

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4723584号
(P4723584)

(45) 発行日 平成23年7月13日 (2011. 7. 13)

(24) 登録日 平成23年4月15日 (2011. 4. 15)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 17/12 (2006. 01)

A 6 1 B 17/12

A 6 1 F 2/84 (2006. 01)

A 6 1 M 29/00

A 6 1 L 31/00 (2006. 01)

A 6 1 L 31/00

Z

請求項の数 36 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2007-527550 (P2007-527550)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月23日 (2005. 5. 23)
 (65) 公表番号 特表2008-500148 (P2008-500148A)
 (43) 公表日 平成20年1月10日 (2008. 1. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/018087
 (87) 国際公開番号 W02005/113035
 (87) 国際公開日 平成17年12月1日 (2005. 12. 1)
 審査請求日 平成20年5月14日 (2008. 5. 14)
 (31) 優先権主張番号 60/573, 710
 (32) 優先日 平成16年5月21日 (2004. 5. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508150315
 マイクロ セラピューティクス, インコ
 ーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 926
 18, アーバイン, トレド ウェイ
 9775
 (74) 代理人 100076428
 弁理士 大塚 康德
 (74) 代理人 100112508
 弁理士 高柳 司郎
 (74) 代理人 100115071
 弁理士 大塚 康弘
 (74) 代理人 100116894
 弁理士 木村 秀二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物学的、生物分解性若しくは合成重合体又は繊維が巻き付けられた体腔を閉塞するための金属製コイル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 腔 (lumen) 並びに第 1 及び第 2 の端部を備え、患者の血管ネットワーク中の使用部位に挿入される大きさのコイルと、

b) 前記コイルの前記第 1 の端部に固定して取り付けられる第 1 の端部と前記コイルの前記第 2 の端部に固定して取り付けられる第 2 の端部とを有する非伸縮性部材と、

c) その各々が前記非伸縮性部材の回りに少なくとも 2 回巻かれた (wrapped) 複数の繊維と、

を備える、患者の血流を閉塞するための血管閉塞装置。

【請求項 2】

前記非伸縮性部材は、前記コイルの前記腔 (lumen) を軸方向に横切ることの特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 3】

前記非伸縮性部材は、金属ワイヤで構成されることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 4】

前記金属ワイヤは、白金、パラジウム、ロジウム、レニウム、イリジウム、金、銀、タングステン、タンタル、又は、これら金属のうちの 2 つ以上の合金、又は、超弾性金属から選択される金属から構成されることを特徴とする請求項 3 記載の装置。

【請求項 5】

前記非伸縮性部材は重合体から構成されることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 6】

前記重合体は、非生物分解性重合体及び生物分解性重合体のうちの一つであることを特徴とする請求項 5 記載の装置。

【請求項 7】

前記非伸縮性部材は、生物活性コーティングをさらに備えることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 8】

前記生物活性コーティングは、成長因子、遺伝子、オリゴヌクレオチド、ペプチド、海洋生物由来高分子 (marine biopolymer)、モノ - サッカライド、ジ - サッカライド、ポリ - サッカライド、コラーゲン及びこれらの組み合わせから選択されることを特徴とする請求項 7 記載の装置。

10

【請求項 9】

前記生物活性コーティングは重合体を備えることを特徴とする請求項 7 記載の装置。

【請求項 10】

前記コイルは金属ワイヤで構成されることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 11】

前記金属ワイヤは、白金、パラジウム、ロジウム、レニウム、イリジウム、金、銀、タングステン、タンタル、又は、これら金属のうちの 2 つ以上の合金、又は、超弾性金属から選択される金属から構成されることを特徴とする請求項 10 記載の装置。

20

【請求項 12】

前記コイルは、それ自体巻かれて (wound) 二次的な形状となっている一次螺旋から構成されることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 13】

前記二次的な形状は螺旋であることを特徴とする請求項 12 記載の装置。

【請求項 14】

前記繊維は、生物活性材料及び生物不活性材料のうちの一つであることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 15】

前記繊維は、グリコール酸と乳酸との共重合体から構成されることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

30

【請求項 16】

前記繊維は、生物活性コーティングをさらに備えることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 17】

前記生物活性コーティングは、潤滑性の親水性コーティング及び疎水性コーティングのうちの一つであることを特徴とする請求項 16 記載の装置。

【請求項 18】

前記生物活性コーティングは共重合体を備えることを特徴とする請求項 16 記載の装置。

【請求項 19】

前記共重合体は乳酸とグリコール酸とから構成されることを特徴とする請求項 18 記載の装置。

40

【請求項 20】

前記繊維は、非生物分解性重合体から構成されることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 21】

前記非生物分解性重合体は、ポリエチレン、ポリアクリル酸 (polyacrylic)、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリウレタン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、酢酸セルロース、ポリスチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエステル、絹、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート又は綿から選択さ

50

れることを特徴とする請求項 20 記載の装置。

【請求項 22】

前記繊維は、生物分解性重合体から構成されることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 23】

前記生物分解性重合体は、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシブチレートバレレート (Polyhydroxybutyrate valerate)、ポリオルトエステル (Polyorthoester)、ポリ乳酸、ポリ-p-ジオキサノン (poly(p-dioxanone))、ポリバレトラクトン (Poly(valeto lactone))、ポリタルトロン酸、ポリ- -マロン酸、ポリプロピレンフマレート、チロシンを基にしたポリカーボネート (tyrosine based polycarbonate)、及び、ポリエチレンオキサイドとポリブチレンテレフタレートとの共重合体から選択されることを特徴とする請求項 22 記載の装置。

