4週間後に再検査し、安楽死させた。治療効果の内視鏡検査によって評価した。酢酸処置された食道部において、重度の狭窄現象が観察された。処置部分の組織病理学的分析は、上皮層が時に存在しなかった酢酸処置群を除き、上皮の肥厚および完全な上皮化を示した。

10

【0152】

上記の前臨床所見は、エタノール処置が効果的で安全であることを示す。一方、酢酸処置は、処置された食道において重度の狭細および狭窄を引き起こした。また、未処置の動物と比較して十二指腸処置動物において体重変化に差異は見られなかった。酸が食道を侵食し損傷することは周知であり；酢酸が局所適用の後十二指腸壁の病変を生じた。これらの観察は、酢酸が十二指腸および食道の処置に適していない可能性があることを示している。

20

【0153】

一の実施態様において、泌尿器疾患および/または良性前立腺過形成(BPH)の処置のための方法は、泌尿器の内腔へ送達カテーテルを挿入し；泌尿器の組織、例えば前立腺、尿道、および輸尿管の内腔へ上記製剤および/または熱を注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される製剤および/または熱の量は、例えば尿の流れを制御することにより、組織を傷つけるかまたは損傷するのに有効であり；そして最後に、泌尿器の内腔から送達カテーテルを引き抜くことを含む。熱の目的は、製剤と神経との間の反応速度を加速することにより、傷害/損傷の効果を高めることである。製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液の1つを含む。製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱は蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む場合、熱は体温を超える高い温度の製剤から移され得る。液体製剤温度は、-40 ~ 140、-30 ~ 100 または-20 ~ 80 の範囲であり得る。神経に隣接する処置される組織の温度は、製剤温度より低く、体温より高くてもよい。神経に隣接する処置される組織の温度は、-40 ~ 100、-30 ~ 90 または-20 ~ 80 の範囲であり得る。製剤注入圧力および/またはバルーン膨張圧力は0.1 atm~14 atm、3 atm~10 atmまたは4 atm~8 atmの範囲であり得る。

30

【0154】

一の実施態様において、癌または腫瘍の処置のための方法は、画像化されたガイドの下癌または腫瘍へ経皮的にまたは経口的に針または針-ベースカテーテルを挿入し；人体の癌組織へ上記製剤および/または熱を注入するためにカテーテルを用い、ここで送達される製剤および/または熱の量は、例えば腫瘍を縮小または除去することにより、癌組織を傷つけるか、損傷するかまたは除去するのに有効であり；そして最後に、身体から送達カテーテルを引き抜くことを含む。可能な画像化するガイドとしては、超音波、X線、CTスキャン、NMR画像化およびスコープが挙げられる。関連する癌としては、副腎、膀胱、頸部、結腸、食道、胆嚢、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、胃および子宮が挙げられる。熱の目的は、製剤と癌組織の間の反応速度を加速することにより傷害/損傷/除去効果を向上させることである。製剤は、1以上の成分のガス、蒸気、液体、溶液、エマルジョンおよび懸濁液の1つを含む。製剤が1以上の成分の蒸気を含む場合、熱は組織にお

40

50

いて蒸気の液体への凝縮により発生し得る。製剤が液体または溶液を含む場合、熱は体温を超える高い温度の製剤から移され得る。製剤温度は、 $-40 \sim 140$ 、 $-30 \sim 100$ または $-20 \sim 80$ の範囲であり得る。処置される組織の温度は、製剤温度より低く、体温より高くてもよい。処置される組織の温度は、 $-40 \sim 100$ 、 $-30 \sim 90$ または $-20 \sim 80$ の範囲であり得る。

