

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4817088号
(P4817088)

(45) 発行日 平成23年11月16日(2011.11.16)

(24) 登録日 平成23年9月9日(2011.9.9)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/719 (2006.01)

A 6 1 K 31/719

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 9/14

請求項の数 12 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2000-309605 (P2000-309605)
 (22) 出願日 平成12年10月10日(2000.10.10)
 (65) 公開番号 特開2002-114687 (P2002-114687A)
 (43) 公開日 平成14年4月16日(2002.4.16)
 審査請求日 平成19年10月2日(2007.10.2)

(73) 特許権者 000155908
 株式会社林原生物化学研究所
 岡山県岡山市北区下石井1丁目2番3号
 (72) 発明者 衣笠 和孜
 岡山県岡山市学南町二丁目4番23号
 (72) 発明者 萬代 眞哉
 香川県高松市宮脇町二丁目9番2号

審査官 小堀 麻子

(56) 参考文献 特表平11-510173 (JP, A)
 特表平07-502674 (JP, A)
 特開昭57-141401 (JP, A)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 塞栓材料

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

重量平均分子量が10,000乃至500,000ダルトンの範囲にあり、かつ、アシル基による平均置換度が2.5を上回る、プルランのエステル誘導体を含んでなる塞栓材料。

【請求項2】

血液に実質的に溶解せず、かつ、ジメチルスルホキシドにおける20の溶解度が10mg/ml以上である請求項1に記載の塞栓材料。

【請求項3】

重量平均分子量/数平均分子量の比が2を下回る請求項1又は2に記載の塞栓材料。

10

【請求項4】

アシル基がアセチル基である請求項1、2又は3に記載の塞栓材料。

【請求項5】

請求項1乃至4のいずれかに記載の塞栓材料と、生理学的に許容されるジメチルスルホキシドとを含んでなる動静脈瘤の塞栓剤。

【請求項6】

ジメチルスルホキシドにおけるプルランのエステル誘導体の濃度が1重量%以上である請求項5に記載の塞栓剤。

【請求項7】

血管造影剤を含んでなる請求項5又は6に記載の塞栓剤。

20

【請求項 8】

20 における粘度が 1, 000 センチポイズを下回る請求項 5、6 又は 7 に記載の塞栓剤。

【請求項 9】

脳動脈瘤治療剤としての請求項 5、6、7 又は 8 に記載の塞栓剤。

【請求項 10】

動静脈瘤塞栓用コイルと併用される請求項 5、6、7、8 又は 9 に記載の塞栓剤。

【請求項 11】

請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の塞栓材料を生理学的に許容されるジメチルスルホキシドに溶解せしめる工程を経由する動静脈瘤の塞栓剤の製造方法。

10

【請求項 12】

ジメチルスルホキシドにおけるブルランのエステル誘導体の濃度が 1 重量 % 以上である請求項 11 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この発明は動静脈瘤に対して有効な塞栓材料に関するものであり、とりわけ、多糖類のエステル誘導体を含んでなる塞栓材料とその用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

20

動静脈は、外傷、血管の硬化、高血圧、細菌感染、静脈弁の障害、先天性などが要因となって、限局的に異常拡張し、動静脈瘤を形成することがある。このうち、内頸動脈、前大脳・前交通動脈、中大脳動脈、椎骨・脳底動脈などの頭蓋内動脈の壁が瘤状に拡張したものは脳動脈瘤と呼ばれ、破裂すると、クモ膜下出血を惹起する。クモ膜下出血は脳卒中の略 10 % を占めると言われ、我国においては、年間 3 万人もの発症が報告されている。クモ膜下出血は、通常、脳動脈瘤の破裂を繰返し、発症者の 80 % 以上が死亡すると言われている。したがって、脳動脈瘤を早期に発見し、塞栓することは、クモ膜下出血を予防するためのなによりの方策となる。