10

【請求項 24】

グリコール酸の乳酸に対する比は、99 : 1、1 : 99、95 : 5、5 : 95、50 : 50、90 : 10 及び 10 : 90 のうちの一つに選択されることを特徴とする請求項 19 記載の装置。

【請求項 25】

前記コーティング材料は、成長因子、遺伝子、オリゴヌクレオチド、ペプチド、海洋生物由来高分子 (marine biopolymer)、モノ-サッカライド、ジ-サッカライド、ポリ-サッカライド、コラーゲン及びこれらの組み合わせから選択されることを特徴とする請求項 16 記載の装置。

20

【請求項 26】

前記生物活性コーティングは、前記コイル及び前記非伸縮性部材に適用されることを特徴とする請求項 16 記載の装置。

【請求項 27】

前記生物活性コーティングは前記繊維に単一層として適用されることを特徴とする請求項 16 記載の装置。

【請求項 28】

前記生物活性コーティングは、前記コイル及び前記非伸縮性部材に単一層として適用されることを特徴とする請求項 26 記載の装置。

【請求項 29】

前記生物活性コーティングは、前記繊維全体にわたって分散されていることを特徴とする請求項 16 記載の装置。

30

【請求項 30】

前記生物活性コーティングは、細胞接着を促進し、血栓形成を促進するものであることを特徴とする請求項 16 記載の装置。

【請求項 31】

前記生物活性コーティング材料は、コラーゲン、フィブリノーゲン、ビトロネクチン、血管内皮増殖因子、及び、アルギニン-グリシン-アスパラギン酸 (RGD) 配列を備えるペプチドから選択されることを特徴とする請求項 16 記載の装置。

【請求項 32】

前記繊維のそれぞれは第 1 及び第 2 の端部を備え、前記第 1 及び第 2 の繊維端部のそれぞれは前記コイルから自由に延びていることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

40

【請求項 33】

a) 腔 (lumen)、第 1 及び第 2 の端部、並びに、張力がかかっていないもとで隣接するワインディング (winding) 間で繊維を掴む間隔を備える螺旋状に巻かれたワイヤ芯を得る工程と、

b) 前記ワイヤ芯を延伸された状態まで延伸する工程と、

c) 前記螺旋状に巻かれたワイヤの前記腔 (lumen) の中へ非伸縮性部材を挿入し、前記非伸縮性部材の第 1 の端部を前記螺旋状に巻かれたワイヤの少なくとも一つの端部に固定して取り付ける工程と、

50

d) 前記非伸縮性部材の回りに複数の繊維を少なくとも2回巻く(wrap)工程と、
e) 前記コイルを緩和し、それにより前記コイルの前記隣接するワインディング(winding)に前記繊維を掴まえさせる工程と、
を備える、血管閉塞装置を製造する方法。

【請求項34】

前記非伸縮性部材の第2の端部を前記螺旋状に巻かれたワイヤの第2の端部に固定して取り付け工程をさらに備えることを特徴とする請求項33記載の方法。

【請求項35】

前記巻く工程は前記コイルの複数のワインディング(winding)を通して行われることを特徴とする請求項33記載の方法。

10

【請求項36】

前記繊維のそれぞれは第1及び第2の端部を備え、

前記方法は、前記繊維のそれぞれの前記第1及び第2の端部を前記コイルから自由に延ばすよう構成する工程をさらに備えることを特徴とする請求項33記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は血管の所望の場所、特に動脈瘤に塞栓を形成させる血管閉塞(vaso-occlusion)装置に関する。この装置は螺旋状のワイヤコイルであって、生物活性材料の放出、装置と患者の血流の塞栓性相互作用等の望ましい生物的活動を促進するため繊維材料を付着させ、表面領域を増加させた装置である。本装置のコイルは生物活性材料を含む少なくとも一層のコーティングで包まれ得る。

20

【背景技術】

【0002】

脳動脈瘤の治療として使われている分離式コイル閉塞、液状塞栓、パーティクル塞栓、風船塞栓等は再発の可能性が高い治療法である。動脈瘤と動脈の境界での不十分な治癒は、未知の物理的、生物的要因により動脈瘤を膨張させ続ける原因となる。それは動脈瘤の再発であり、動脈閉塞処置後に起こる。

【0003】

一つの治療法として、動脈瘤の容量の20乃至30%までをPt/Irコイルで埋めつくし、その動脈瘤に入り込む血流を減少させる技術がある。容量で70~80%となる動脈瘤の血液は停滞し、血餅を形成する。好ましくは、体内の傷で起こるのと同様の一連の過程である(1)止血、(2)炎症、(3)組織形成、(4)改造(remodeling)を経て、血餅は形成される。こういう方法で治療された動脈瘤は動脈の血流から隔離される。反面、まだ原因は不明であるが血餅が構成されないこともあり、その場合はコイルが圧縮し、新たに血液が流れ込み、動脈瘤が膨張する。したがって動脈瘤は再発生し、出血による卒中につながる可能性がある。

30

【0004】

組織工学の発展と共に、患者一人一人の(動脈瘤の空間にできた)塞栓に対する反応に依存する治療法より、動脈瘤と動脈の境界の治療を直接に調節、促進させようとする装置が作られてきた。電解的に分離されるPt/Irコイルのような塞栓装置は、水性溶液で膨れる物質、又は軽い炎症を引き起すような物質でコーティングされている。

40

【0005】

一つの装置の形として分離式Pt/Irコイルにポリアクリルアミドハイドロゲルを取り付けたものがある。血液に投入されると、ハイドロゲルは膨れ上がり、コイルのみの装置と比べ、より大きい空間を埋め尽くすことができる。よってより高いパッキング密度(~40乃至50%)が可能になる。