【 図 1 】

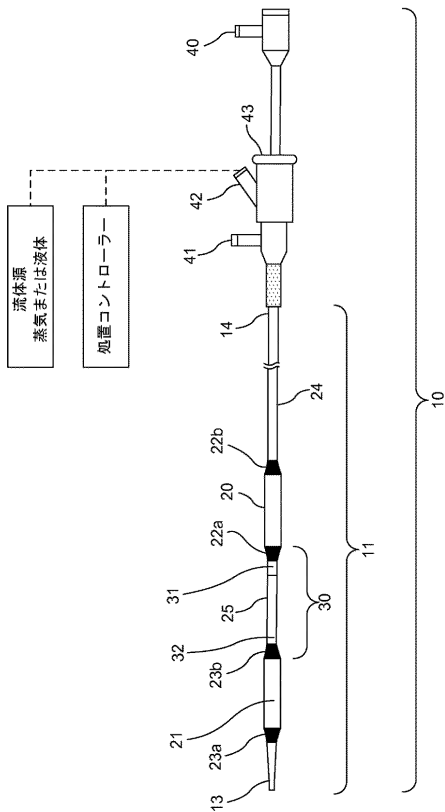


FIG. 1

【 図 2 】

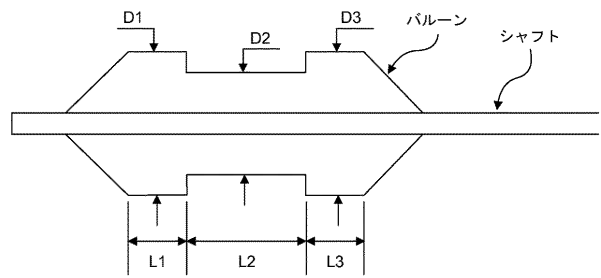


FIG. 2

【 図 3 A 】

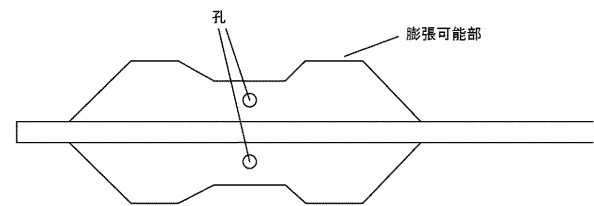


FIG. 3A

【図 3 B】

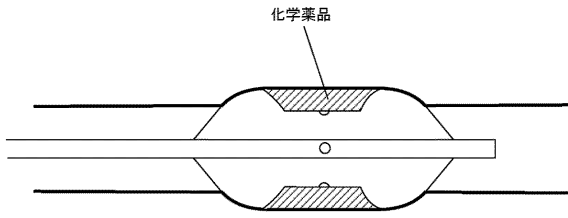


FIG. 3B

【図 4 B】

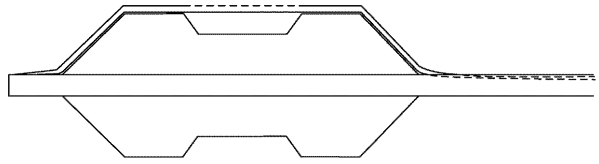


FIG. 4B

【図 4 A】

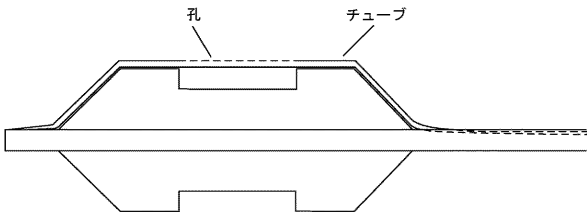


FIG. 4A

【図 5 A】

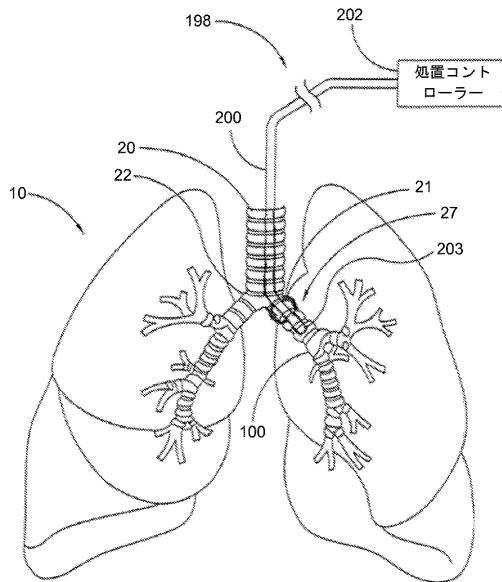


FIG. 5A

【図 5 B】

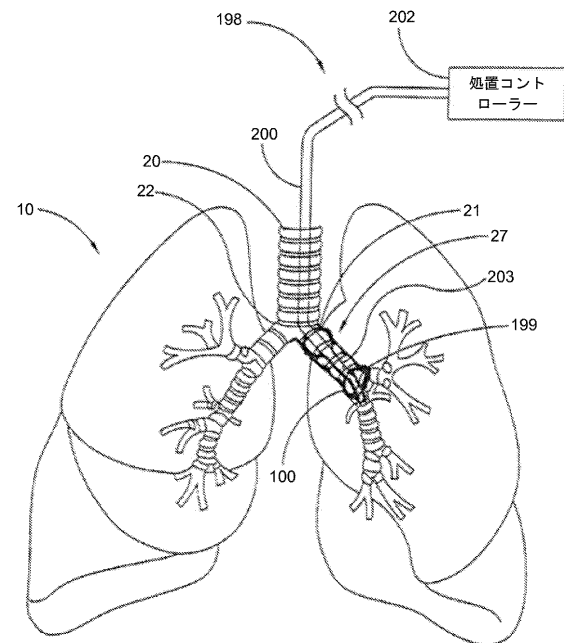


FIG. 5B

【 図 5 C 】

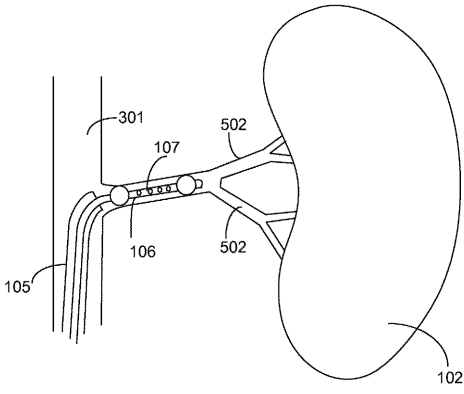


FIG. 5C

【 図 6 】

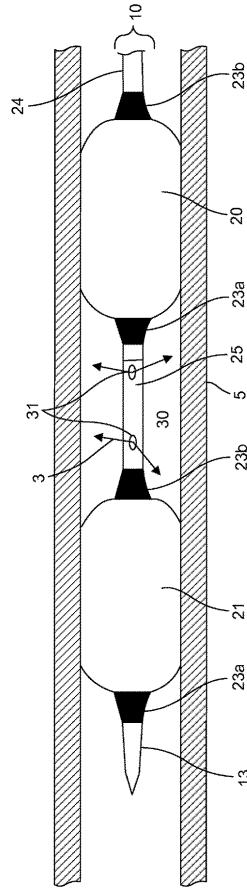


FIG. 6