【0003】

脳動脈瘤を塞栓する方法としては、従来、動脈瘤の柄部をクリッピングするか、親血管を結紮する直達手術が一般的であったが、最近になって、直達手術に代えて、プラチナコイルを動脈瘤腔内へ挿入することによって塞栓する血管内手術が頻用されるようになってきた。しかしながら、プラチナコイルを用いる方法は、ブレブなどを含む複雑な形状の動脈瘤へ適用すると、動脈瘤が完全に塞栓されなかったり、動脈瘤腔内においてプラチナコイルが圧縮され、血流が再開通したり、動脈瘤腔内の間隙に発生した血栓が脳内の正常な部位へ迷入し、そこで致命的な脳梗塞を惹起するという欠点があった。

30

【0004】

本発明者は、従来におけるこれらの欠点を解消する方法として、特開平 6 - 107549 号公報などにおいて、親水性有機溶剤に溶解したセルロースアセテートなどの水不溶性高分子物質を動脈瘤腔内へ注入し、そこで親水性有機溶剤を血液中に拡散せしめ、動脈瘤腔内に高分子物質を析出・固化させることによって動脈瘤を塞栓する液体塞栓剤を提案した。この塞栓剤は、腔内の形状が複雑な動脈瘤にも著明な効果を発揮することから、原理上優れた塞栓剤として注目されている。しかしながら、特開平 6 - 107549 号公報などにおいて用いられた高分子物質は、ジメチルスルホキシド（以下、「DMSO」と略記することがある。）などの親水性有機溶剤における溶解度や粘度が一定せず、品質が安定した塞栓剤を歩留りよく調製するうえでなお課題があった。

40

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

斯かる状況に鑑み、この発明の課題は、取扱い易く、品質が安定した動静脈瘤の塞栓剤を歩留りよく調製し得る塞栓材料とその用途を提供することにある。

50

【 0 0 0 6 】

【課題を解決するための手段】

本発明者が、起源、物性、化学構造の相違する多種多様の高分子物質のなかから、生理学的に受容し易い材料として多糖類の誘導体に着目し、それらの重量平均分子量及び置換基による平均置換度について鋭意研究し、検索したところ、重量平均分子量が10,000乃至500,000ダルトンの範囲にあり、かつ、アシル基による平均置換度が2を上回る多糖類のエステル誘導体に到達した。斯かるエステル誘導体は、血液に実質的に不溶であるにも拘らず、親水性有機溶剤における溶解度が大きく、しかも、血液における析出・固化速度の調節が容易であり、その結果として、取扱い易く、品質が安定した動静脈瘤の塞栓剤を歩留りよく調製し得ることを見出した。

10

【 0 0 0 7 】

すなわち、この発明は、上述の課題を、重量平均分子量が10,000乃至500,000ダルトンの範囲にあり、かつ、アシル基による平均置換度が2を上回る多糖類のエステル誘導体を含んでなる塞栓材料を提供することによって解決するものである。

【 0 0 0 8 】

さらに、この発明は、上述の課題を、斯かる塞栓材料と、生理学的に許容される適宜の親水性有機溶剤とを含んでなる動静脈瘤の塞栓剤を提供することによって解決するものである。

【 0 0 0 9 】

さらに、この発明は、上述の課題を、斯かる塞栓材料を生理学的に許容される親水性有機溶剤に溶解せしめる工程を経由する動静脈瘤の塞栓剤の製造方法を提供することによって解決するものである。

20

【 0 0 1 0 】

【発明の実施の形態】

既述のとおり、この発明は、重量平均分子量が10,000乃至500,000ダルトンの範囲にあり、かつ、アシル基による平均置換度が2を上回る多糖類のエステル誘導体を含んでなる塞栓材料に関するものである。この発明でいう多糖類とは、本質的に、例えば、グルコース、ガラクトース、マンノース、ラムノース、キシロースなどの糖質を反復単位とする高分子物質全般を意味する。ただし、この発明による塞栓材料は、使用に際して、生体の血管内へ注入し、血球や組織へ接触することを前提とするものであることから、多糖類のうちでも、血球、組織、さらには、血液成分に対して望ましくない影響をおよぼし難い、例えば、グルコースを反復単位とする澱粉、アミロース、アミロペクチン、セルロース、プルラン、エルシナン、デキストランなどの単純多糖類を用いるのが望ましい。