【0006】

他のコイルは、生物活性コーティング素材として動脈瘤で軽い炎症を引き起こし、上記の治癒過程による塞栓構成を誘発する生物分解性重合体PGLA(ポリグリコール酸/乳酸-

50

生物分解性縫合の原料と同じもの)を使用している。

【0007】

上記二つの方法は、サイズの小ささと、0.015"以内という最小IDのマイクロカテーテルを通してコイルを配置する必要性という共通の問題を抱えている。コイルは最低限0.09cmの表面領域(1cm長さを超える0.01"のOD)を持つことができる。コイルをハイドロゲル又は生物活性材料でコーティング後、ODが0.015"のカテーテルを自由に通らせるようにするには、コーティングの上限が限られてしまう。一般的には、コーティングの限度はコイルの表面とカテーテルの大きさで決まる。コーティング済みコイルの有効性に関しては、非常に少ないデータしか存在しない。しかし、医師たちのフィードバックはコーティングされていないコイルと結果の差がないことを示している。

10

【0008】

螺旋状のコイルは塞栓装置に広く採用される形のひとつである。Hans Henkes, et al, NEUROSURGERY 54, No. 2, 268 (2004)は、螺旋状のコイルに関わる1800の手術の結果を記述し、このような装置は脳動脈瘤の閉塞に安全で有効的であると結論付けている。

【0009】

今までいくつかの螺旋状の変形が提案されている。例えば、CheeとNatrientとに付与された米国特許5,226,911号明細書は、螺旋状のコイルに5~100種の生物学的に適性のある重合体繊維を巻き付けることを記載している。繊維の素材としてはダクロン、ポリグリコール酸、フルオロ重合体、ナイロン、絹などが提案されている。PhelpsとVanとに付与された米国特許5,382,259号明細書は、螺旋状コイルとしてふさ毛(tassels)の付いた又は付かないチューブ状の繊維を編んだ又は織ったカバリングを記載している。MiriganとVanとに付与された米国特許5,549,624号明細書は装置の血栓形成性を向上させるものとして繊維ループを加えた螺旋状コイル装置を記載している。Snyderに付与された米国特許5,658,308号明細書は芯の中心軸を通る繊維の糸を1~数百本とその螺旋状のコイルに任意的に付着されるフィラメントとを備えた螺旋状の金属装置を記載している。これらのフィラメントは生物活性的なものとそうではないものとがあり、コイルが配置された場所の閉栓を促進させると記述されている。VillarとAganonとに付与された米国特許5,935,145号明細書は、二つの異なる材料でできた繊維部材を付着させている螺旋状のコイルを記載している。一つの材料は、望ましくは、生物分解可能である。他の材料は、望ましくは生物分解されない。Elderらに付与された米国特許6,299,627号明細書は内部のコーティング、そして内部のコーティングの溶解性を左右する外部コーティングの二層で包まれたコイル又はブレード(braid)を備えた装置を記載している。

20

30

【0010】

これらの技術から見ると、螺旋状のコイル挿入物は魅力的な血管閉塞機器であるが、処置部位にける装置の配達及び配置、また、達成される閉栓の程度、率に関しては、最適のパフォーマンスを達成するには装置のパフォーマンスを改善する余地が残されている。

【特許文献1】米国特許5,226,911号明細書

【特許文献2】米国特許5,382,259号明細書

【特許文献3】米国特許5,549,624号明細書

【特許文献4】米国特許5,658,308号明細書

40

【特許文献5】米国特許5,935,145号明細書

【特許文献6】米国特許6,299,627号明細書

【非特許文献1】Hans Henkes, et al, NEUROSURGERY 54, No. 2, 268 (2004)

【発明の開示】

【0011】

我々は、生物的、生物的分解性、又は合成重合体繊維を巻きつけた金属コイル等のコイルから構成される閉栓装置を改善させる方法を発見した。

【0012】

有効な表面領域を増大させ、生物的、生物的分解性又は合成薬剤が体内にできた空間を閉塞し、治癒反応を指令し、引き起すように提供され得る閉栓装置が求められている。

50

【 0 0 1 3 】

我々は閉栓コイル装置に繊維を加えることによって表面領域を増加することを探求した。組織と動脈瘤との間の表面領域との間で初期の血液が接する表面領域を増加させることにより、生物活性薬剤（生物的、生物分解性、又は合成薬剤）が従来よりも、高濃度又は大量に使用できる。また、同じ濃度、量であってもより大きい接触表面領域に広げられる。

【 0 0 1 4 】

特に我々は、繊維をコイルに巻きつける形で、大きなしかし制御された追加の表面領域を螺旋コイル装置に提供することで改善された装置を提供できることを見出した。巻き付けられた繊維によって増加した表面領域の量は、少なくとも金属コイルそれ自体によって提供される表面領域の表面積の少なくとも1割以上で、金属コイルそれ自体によって提供される表面領域の10倍以上にまで及ぶ。

【 0 0 1 5 】

したがって、本発明は、（a）血流を閉栓させる為に患者の血管に挿入され、複数の螺旋と第1の表面領域を有する0.025mm以上である金属ワイヤの螺旋状のコイルと、（b）螺旋状のコイルに絡み、コイルから外側に向いて伸び、外表面が生物活性物質で作られ、第1の表面領域の少なくとも1割となる第2の表面領域を有する複数の繊維要素から構成される閉栓装置を提供する。

【 0 0 1 6 】

一つの実施形態では、繊維要素の大半はそれぞれ螺旋コイルに一巻きで巻き付けられている。他の実施形態では、繊維要素の大半はそれぞれ螺旋コイルに2以上の巻で巻き付けられている。