【 図 7 】

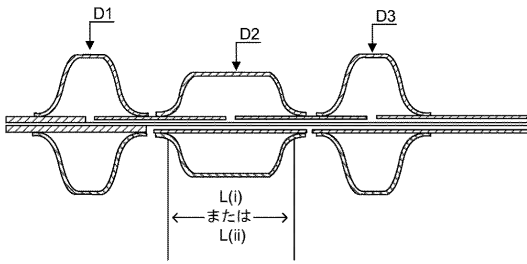


FIG. 7

【 図 8 B 】

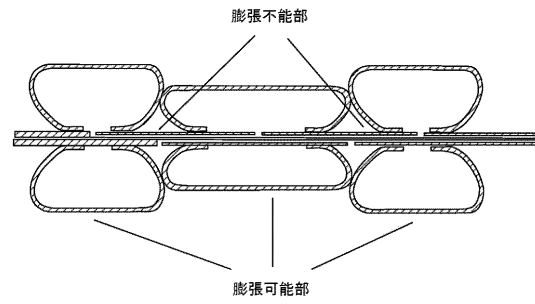


FIG. 8B

【 図 8 A 】

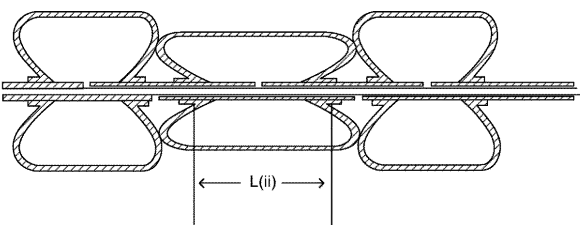


FIG. 8A

【 図 9 A 】

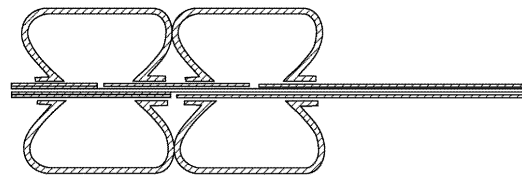


FIG. 9A

【図9B】

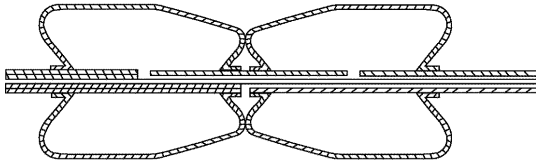


FIG. 9B

【図9C】

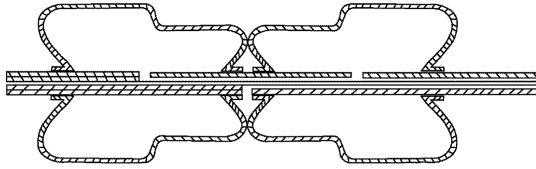


FIG. 9C

【図10A】

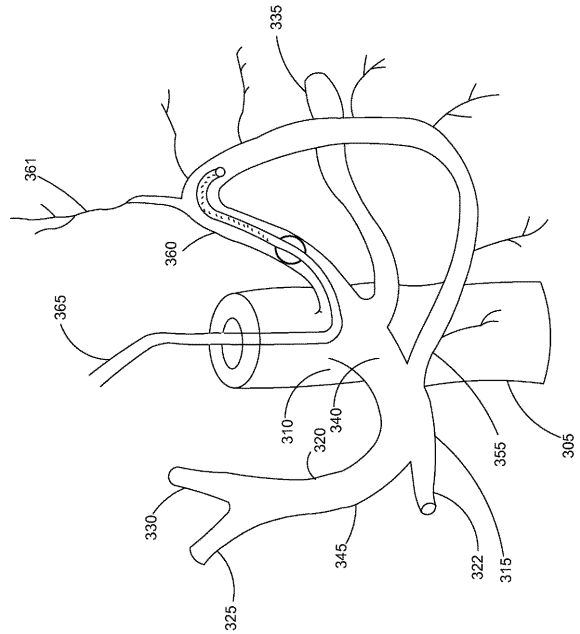


FIG. 10A

【図10B】

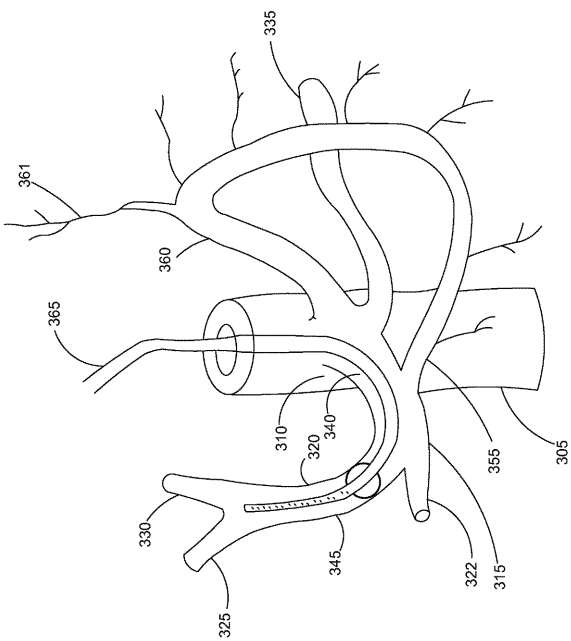


FIG. 10B

【図11】

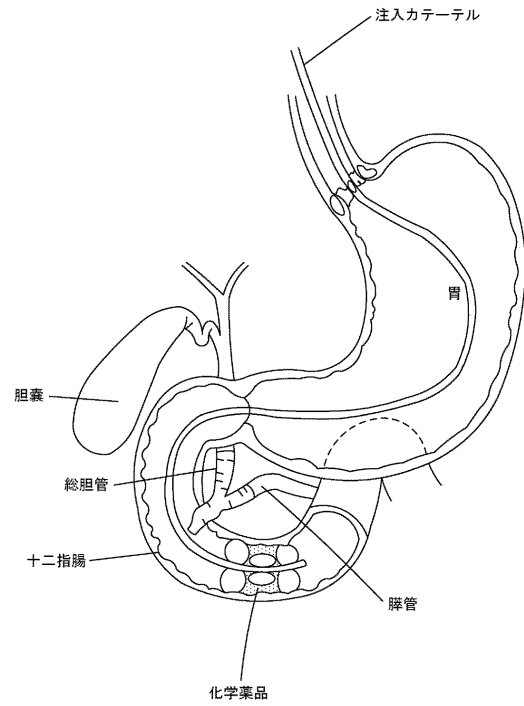


FIG. 11

【 図 1 2 】

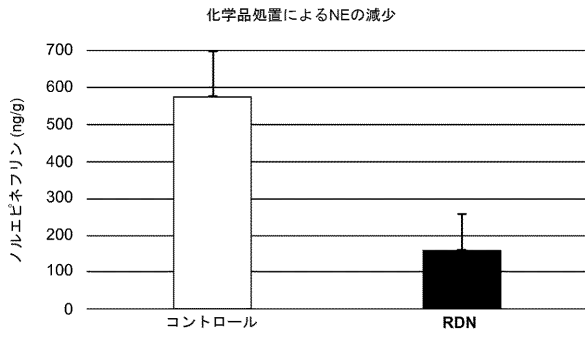


FIG. 12