30

【 0 0 1 1 】

したがって、この発明でいう多糖類のエステル誘導体とは、斯かる多糖類におけるヒドロキシ基の水素原子がアシル基によって置換されたものということになる。アシル基の例としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、イソパレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタアクリロイル基、ピルボイル基、オキザロ基、メトオキザリル基、エトオキザリル基などのアルキルカルボニル基、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基などのシクロアルキルカルボニル基、ベンゾイル基、o - トルオイル基、m - トルオイル基、p - トルオイル基、シンナモイル基などのアリールカルボニル基が挙げられ、使用目的と用いる多糖類の種類に応じて適宜選択される。多糖類の種類や塞栓対象となる動静脈瘤の種類、発生部位にもよるけれども、既述のとおり、この発明の塞栓材料は、使用に際して、生体の血管内へ注入し、血球や組織へ接触することを前提とするものであることから、可能な限り生理学的に許容されるものを選択するのが望ましい。そのような観点からみて、特に望ましいのはアセチル基、プロピオニル基などのアルキルカルボニル基であって、このうち、多糖類としてセルロースなどの単純単糖類を用いる場合には、アセチル基が好適である。

40

50

【 0 0 1 2 】

この発明においては、既述のとおり、取扱い易く、品質の安定した動静脈瘤の塞栓剤を提供すべく、斯かるエステル誘導体のうちでも、重量平均分子量が10,000乃至500,000ダルトン、望ましくは、30,000乃至300,000ダルトン、さらに望ましくは、斯かる重量平均分子量を有し、かつ、重量平均分子量/数平均分子量の比が2を下回り、望ましくは、1.1乃至1.5の範囲にあり、かつ、アシル基による平均置換度が2を上回り、望ましくは、2.5以上であるものが採用される。重量平均分子量をこのように規定したのは、重量平均分子量が小さいと、親水性有機溶剤における溶解性と流動性は向上するものの、動静脈瘤の腔内において迅速且つ強固に析出・固化しなくなり、動脈瘤を完全に塞栓するのが困難となり、反対に、重量平均分子量が大きいと、動静脈瘤腔内において迅速に析出・固化するものの、親水性有機溶剤における溶解性と流動性が低下し、取扱い難くなることによる。斯かるエステル誘導体のうちでも、重量平均分子量/数平均分子量の比が2を下回るエステル誘導体は、重合度及び置換度が互いに似通った分子からなるので、この発明による動静脈瘤の塞栓剤を調製するに際して、親水性有機溶剤の溶液を調製するのに手間取らず、しかも、血液における析出・固化速度を調節し易い実益がある。

10

【 0 0 1 3 】

一方、アシル基による平均置換度を2を上回る範囲に規定したのは、平均置換度が2を下回ると、親水性有機溶剤におけるエステル誘導体の溶解度が低下し、取扱い難くなり、作業性が低下するうえに、多糖類によっては、血液に溶解し易くなり、動静脈瘤を塞栓するうえで不都合が生じることによる。グルコースを反復単位とする単純多糖類のエステル誘導体の場合、平均置換度が大きくなるにしたがって、親水性有機溶剤における溶解度が増す一方、溶液の粘度は小さくなる。とりわけ、アシル基による平均置換度が2.5以上であるエステル誘導体は、重量平均分子量が比較的大きいものであっても、DMSOなどの親水性有機溶剤に溶解すると、動静脈瘤の塞栓術において、血管カテーテルを用いて動静脈瘤腔内へ注入するのに好適な粘性と柔軟性を兼備する溶液を与える。重量平均分子量が大きいエステル誘導体は、一般に、血液における析出・固化速度が大きく、より強固な固状物を形成する。アシル基による平均置換度を2.5以上とすることにより、平均置換度が小さいために、親水性有機溶剤における溶解度が小さく、動静脈瘤腔内へ注入し難かった、重量平均分子量が比較的大きいエステル誘導体であっても、容易に動静脈瘤腔内へ注入できることとなる。なお、重量平均分子量、数平均分子量及び平均置換度は汎用の方法によるか、汎用の方法に準じて決定することができる。ちなみに、重量平均分子量及び数平均分子量については、例えば、ケンジ・カミデラ『ポリマー・ジャーナル』、第11巻、第4号、285乃至298頁(1979年)に記載された方法が、また、平均置換度については、例えば、ロイ・エル・ウィスラー編、『メソッズ・イン・カルボハイドレート・ケミストリー』、1963年、アカデミック・プレス発行、第3巻、201乃至203頁に記載された方法が挙げられる。