【 0 0 1 7 】

繊維要素は生物活性材料又は生物不活性材料のどちらからでも作ることができる。繊維要素は、使用時において安定でありうるし、適用時において生物学的に分解を行いうる。繊維要素は生物不活性材料の芯又は生物活性材料の芯上に生物活性材料のコーティングを含み得る。コーティングは少なくとも部分的に生物不活性材料を含み得る。生物活性材料は天然材料又は合成材料であり得る。合成材料は、それに限定されないが、分子等天然発生材料を加工したものを含む、人間の手によって作成されたいかなる材料を含みうる。

【 0 0 1 8 】

繊維を形成する、又は繊維をコーティングする材料の例としてはグリコール酸と乳酸との共重合体がある。

【 0 0 1 9 】

他の実施形態で、本発明はコーティング処理前後の繊維を螺旋コイルに巻き付けてこれらの装置を生産する方法と、閉塞が必要である部位に本発明の装置を設置して患者に体の部位を閉塞する治療方法とを提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 0 】

精細な説明は次のセクションに分けられる。

金属コイルと装置構成、非伸縮性部材、繊維材料、生物活性材料、適用

〔金属コイルと装置構成〕

本発明の閉栓装置は、望ましくは繊維が巻き付けられている金属コイル等のコイルで作られている。ある形態では、装置は螺旋の形をし、単純に一つの螺旋で形成されている。しかし他の形態では、図1に示されるように、コイルは、2次螺旋、又は、繊維が一次コイルを通して巻き付けられた他の2次形態に巻き付けられた螺旋に付着している1次螺旋コイルを有するコイルオンコイルである。図1で、装置10は直径Dsの大きい又は二次の螺旋と、直径Dpの小さい又は一次の螺旋とを持つ金属コイル12を示している。複数の繊維14、16、18は2-2'、3-3'、4-4'に示された構成で一次螺旋のコイルを通して巻き付けられており、図2、3、3A、4にそれぞれ拡大して示されている。これら4つの巻き付け構成は代表的な例に過ぎず、繊維とコイルとが適切に結合された均等な構成もまた本発明の範

10

20

30

40

50

囲に含まれる。

【0021】

コイル12を形成するワイヤは生物的に適合する金属、つまり、体内で使用されるときに接する組織や液体と有害な反応を起さない金属で形成され得る。その金属は、コイルの状態及び配置が放射線技術で検知できるように放射線不透過性であり得る。適合な金属は、貴金属の種の白金、パラジウム、ロジウム、レニウム等の白金系金属、イリジウム、金、銀、タングステン、タンタル等の貴金属、あるいはこれらの合金を含むが、これらに限定されない。他の有用な金属は、“Nitinol”等の超弾性金属を含みうる。これらの金属材料は米国特許 3,174,851号明細書及び米国特許3,753,700号明細書に記載されており、モラ比で0.4~0.5のニッケルと0.5~0.6のチタンを有するニッケル - チタン合金、モル比0.35~0.4のアルミニウムを有するアルミニウム - ニッケル合金等を含む。主に白金でできている白金 - イリジウム、白金 - タングステン合金が最も望ましい金属である。

10

【0022】

金属成分はワイヤで形成され得る。ある形態では、ワイヤは一般的に約0.025~約0.09mm、約0.03~約0.08mm又は約0.04~約0.06mmの直径を有する。ある特定の形態では、ワイヤは約0.05mmの直径を有する。ある形態では、ワイヤは単純一次螺旋等の一次形態のみから構成され得る。いくつかの形態では、ワイヤ要素は螺旋状コイルの一次形態と二次形態とを持ち得る。二次形態は複雑な三次元形態をとり得る。他の形態では、ワイヤはコイルのコイル又は二重螺旋をとり得る。ワイヤがコイルのコイルである場合、外部螺旋の外径又は二次直径は、ある形態では約1~約25mmであり、他の形態では約2~20mmであり得る。一次螺旋（内部螺旋）は、一般的に約0.1~約0.8mm、約0.15~約0.6mm又は約0.2~約0.4mmの外径をとり得る。特定の形態では、2.8mmの一次直径を有し、対応する大きさのカテーテルを通るコイルを提供する。また別の形態では、約0.24mmの一次直径を有し、対応する大きさのカテーテルを通るコイルが提供される。

20

【0023】

二次螺旋は、ある形態では1cm当たり約0.5~約20巻き、他の形態では約1~約10巻きを有し得る。内部又は一次コイルは、ある形態では1mm当たり約2~約50巻き、他の形態では約5~約40巻きを有し得る。一次コイルの巻きの数は繊維を付着させない状態の一次コイルに対する数値である。繊維が付着すると、一次螺旋コイルを通して巻き付けられるので、通常ある程度一次螺旋を拡大させる。したがって、図1~4で、一次螺旋コイルは、隣接したコイルの間に隙間があるよう、ピッチを置いた状態を表している。例えば図2及び3に示されるように、このコイル間の余分な隙間は二次螺旋全長の約60%を占める。この構成で既に様々な状況に対応できるが、コイル間の隙間がまったくなく、あるいは小さくなっており、繊維をその隙間に入れるとコイルに挟まれ、またコイルを変形させ、その圧力で繊維を固定するような構成も望ましい。後者の状況は、一次コイルの“繊維グリップ（fiber gripping）”構成と呼ばれる。したがって、ある形態で隣接する一次コイル巻き間の余分な隙間は伸びていない一次コイル全長の約0~約80%であり得る。“繊維グリップ”構成は隣接コイル間の余分な隙間が全長の約0~約25%であるときに達成され得る。

30

【0024】

本発明の装置の伸びていない状態での軸方向全長は、ある形態では約5~約400mmであり、他の形態では約10~約300mmである。この長さは特定の使用形態によって選択され。ある形態では400mmを超え得る。