【 図 1 3 】

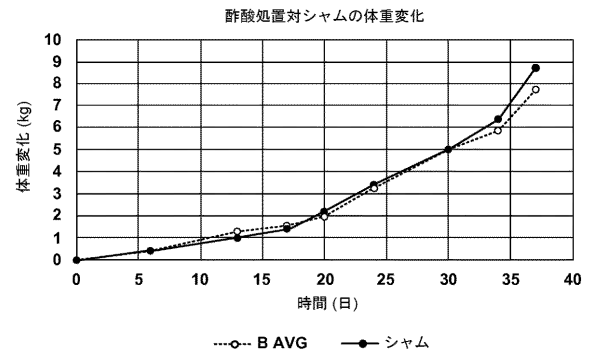


FIG. 13

【 図 1 4 】

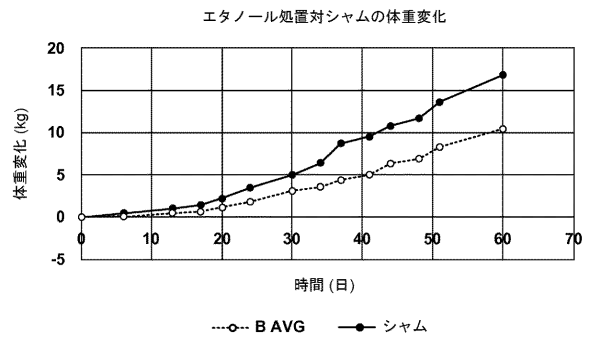


FIG. 14

【 図 1 5 】

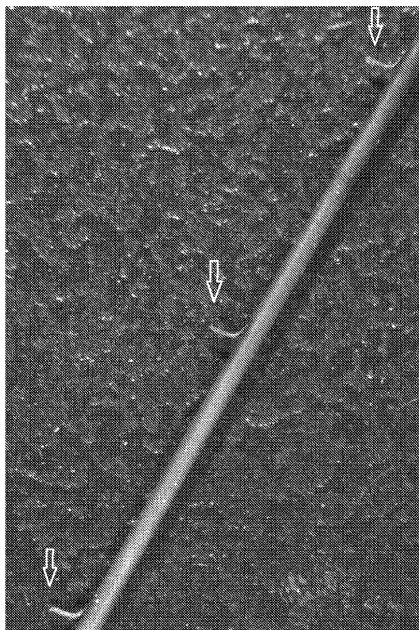


FIG. 15

【 図 1 6 】

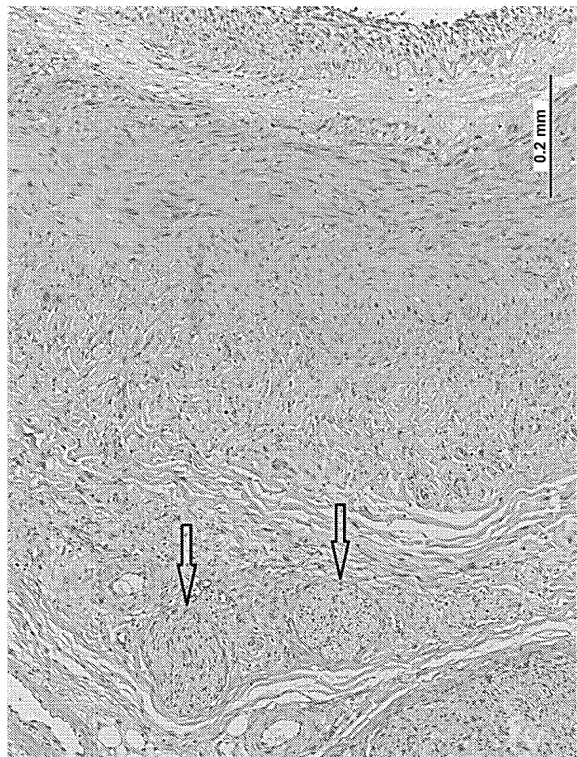


FIG. 16

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US15/58296
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61M 25/10, 25/04, 5/14 (2015.01) CPC - A61M 25/1011, 25/0043, 47/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) Classifications: A61M 25/10, 25/04, 5/14 (2015.01) CPC Classifications: A61M 25/1011, 25/0043, 47/10 