20

30

【 0 0 1 4 】

斯かる多糖類のエステル誘導体は種々の方法で調製することができる。多糖類としてセルロースを用い、これにアルキルカルボニル基を導入する場合には、例えば、ロイ・エル・ウィスラー編、『メソッズ・イン・カルボハイドレート・ケミストリー』、1963年、アカデミック・プレス発行、第3巻、193乃至198頁、さらには、神原周編、『高分子実験学』、1984年、共立出版株式会社発行、第8巻、301乃至305頁などに記載された、アシル化剤として酸無水物、酸ハライド、ケテンなどを用いる方法が好適である。セルロース以外の多糖類を用いる場合や、シクロアルキルカルボニル基又はアリアルカルボニル基を導入する場合であっても、これらの方法に準じて目的とするエステル誘導体を得ることができる。所定の重量平均分子量及び平均置換度を具備する市販品を入手できる場合には、これをそのまま用いればよい。市販品を用いるにしても、上述のようにして調製するにしても、エステル誘導体の重量平均分子量が所定の範囲にない場合には、例えば、分画クロマトグラフィー、分画沈澱などの方法によって所定の重量平均分子量を有

40

50

する画分を採取すればよく、また、平均置換度が上記の範囲より低い場合には、前掲書に記載された再エステル化法などを適用することによって、所定の平均置換度を有する多糖類のエステル誘導体とする。重量平均分子量/数平均分子量の比が2を下回るエステル誘導体を調製するには、重量平均分子量/数平均分子量の比が2を上回るエステル誘導体へ、例えば、ケンジ・カミデラ『ポリマー・ジャーナル』、第11巻、第4号、285乃至298頁(1979年)などに記載された溶液分画法を適用すればよい。斯くして得られたエステル誘導体は、使用に先立って、例えば、抽出、透析、溶解、濃縮、濾過、沈澱、傾斜、分画、洗浄などの医療用高分子物質を精製するための汎用の方法に準じて精製され、必要に応じて、これらの方法は適宜組合せて適用される。また、

【0015】

斯かる多糖類のエステル誘導体は、動静脈瘤の塞栓剤を調製するための塞栓材料として極めて有用である。この発明の動脈塞栓剤は、塞栓材料としての上述のごとき多糖類のエステル誘導体と、生理学的に許容される適宜の親水性有機溶剤とを含んでなり、それ以外に、この発明の目的を逸脱しない範囲で、必要に応じて、例えば、血管造影剤などを適宜配合することを妨げない。この発明でいう親水性有機溶剤とは、塞栓剤が用いられる温度、例えば、生体の一般的な体温である37℃前後において多糖類のエステル誘導体を溶解し、かつ、血液へ拡散しつつも、生体に実質的な悪影響をおよぼさない有機溶剤全般を意味する。斯かる有機溶剤の例としては、例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、N,N-ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、エチルメチルケトン、イソブチルメチルケトン、DMSO及びこれらの混液などが挙げられ、このうち、DMSOはこの発明で用いる多糖類のエステル誘導体をよく溶解するうえに、生体に対して安全であることから、この発明を実施するうえで極めて有用である。

【0016】

血管造影剤は、塞栓術中及び塞栓術後における動静脈瘤の塞栓状態をX線透視により肉眼観察するためのものであり、血管造影に汎用されるものであれば、特に制限はない。斯かる血管造影剤の例としては、例えば、アミドトリゾ酸、アミドトリゾ酸ナトリウム、イオタラム酸、メトリゾ酸、ヨードミド、イオキサグル酸、イオパミドール、イオヘキソール、イオトロランなどの沃素化合物、三酸化ビスマスなどのビスマス化合物、タンタルパウダーなどの金属粉が挙げられ、必要に応じて、これらは適宜組合せて用いられる。