40

【0025】

図1~7から分かるように本発明の装置に使用できる繊維の構成は様々である。繊維を作る材料は繊維材料の項で説明される。繊維の構成は以下に定められる。

【0026】

ある形態では、本発明の装置の部分を構成する繊維は、一次螺旋コイルを通して巻き付けられる。他の形態では、本発明の装置の部分を構成する繊維は、コイル中央の内腔内に配置される非伸縮性部材に少なくとも二回巻かれ、通常コイル両端で付着させている。ある形態では、繊維で結び目を形成する等の形でコイル又は非伸縮性部材に結び付けられ得

50

る。繊維はコイル又は非伸縮性部材、またはその双方に結ばれ、巻きつけられ得る。他の形態では、繊維は結ばれないが、コイル又は非伸縮性部材、またはその双方に巻きつけられたり巻かれたりする。繊維は柔軟なものであり、マイクロカテーテルを通してコイルを送れるように短い長さに切られ得る。

【 0 0 2 7 】

図2に示されるように、ある適切なレース構成は、繊維14は一次螺旋の単一コイル20に巻きついた繊維を含み、単繊維14の両端はコイル12から外側に向いて同じ方向に伸びるように構成され得る。この構成は14c - 14c'のような一本の繊維又は複数の繊維14e-14e'で発生しうる。繊維はモノフィラメント又は糸で構成され得る。繊維は一本の繊維又は連関した繊維の束で構成されうる。繊維の束は2本から50本以上の繊維から成り得る。これらの図にある繊維はどれも比率的に描かれていない。ある形態では、繊維は二次コイルから少なくとも約0.05mm、約0.05mmから約5mm、又は約0.5mmから約4mm延び得る。あとで明らかになるが、繊維の長さは図1に示されるDsに比べ相対的に小さいが、Dpとは同等又はDpより大きい。繊維はある形態では約0.01~約0.60mm、又は約0.02~約0.05mmの直径を有し得る。糸の場合、糸の全体直径は通常この範囲内であり、糸を成す個別繊維はそれより小さい直径を持つ。

10

【 0 0 2 8 】

前に述べたように、繊維又は繊維束の直径が一次螺旋巻き間の隙間を超え、隙間が繊維グリップ距離となるとしばしば有益である。

【 0 0 2 9 】

20

図3に示されるように、本発明の一形態では、繊維16が一次コイル12の反対側から延びるような繊維16の巻き付け構成を述べている。この形態では、単一繊維16A~16A'は螺旋12のコイルの1巻き22を通りコイルに付着できる。同様に、繊維の束16B~16B'はコイルの1巻き22'を通りコイルに付着できる。この構成では一次コイルの隣接する巻き間の隙間を繊維グリップ距離であるようにすると有益である。この形態の繊維は図2に示されている繊維の例と同様な大きさであり得る。

【 0 0 3 0 】

図3Aに示されるように、図3の繊維付着法の変形が提案されている。したがって、繊維の束16c~16c'、あるいは個別繊維16d~16d'は一次螺旋の一对の隣接するコイル24、24'を通して付着し得る。この構成は隣接するコイル間に繊維を固定する隙間を有効的に提供し得る。

30

【 0 0 3 1 】

図4と5に示されるように、コイルの一次螺旋を通して付着された繊維はコイルへの固定を強化し、使用中にコイルから外れることを防ぐため、"S"文字のようにコイルに絡み得る。図4では、まず繊維束28がコイル12のワインディング32と34を通り、適切な長さの尾30を残す。次に、繊維束28は複数のワインディング36をわたってループ38を形成する。ワインディングは少なくとも一個から多くは10~12個の巻きからなる。ある形態では、ワインディングの数は実質上12個を超え得る。従って、本発明のある形態によると、図4の38のように、少なくともコイルの1巻きをわたる繊維のループが得られる。繊維は、それからワインディング40と42を通してコイル12の反対側に出、対向ループ46を形成し得る。ループ46はループ38と同様な長さを持ち得る。次に、繊維はワインディング48と50を通して28'で終わり、尾28と同等の尾52を形成して28'で終わる。

40

【 0 0 3 2 】

図5では、複数の繊維の束が二つのループを形成する"S"文字構成28、28Aから28'、28A'が示されている。これらの複数のループは図5に示されているように、隣接した複数のワインディングを通して平行に配列され得るが、必要であればそれぞれ異なり、ランダムであり得る。

【 0 0 3 3 】

[非伸縮性部材]

本発明の装置は非伸縮性部材を含み得る。非伸縮性部材は装置の除去、再設置等の過程

50

での移動、変形を防ぎ得る。非伸縮性部材は少なくとも装置の一端に固定的に付着され得る。ある形態では、非伸縮性部材は装置の両端に固定的に付着され、コイルの内部を通り得る。

【0034】

非伸縮性部材は様々な素材から作り得る。金属等、コイルを作るために適切な材料をすべて含む。非伸縮性部材は放射線不透過性素材で構成し得る。また重合体でも構成し得る。

【0035】

ある形態では、少なくとも1本の繊維が非伸縮性部材に少なくとも2回巻き付けられる。ある形態で、本発明は非伸縮性部材に少なくとも2回巻かれた少なくとも1つの束又は複数の束を提供する。非伸縮性部材に繊維を少なくとも2回巻くと少なくとも1つの繊維を装置に確保する手段が提供される。ある形態では繊維は装置に結び付けられず、それによって装置の展開を妨げ、装置を機械的に損傷する邪魔となり得る束を避けうる。

10

【0036】

[繊維材料]