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); ProQuest; PubMed; Google/Google Scholar; KEYWORDS: ablation, disease, tissue, organ, lumen, catheter, balloon, formulation, compound, chemical, hole, pore, pressure, infus*, dilat*, inflat*, expand*, diameter		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/070820 A2 (WANG, L) 08 May 2014; page 4, lines 3-29; page 8, lines 8-12; page 20, lines 17-18; page 25, lines 10-11; page 28, lines 4-9; claims 2-9, 12, 15, 18, 21-23, 26, 29, 36-39, 41-42, 44, 46-50; figures 1, 3	1-38
Y	WO 2001/019445 A1 (MIRZAEI, D) 22 March 2001; abstract; page 5, lines 6-17	1-38
Y	US 2011/0218564 A1 (DRASLER, W et al.) 08 September 2011; figure 1-4; abstract; paragraphs 14, 17, 147	26, 35-36, 38
<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 14 December 2015 (14.12.2015)		Date of mailing of the international search report 21 JAN 2016
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(81)指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 リーシャオ・ワン

アメリカ合衆国 8 9 0 1 1 ネバダ州ヘンダーソン、ピア・パース・ラーゴ 2 4 番

(72)発明者 ジョン・ジェイ・チェン

アメリカ合衆国 5 5 4 4 6 ミネソタ州プリマス、テラスビュー・レイン・ノース 4 7 2 5 番

(72)発明者 ヨンシン・ジャン

アメリカ合衆国 9 2 6 2 0 カリフォルニア州アーバイン、フォックスクレスト 2 0 番

Fターム(参考) 4C167 AA02 AA06 BB08 CC08 GG16