【0017】

この発明による動静脈瘤の塞栓剤は、通常、斯かる親水性有機溶剤に多糖類のエステル誘導体を適量加え、必要に応じて加熱攪拌しながら、エステル誘導体の最終濃度が1重量%以上、望ましくは、3乃至10重量%になるように溶解する工程を経由して調製される。エステル誘導体の溶液は、必要に応じて濾過した後、アンプル、バイアルなどの適宜容器に分注し、滅菌し、封止する。この発明による動静脈瘤の塞栓剤は、通常、使用に当って、血管カテーテルなどの細管を介して動静脈瘤腔内へ注入されるものであることから、常温において適度の流動性と粘性が要求される。特定の重量平均分子量と平均置換度とを有するエステル誘導体は、斯かる濃度範囲で親水性有機溶剤に溶解すると、20℃において1,000センチポイズを下回る粘度、望ましくは、約50乃至500センチポイズの粘度を有する溶液となる。斯かる溶液は適度の流動性と粘性を有し、取扱い易いので、血管カテーテルによる塞栓術に好適である。

【0018】

この発明による動静脈瘤の塞栓剤の使用方法について説明すると、この発明の塞栓剤は従来公知の液体塞栓剤におけると同様にして動静脈瘤へ適用することができる。この発明による塞栓剤の用途に関連して、血管カテーテルを用いる動脈瘤の塞栓術を例に挙げて説明すると、すべての手技はロードマップ機能を備えた血管透視装置を用い、原則として、局所麻酔下、患者が覚醒した状態で実施される。まず、6フレンチサイズのシースを一方の大腿部に留置し、そこから6フレンチサイズの血管カテーテルを動脈内へ挿入し、その血管カテーテルを介して動脈内へ血管造影剤を注入した後、頭蓋内動脈をX線透視する。その透視結果に基づき、動脈瘤の部位、大きさ、形状、さらには、動脈瘤への到達経路、動

10

20

30

40

50

脈瘤柄部と親動脈との位置関係、側副血行の程度などを判断する。次いで、血管カテーテル内にマイクロカテーテルを挿通し、その先端を動脈瘤腔内の最深部まで進入させる。その際、動脈瘤への進入が困難である場合には、マイクロカテーテル先端の形状を変更するか、あるいは、ガイドワイヤーなどを併用する。動脈瘤がウィリス動脈輪前半部動脈瘤である場合には、塞栓剤を注入するに先立って、塞栓剤が動脈瘤の遠位部へ流出しないように頸動脈を圧迫しつつ、動脈瘤腔内のマイクロカテーテルから予備的に造影剤を注入し、造影剤が動脈瘤腔内を滞留することを確認する。また、椎骨・脳底動脈に発生した動脈瘤の場合には、他方の大腿部から別の血管カテーテルを挿入し、これを介してマイクロバルーンを親血管まで進入させ、血流を遮断する。

【 0 0 1 9 】

次いで、塞栓剤におけると同様の親水性有機溶剤をカテーテル内部へ注入することによって洗浄した後、X線透視下で塞栓剤を緩徐に注入する。併行して、もう一方の大腿部へ挿入した血管カテーテルから血管造影剤を注入し、塞栓が進行していることをX線透視下で確認する。この発明による動静脈瘤の塞栓剤は、動静脈瘤腔内へ注入すると、親水性有機溶剤が直ちに血液中へ拡散し、多糖類のエステル誘導体が動静脈瘤腔内の形状に応じた塊状物を形成し、表面から中心部へ向かって漸次析出・固化し、水不溶性の固状物を形成する。その際、塊状物は、血液に接触するや否や、表面から析出・固化し始め、内部もそれから数分以内、通常、2分前後で固化する。エステル誘導体が固化したら血流を再開し、X線透視下で動脈瘤柄部の有無を確認する。柄部が残っている場合には、同様の手技を繰返し、動脈瘤腔内を完全に塞栓する。