ある形態では、繊維は重合体材料で構成し得る。重合体材料は体内移植に許可された、あるいは許可を取得し得る材料を含み得る。これらの素材はポリエチレン、ポリアクリル酸 (polyacrylics)、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ナイロン6.6等のナイロンのようなポリアミド、ポリウレタン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、酢酸セルロース、ポリスチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレンテレフタレート (Dacron) 等のポリエステル、絹、綿、などの非生物的分解性材料を含み得る。ある特定の形態では重合体要素用の非分解性材料としてポリエステル、ポリエーテル、ポリアミド、又はポリフルオロカーボンで構成し得る。

20

【0037】

重合体は生物分解性でもよい。代表的な生物分解性重合体は：ポリグリコール酸/ポリ乳酸 (PGLA)、ポリカプロラクトン (PCL)、ポリヒドロキシブチレートバレレート (Polyhydroxybutyrate valerate : PHBV)、ポリオルトエステル (Polyorthoester : POE)、ポリエチレンオキサイド/ポリブチレンテレフタレート (PEO/PBTP)、ポリ乳酸 (PLA)、ポリグリコール酸、ポリ(p-ジオキサノン)、ポリバレロラクトン (Poly (valerolactone))、ポリタルトロン酸、ポリマロン酸、ポリプロピレンフマレート、ポリ無水物及びチロシンを基にしたポリカーボネート等が含まれ得る。

30

【0038】

前述の材料の立体異性体に限らず、ほかの同等の材料も使用し得る。ある形態では生物的分解性重合体は乳酸とグリコール酸の共重合体であり得る。その共重合体は乳酸とグリコール酸を90:10の比率で構成され得る。ある形態では、グリコール酸と乳酸の比率は99:1、90:10、95:5、50:50、10:90、5:95、1:99のいずれかが選択される。また別の形態では繊維はナイロン6.6で構成され得る。

【0039】

ポリグリコリドとポリL-ラクチドを基本材料にすると、その二つのモノマーを共重合させ、ホモ重合体の特性の範囲を拡大することができる。グリコリドとL-ラクチド、DL-ラクチドの共重合体は装置と薬物配達用に関連されている。これらの共重合体の成分比率と材料の機械的特性との間には直線的な関係がないことに注目したい。例えば、グリコリドとDL-ラクチドが50:50の比率で構成されている共重合体はいずれの同種重合体より速く分解される (Middleton and Tipton, 2000, Biomaterials, 21:2335を参考)。

40

【0040】

繊維は少なくとも一層の生物活性物質でコーティングされ得る (例えば、成長因子、遺伝子、コラーゲン、ペプチド、オリゴヌクレオチド、キトサンのような海洋生物由来高分子、ヒアルロン酸 (hyaluronic acid) 等のモノ-、ジ-、ポリサッカライド、又はこれらの組み合わせ)。ある形態では複層のコーティングが示されている。繊維は生物不活性材料、あるいは生物活性材料と不活性材料との組み合わせで一層、また複層のコーティング

50

をされ得る。

【0041】

[生物活性材料]

ある形態では、繊維はその中に生物活性材料を含み得る。別の形態では、生物活性材料はコイル、非伸縮性部材、繊維、又はこれらのさまざまな組み合わせを包むコーティングの中に含まれ得る。本発明のある形態では、生物活性材料のコーティングはコイルに一つの層として付けられ得て、生物活性材料を伴う又は伴わない繊維は除外することもできる。しかし、他の形態では生物活性材料は繊維の中に分散されているか、繊維の表面にコーティングされている。図6に示されるように、この構成は金属コイル又は繊維の芯30と生物活性材料からなる一層の外側コーティング32を含んでいる。

10

【0042】

生物活性材料、例えばコーティングはコラーゲン性の蛋白質等であり得る。コラーゲン性コーティングは天然物質と合成物質を含む様々なものから成り得る。ある特定の形態で生物活性材料は、追加の生物活性剤を伴った又は伴わない金属の双方に付く光重合性コラーゲンを備える。適切なコラーゲン性材料の例としては、天然コラーゲンのタイプIとIVの表面官能基 (surface functional group) を持つものを含む。

【0043】

重合体又はコーティングに含まれている生物活性材料又は生物活性剤は摩擦の減少、部分的又は血液を通じての治療の提供、血栓症、凝固、血小板活動の予防などを含む様々な機能を持ち得る。生物活性材料はヒアルロン酸 (hyaluronic acid) のような潤滑性の素材等を含む親水性のものであり得る。適切な親水性の化合物の例としてはポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリアクリルアミド等が含まれる。生物活性材料は疎水性でもよい。疎水性化合物はphosphotidyl choline、脂肪酸エステル等の膜脂質を含む。生物活性材料は水溶性の治療剤を含み得る。水溶性の治療剤としては組織プラスミノゲンアクチベーター(TPA)、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、ヒルジン、vEGFなどの成長因子を含む血栓溶解剤がある。生物活性材料は脂溶性ビタミンなどの脂溶性治療剤であり得る。

20

【0044】

生物活性材料又はそのコーティングは細胞接着を促進するものであり得る。また血栓形成を促進するものでもあり得る。細胞接着、血栓形成を促進する生物活性材料又はそのコーティングの一部の例としては、コラーゲン、フィブリノーゲン、ビトロネクチン、他の血漿タンパク質、血管内皮増殖因子(vEGF)等の成長因子を含む天然若しくは合成化合物、これらの合成ペプチド又はN,C末端の片方あるいは両方にRGD(アルギニン、グリシン、アスパラギン酸)が付いているペプチドとGRGDYのような他の細胞接着ペプチド、さらにオリゴヌクレオチド、天然若しくは合成リン脂質、コリンリン酸の機能性を持つ重合体等が含まれる。

30

【0045】

[適用]