【 0 0 2 0 】

この発明による動静脈瘤の塞栓剤を用いるより望ましい態様は、動静脈瘤を塞栓するに当って、この発明による塞栓剤と、例えば、チタン、プラチナ、金若しくはこれらの合金又は合成樹脂などによる動静脈瘤塞栓用コイルとを同時又は逐次に併用する塞栓術である。この方法によるときは、動静脈瘤腔内において、コイルが一種の「フレーム」となり、多糖類のエステル誘導体はその内部及び周囲に析出・固化して、いずれか一方のみでは容易に達成できない強固な固状物を形成することとなる。したがって、この方法によるときは、腔内容積が大きい動静脈瘤や、腔内形状が複雑な動静脈瘤などへ適用する場合であっても、1回の施術により、柄部を残すことなく、動静脈瘤を完全且つ半永久的に塞栓できることとなり、血管手術による動静脈瘤の塞栓術の有効性と適用範囲を著しく高め、拡大する実益がある。この発明による塞栓剤と動静脈瘤塞栓用コイルとを組合せて用いる場合、動静脈瘤腔内がコイルによりある程度塞栓され、塞栓剤を注入しても、動静脈瘤腔外へ流出し難くなることから、適用対象となる動静脈瘤の部位、大きさ、形状などによっては、必要に応じて、塞栓剤に含有せしめるエステル誘導体の濃度及び/又は分子量を既述した範囲でやや低めに設定することにより、動静脈瘤腔内をより満遍なく、完全に塞栓できることとなる。

【 0 0 2 1 】

この発明による動静脈瘤の塞栓剤を適用する対象としては、生体に発生する動脈瘤及び静脈瘤全般が適用対象となり、例えば、動脈硬化、細菌感染、炎症、先天性などが要因となって頭蓋内、内臓又は末梢に発生する嚢状又は紡錘状の脳動脈瘤、腹腔内動脈瘤、肝動脈瘤、脾動脈瘤、腎動脈瘤、末梢動脈瘤などの動脈瘤一般、静脈圧上昇、静脈壁抵抗の減弱、静脈硬化、静脈弁の障害などにより食道静脈叢、直腸静脈叢、臍旁静脈、下肢、陰部、精索などに発生する静脈瘤一般、さらには、脳動静脈奇形の塞栓に極めて有効である。なお、この発明による塞栓材料は、斯かる医療用途に加えて、比較的微小な部位の塞栓を必要とする、例えば、医療分野における止血剤や、医学上の要請により動静脈における血流を血管内部から遮断するための血流遮断剤、さらには、衣料、製紙、化学の分野における布地、紙、膜、フィルム、シートの補強剤や目止め剤などとして多種多様の用途を有する。

【 0 0 2 2 】

以下、この発明の実施の形態につき、実施例を挙げて説明する。

【 0 0 2 3 】

【実施例 1】

塞栓材料

反応容器にセルロースアセテート（重量平均分子量 50,000 ダルトン、アセチル基による平均置換度 1.75）を 25 g とり、110℃ で 2 時間乾燥した後、酢酸 / 無水酢酸混液（体積比 9 : 1）500 ml を加え、常温で一晩攪拌した。次いで、酢酸 / 過塩素酸混液（体積比 10 : 1）11 ml を反応容器に加え、30 分間高速で攪拌した後、常法にしたがって反応混合物を析出させた。析出物を採取し、ケンジ・カミデらが『ポリマー・ジャーナル』、第 11 巻、第 4 号、285 乃至 298 頁（1979 年）などに報告している連続溶液分画法（SSF 法）に準じて分画した後、原料におけると同様の重量平均分子量を有する画分を採取し、常法にしたがって濃縮し、析出させ、濾過し、洗浄し、粉末化したところ、重量平均分子量が 50,000 ダルトン（重量平均分子量 / 数平均分子量の比が 1.3）であり、アセチル基による平均置換度が 2.9 であるセルロースのエステル誘導体の粉末 10 g が得られた。

10

【 0 0 2 4 】

斯くして得られたエステル誘導体の一部をとり、常法にしたがって溶解度を測定したところ、20℃ の DMSO においては 10 mg / ml を越える溶解度を示し、生理食塩水には実質的に不溶であった。比較のため、重量平均分子量及び重量平均分子量 / 数平均分子量の比がそれぞれ 50,000 ダルトン及び 2.3 であって、アセチル基による平均置換度が 1.75 であるセルロースのエステル誘導体につき、同様に試験したところ、生理食塩水には実質的に不溶であったものの、本例のものと比較して、DMSO における 20℃ の溶解度が有意に低かった。なお、上記した調製過程において、分画前のエステル誘導体の一部をとり、同様に試験したところ、分画して得られたものと比較すると、DMSO における溶解性が有意に低く、溶解作業にやや手間取った。

20

【 0 0 2 5 】

DMSO などの親水性有機溶剤における溶解度が大きく、取扱い易く、品質の安定した本例のエステル誘導体は、動静脈瘤などを塞栓するための塞栓材料として極めて有利に用いることができる。

【 0 0 2 6 】

【実施例 2】

塞栓材料

同じ特許出願人による特開昭 57 - 141401 号公報に記載された方法により調製した重量平均分子量が 85,000 ダルトンであるプルラン 5 g（重量平均分子量 / 数平均分子量の比が 1.5）を反応容器にとり、無水酢酸 13 g 及びピリジン 30 g をそれぞれ加え、100℃ で 2 時間反応させた後、常法にしたがって反応混合物を析出させ、濾過し、洗浄し、粉末化したところ、原料におけると同様の重量平均分子量と分子量比を有する、アセチル基による平均置換度が 2.7 であるプルランのエステル誘導体の粉末が 4 g 得られた。

30

【 0 0 2 7 】

斯くして得られたエステル誘導体の一部をとり、常法にしたがって溶解度を測定したところ、20℃ の DMSO においては 10 mg / ml を越える溶解度を示し、生理食塩水には実質的に不溶であった。比較のため、重量平均分子量及び重量平均分子量 / 数平均分子量の比がそれぞれ 85,000 ダルトン及び 2.1 であって、アセチル基による平均置換度が 0.95 であるプルランのエステル誘導体につき、同様に試験したところ、本例のものと違って、生理食塩水に実質的に溶解し、また、DMSO における 20℃ の溶解度も有意に低かった。

40

【 0 0 2 8 】

DMSO などの親水性有機溶剤における溶解度が大きく、取扱い易く、品質の安定した本例のエステル誘導体は、動静脈瘤などを塞栓するための塞栓材料として極めて有利に用いることができる。

50

【 0 0 2 9 】

【実施例 3】

塞栓剤

ガラス容器に D M S O を適量とり、実施例 1 又は実施例 2 のいずれかの方法により調製したエステル誘導体 1 2 . 5 g を加え、加熱しながら、エステル誘導体が完全に溶解するまで攪拌した後、全液量が 1 5 0 m l になるまで D M S O を加えた。その後、濾過膜と吸上針とを取り付けたガラス製注射筒を用い、加熱しながら溶液を 5 m l 容褐色アンプルに 3 m l ずつ分注し、1 1 5 ℃で 3 0 分間蒸気滅菌した後、アンプルを封止することによって 2 種類の塞栓剤を調製した。

【 0 0 3 0 】

本例の塞栓剤をそれぞれ 1 本開封し、内容物を注射筒に吸入し、3 7 ℃に保温した生理食塩水へ適々加えたところ、いずれも、直ちに球状に析出・固化するのが観察された。比較のため、重量平均分子量及び重量平均分子量 / 数平均分子量の比がそれぞれ 5 0 , 0 0 0 ダルトン及び 2 . 3 であって、アセチル基による平均置換度が 1 . 7 5 であるセルロースのエステル誘導体 (対照 1) と、重量平均分子量及び重量平均分子量 / 数平均分子量の比がそれぞれ 5 , 0 0 0 ダルトン及び 1 . 3 であって、アセチル基による平均置換度が 2 . 9 であるセルロースのエステル誘導体 (対照 2) につき、D M S O における溶解度が小さいものについては、濃度を適宜下げた以外は上記と同様にして調製した 2 種類の対照につき、それぞれ、上記と同様にして生理食塩水へ滴下したときの挙動を観察した。その結果、対照 1 は、本例の塞栓剤とほぼ同様に析出・固化したものの、D M S O における溶解度が低いために、塞栓剤を調製する作業に手間取った。また、対照 2 は、D M S O において本例の塞栓剤と同様の溶解度を示したものの、生理食塩水における析出・固化速度は有意に小さかった。なお、実施例 1 において調製した未分画のエステル誘導体につき、生理食塩水へ滴下したときの挙動を同様に観察したところ、分画して得られたものと比較すると、析出開始から固化完了までの時間が有意に長かった。