本発明の装置は特定の場所に設置し得る。したがって、本発明の装置は様々な疾患に適応し得る。例えば、動脈瘤の治療には、複数の装置で動脈瘤を埋め尽くし得る。もしくは、ただ1個の装置も投入し得る。動脈瘤に装置が設置されてからまもなく、生物活性材料の影響で塞栓が任意的に形成し得る。

40

【0046】

特別に選ばれたカテーテルやガイドワイヤなどを用いて血管を通し、特定場所にたどり着き得る。まず、血管の入り口となる場所へ大きいカテーテルを挿入する。一般的には、鼠径部の大腿動脈を利用する。他の入り口としては、首周りの血管も使用されるが、これらの選択肢は専門医には一般的な常識である。大きなカテーテルが挿入されると、それから先導カテーテルを使って、入り口から治療部位までの安全な経路を提供する。例えば、人の脳に治療部位がある場合、大腿動脈の入り口から心臓と大動脈弓を通り、大動脈の上部から伸びる動脈の一つまで伸びるカテーテルが選ばれる。次にガイドワイヤと神経血管

50

性カテーテルが一つのユニットで先導カテーテルの中に挿入される。ガイドワイヤが先導カテーテルの末端に至ると、本発明の装置とともに蛍光透視を利用し、医師によってさらに伸ばされる。ガイドワイヤと神経血管性カテーテルの順に、導入カテーテルの末端から治療部位まで伸ばされる。これらが治療部位まで伸ばされ、このカテーテルの末端が適切に（動脈瘤の口に）位置されると、ガイドワイヤは取り除かれる。次に、神経血管性カテーテルの末端には外部に開口した管腔がある。その管腔を通して本発明の装置は治療部に詰め込まれ、脱離される。装置はサイズ、ボリューム又は形によって治療部位に固定され得る。

【 0 0 4 7 】

[例 1] 繊維の付加

A T - 1 0 のプラチナコイルが得られ、その端で平坦表面に固定された。コイルは直径 0.028mm の一次螺旋を有する。直径 0.099 ~ 0.029mm の複数の Vicryl 90/100PGLA の縫合 (suture) が得られた。これらの縫合は直径約 12 μ m の小さなマイクロ繊維 6 - 7 本の束から構成されている。同様のサイズの単一フィラメントも使用し得る。繊維は 2 cm 長さに切断され、図 2 ~ 5 に示される構造の T-10 コイルの巻きの間で物理的に巻き付けられる。この巻き付けは、1 cm 当り全体で約 10 ~ 20 本の繊維がコイルから外方に延びるまでなされる。繊維はコイルから延びる長さが 2 ~ 4 cm の長さになるよう刈り込まれる。

【 0 0 4 8 】

もし繊維が生物活性材料でコートされるか生物活性材料を含んでいれば、繊維によって提供される表面領域は配送及び活性が強化される。

【 0 0 4 9 】

[例 2] コーティング

- 1 . 氷コンテナに冷水を満たし、温度が 4 ~ 6 $^{\circ}$ C に到達するのに必要なだけ氷を追加する。
- 2 . コンテナ / バケットに 15 ml の遠心管ラックを浸漬する。
- 3 . (pH 7 . 4 \pm 2 のコラーゲン溶液で満たされた) 15 ml の遠心管を遠心ラックに配置する。
- 4 . プラチナコイルを孔の開いた遠心カップを通して溶液中に挿入する。
- 5 . コイルを溶液中に 20 分間放置する。
- 6 . コイル及び (コイルをコラーゲン溶液中に確保する) 管をコンテナ / バケットから除去する。
- 7 . コイルを 37 $^{\circ}$ C で 4 時間置く。
- 8 . コイルをコラーゲン溶液から取り出し、コイルを PBS 中で 3 回、蒸留水中で 3 回リンスする。
- 9 . コートされたコイルを 1 晩中乾燥させる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 5 0 】

【 図 1 】 図 1 はコイルに巻きつけられている繊維の 3 つの代表的な形態を示す閉栓コイルを非比率的に示す側面図である。図 1 には 3 つの領域が特定されている。領域 2-2' は繊維が一つのループのコイルの回りに巻き付けられた形態を示している。領域 3-3' は繊維が一つのループを通して巻き付けられた形態を示している。領域 4-4' は繊維が複数のループを通して巻き付けられた形態を示している。

【 図 2 】 図 2 は、繊維が一つのループのコイルの回りに巻き付けられた形態を示す図 1 の領域 2 - 2' の拡大図である。

【 図 3 】 図 3 は、繊維が一つのループを通して巻き付けられた形態を示す図 1 の領域 3 - 3' の拡大図である。

【 図 3 A 】 図 3 A は、繊維がコイルの一对のループを通して巻き付けられた形態を示す図 1 の領域 3 - 3' の拡大図である。

【 図 4 】 図 4 は、繊維がコイルの多数のループを通して「S」の形で巻き付けられた形態を示す図 1 の領域 4 - 4' の拡大図である。

【図 5】図5は、繊維が巻き付けられる方法が異なる図4に類似した拡大図である。この形態では二組みの繊維がコイルに互いに隣接して「S」の形で巻き付けられている。

【図 6】図6は、芯と外部コーティングとを有する本発明で有用な繊維又はコイルの非比率的な部分断面図である。

【図 7 A】図7Aは、本発明のひとつの実施例の例として、コイルに固定された非収縮性部材と各々が非収縮性部材に少なくとも2回巻き回された複数の繊維とを含む閉栓コイルを備える本発明の一形態の非比率的な側面図である。

【図 7 B】図7Bは、図7aに示される本発明の形態の非比率的な上面図である。

【図 1】

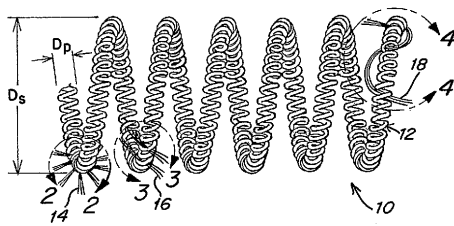


Fig. 1

【図 2】

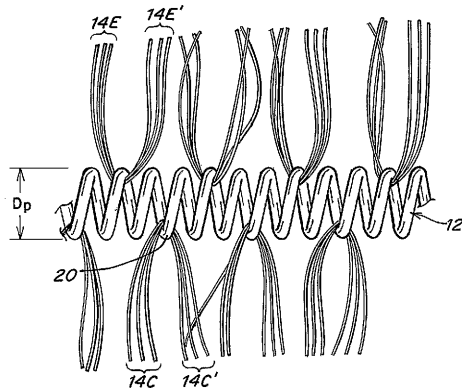


Fig. 2

【図 3】

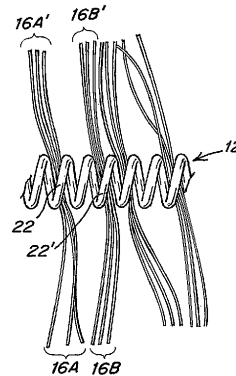


Fig. 3

【図 3 A】

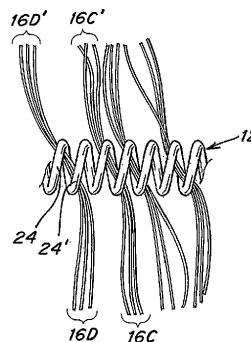


Fig. 3A

【図 4】

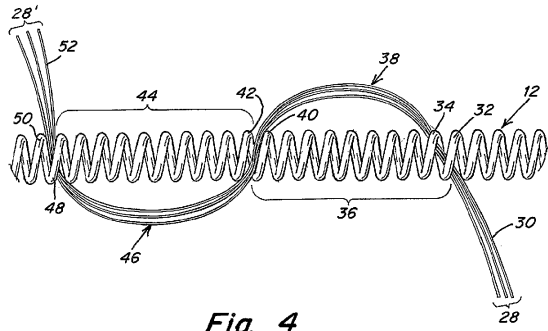


Fig. 4

【図 6】

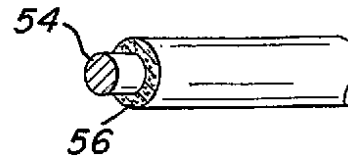


Fig. 6

【図 5】

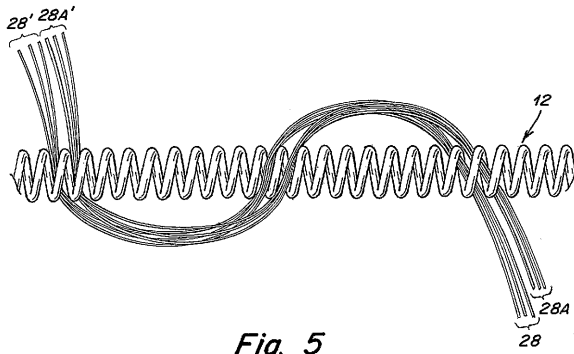
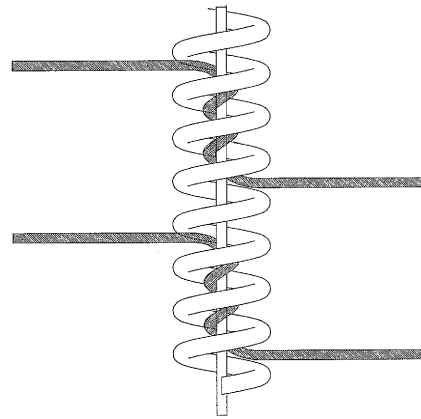


Fig. 5

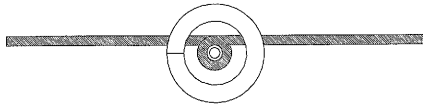
【図 7 A】

Figure 7a



【図 7 B】

Figure 7b



フロントページの続き

- (74)代理人 100130409
弁理士 下山 治
- (74)代理人 100146293
弁理士 西川 恵雄
- (72)発明者 パタスン, ウィリアム, アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 1 4, アーバイン, ウィンドジャマー 9 0
- (72)発明者 スリー, アール, エイチ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 7 7, ラグナ ニゲル, ホワイト セイル 7
- (72)発明者 ウィルダー, トム
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 0 2 6 6 0, ニューポート ビーチ, ポート シェフィ
ールド プレイス 1 8 4 1
- (72)発明者 マッカーシー, トーマス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州, サン クレメント, カレ グアダラハラ 2 8 5 0
- (72)発明者 ストラウス, ブライアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州, トラブコ キャニオン, ボーター ランク ロード 2
0 5 9 2
- (72)発明者 モンシュタット, ヘルマン
ドイツ国, ボーフム 1 1 7 9 7, ハールシュトラッセ 6 1
- (72)発明者 ヘンケス, ハンス
ドイツ国, ボーフム 4 4 7 9 7, イム マイラント 1 0

審査官 津田 真吾

- (56)参考文献 米国特許第 6 1 9 3 7 2 8 (U S , B 1)
特開 2 0 0 0 - 2 7 1 1 3 1 (J P , A)
米国特許第 5 6 5 8 3 0 8 (U S , A)
特開平 0 8 - 3 3 6 5 9 6 (J P , A)
特表平 0 8 - 5 0 8 9 2 7 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61B 17/12