【 0 0 3 1 】

動静脈瘤の塞栓能に優れ、適度の流動性と粘性を有し、取扱い易い本品は、単独又は動静脈瘤塞栓用コイルと併用することによって、動静脈瘤を塞栓するための塞栓剤として極めて有利に用いることができる。本品は、必要に応じて、塞栓対象に応じた適宜の血管造影剤を適量配合して用いる。

【 0 0 3 2 】

【実施例 4】

臨床例

食事中に突然頭痛を訴え、その後、意識が混濁して入院した 3 5 歳の男性患者の頭部をコンピュータ断層撮影及び脳血管撮影したところ、椎骨動脈先端部の動脈瘤 (1 2 m m × 1 2 m m) が破裂したことによるクモ膜下出血であると診断された。治療方法として直達手術を検討したところ、穿通枝が確認できなかったことから、直達手術に代えて、プラチナ製動静脈瘤塞栓用コイルによる塞栓術を 2 回に亘って実施したところ、動脈瘤をほぼ完全に塞栓することができた。

【 0 0 3 3 】

半年後、患者の頭蓋内動脈を X 線透視したところ、プラチナコイルにより塞栓した動脈瘤腔内に間隙が生じ、血流が再開通していることが判明した。そこで、実施例 2 の方法により調製したセルロースのエステル誘導体を含んでなる塞栓剤を用い、既述の方法に準じて塞栓術を実施したところ、動脈瘤を間隙から柄部にいたるまできれいに塞栓することができた。さらに 2 箇月後、頭蓋内動脈を再度 X 線透視したところ、塞栓した動静脈瘤に全く変化が認められなかった。術後、患者においては神経学的な著変や運動障害は全く認められず、元の職場に復帰した。

【 0 0 3 4 】

以上の結果は、多糖類のエステル誘導体が動静脈瘤の塞栓に極めて有効であることと、この発明による塞栓剤と動静脈瘤塞栓用コイルとを併用することにより、動静脈瘤をより効

10

20

30

40

50

果的に塞栓できることを物語っている。現在、血管内手術により動静脈瘤を塞栓する手段として最も普及しているのは、プラチナなどの金属による動静脈瘤塞栓用コイルである。しかしながら、斯かるコイルによるときには、本例の症例に見られるように、動静脈瘤腔内へ充填した後、動静脈瘤腔内の形状が変化するかコイル自体が収縮するなどして動静脈瘤腔内に間隙が生じ、血流が再開通することがある。動静脈瘤塞栓用コイルとこの発明による塞栓剤を逐次又は同時に適用するときには、コイルが「フレーム」になり、その内部及び周囲に多糖類のエステル誘導体が析出・固化して、いずれか一方のみでは容易に達成できない、動静脈瘤内腔の形状に応じた強固な固状物を形成することとなり、その結果として、術後、動静脈瘤腔内に間隙が生じ難く、血流が再開通して動静脈瘤が破裂する危険性を著しく小さくすることができる。

10

【 0 0 3 5 】

【発明の効果】

以上説明したとおり、この発明は、特定の重量平均分子量及び平均置換度を有する多糖類のエステル誘導体が取扱い易く、品質の安定した塞栓材料として有用であるという独自の発見に基づくものである。斯かるエステル誘導体を含んでなるこの発明による動静脈瘤の塞栓剤は、単独又は動静脈瘤塞栓用コイルと組合せて直達手術困難な部位に発生した動静脈瘤、直達手術が失敗した動静脈瘤、大きさ、部位、神経症状などから手術による危険性が大きい動静脈瘤、さらには、全身麻酔に耐えられない患者における動静脈瘤へ適用することによって、クモ膜下出血や、動静脈瘤一般の破裂に伴う出血、血圧低下、血栓、炎症の治療・予防に著効を発揮する。さらに、この発明による塞栓剤は、斯かる医療用途に加えて、比較的微小な部位の塞栓を必要とする、例えば、医療分野における止血剤、血流遮断剤、さらには、衣料、製紙、化学の分野における布地、紙、膜、フィルム、シートの補強剤や目止め剤などとして多種多様の用途を有する。

20

【 0 0 3 6 】

斯くも顕著な作用効果を奏するこの発明は、斯界に貢献すること誠に多大な、意義のある発明であると言える。

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/00-33/44

CAPLus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)