

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4262891号  
(P4262891)

(45) 発行日 平成21年5月13日(2009.5.13)

(24) 登録日 平成21年2月20日(2009.2.20)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>A 6 1 M 25/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 M 25/00	4 1 0 F
<b>A 6 1 M 25/01</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 M 25/00	3 0 9 B
<b>A 6 1 B 17/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 B 17/00	3 2 0
		A 6 1 M 25/00	4 0 5 B

請求項の数 6 (全 20 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2000-564691 (P2000-564691)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成11年8月13日 (1999.8.13)</p> <p>(65) 公表番号 特表2002-522174 (P2002-522174A)</p> <p>(43) 公表日 平成14年7月23日 (2002.7.23)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/US1999/018521</p> <p>(87) 国際公開番号 W02000/009190</p> <p>(87) 国際公開日 平成12年2月24日 (2000.2.24)</p> <p>審査請求日 平成18年8月7日 (2006.8.7)</p> <p>(31) 優先権主張番号 09/133,950</p> <p>(32) 優先日 平成10年8月14日 (1998.8.14)</p> <p>(33) 優先権主張国 米国 (US)</p> <p>前置審査</p>	<p>(73) 特許権者 501061098 インセプト エルエルシー アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2 4 2 1, レキシントン, アイデルワイル ド ロード 1 2</p> <p>(74) 代理人 100097456 弁理士 石川 徹</p> <p>(72) 発明者 ソウフニー, アマーブリート エス, アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1 7 3 0, ベッドフォード, スプリング ス ロード 1 6 4</p> <p>(72) 発明者 スピリディグリオツジ, ジョン アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 1 3, ポストン, チャーター スト リート 3 1</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
---	---

(54) 【発明の名称】 腔内にヒドロゲルを投入するための装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

体内の空間内にポリマーを投入するための装置であって、該装置は、近位末端及び遠位末端を有するカテーテルを含み、該カテーテルは、該近位末端に配置された第一及び第二入口ポート、該遠位末端に配置された第一及び第二出口ポート、該第一入口ポートを該第一出口ポートに連結する第一管腔、該第二入口ポートを該第二出口ポートに連結する第二管腔、該第一入口ポートに連結された随意的に分離可能な容器中に配置された第一溶液中の第一プレポリマー、及び該第二入口ポートに連結した随意的に分離可能な容器中に配置された第二溶液を含み、

ここで該カテーテルは、該第一及び該第二管腔がカテーテル内で該プレポリマーの早期架橋が起こらないように構成され、該装置の外部で第一溶液と第二溶液とが混合されるように、該第一管腔を通して該第一溶液、及び該第二管腔を通して該第二溶液を該空間に注入して、第一プレポリマーを含む架橋ヒドロゲルを形成するよう構成されている、前記装置。

【請求項 2】

体内の空間内にポリマーを投入するための装置であって、該装置は近位末端及び遠位末端を有するカテーテルを含み、該カテーテルは、近位末端に配置され、かつ該遠位末端に配置された出口ポートに流動的に連結された混合チャンバと流動的に連結された、第一及び第二入口ポート、該第一入口ポートに連結され分離可能な容器中に配置された第一溶液中の第一プレポリマー、及び該第二入口ポートに連結され随意的に分離可能な容器中に配

置された第二溶液を有し、

ここで該カテーテルは、該第一溶液及び該第二溶液を該空間に注入して、該空間中に架橋ヒドロゲルを形成するよう構成されており、第一及び第二溶液は混合チャンバ中で混合され、該プレポリマーの早期架橋なしに出口ポートを通して放出される、前記装置。

【請求項 3】

膨張式成形材、バルーン、少なくとも 1 の放射線不透過性マーカ又はガイドワイヤをさらに含む、請求項 1 又は 2 のいずれか一項記載の装置。

【請求項 4】

前記カテーテルが、長手軸を有し、そして前記装置が、さらに、該カテーテルの前記遠位末端を該長手軸から離れて所定の量だけ選択的に偏向させるための手段を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の装置。

10

【請求項 5】

前記空間中に前記ヒドロゲルを形成して、ファロピーオ管を封入すること、血管の特定領域を遮断すること、血管異常に塞栓を生じさせること、動静脈瘤の治療、動脈管開存症の治療、腫瘍の治療、動静脈奇形の治療、動脈瘤の治療又は血管穿刺を閉じるための請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の装置。

【請求項 6】

( i ) 前記第一溶液又は前記第二溶液が、治療用化合物を含み、( i i ) 前記第一プレポリマー及び前記第二溶液に含まれる第二プレポリマーが、合成物であり、( i i i ) 該第一プレポリマーが、アミン及びチオールからなる群から選択される少なくとも 2 の官能基を含み、該第二プレポリマーが、ポリエチレングリコール、及び該第一プレポリマーの官能基と共有結合するための官能基を含み、( i v ) 該第一溶液が、前記第二溶液中の開始剤による遊離基開始によって重合可能なモノマー又はマクロマを含み、又は( v ) 該第一溶液及び該第二溶液が、該第一溶液及び該第二溶液の間で分割された、化学活性レドックス(酸化還元)対の使用によりもたらされる任意の官能基を含み、かつ該第二プレポリマーがポリエチレングリコール、及び該第一プレポリマーの官能基との共有結合のための官能基を含む、請求項 5 記載の装置。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

30

本発明は、身体管腔内でヒドロゲルを塗布して組織を閉塞、被覆または支持する方法および装置に関する。さらに特定すると、本発明は、2種またはそれ以上の液体成分を腔内に送達して、インサイチュでヒドロゲル移植片を形成するための装置および方法に関する。

【0002】

(発明の背景)

ヒドロゲルとは、溶媒(例えば、水)を吸収し、識別可能な溶解を起こすことなしに急速な膨潤を受け、そして可逆的に変形できる三次元ネットワークを維持する物質である。例えば、Parkら、Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery, Technomic Pub. Co., Lancaster, PA (1993)を参照せよ。

40

【0003】

ヒドロゲルは、非架橋または架橋状態であり得る。非架橋ヒドロゲルは、水を吸収できるが、疎水性領域および親水性領域が存在するために、溶解しない。多数の研究者がブロック中で親水性および疎水性重合成分(Okanoら、「Effect of hydrophilic and hydrophobic microdomains on mode of interaction between block polymer and blood platelets」, J. Biomed. Mat. Research, 15: 393 ~ 402 (1991))、またはグラフト共重合構造体(Onishiら、Contemporary Topics in Polymer Science

50

ce, (Bailey & Tsuruta編), Plenum Pub. Co., New York, 1984, p. 149)、およびブレンド(Shah, 「Novel two-phase polymer system」, Polymer, 28; 1212~1216 (1987) およびShahの米国特許第4,369,229号)を組み合わせて「疎水性-親水性ドメインシステム」(これらは、熱可塑性加工に適している)を形成するという概念を検討している。Shah, Chap. 30, Water Soluble Polymers (Shalabyら編), Vol. 467, ACS-Symp. Ser., Amer. Chem. Soc., Washington (1991)を参照せよ。これらの非架橋物質は、水性環境に置いたとき、ヒドロゲルを形成できる。

【0004】

10

親水性ポリマー(水溶性ポリマーを含めて)の共有結合で架橋したネットワークは、伝統的に、水和状態では、ヒドロゲル(またはアクアゲル(aquagels))と呼ばれている。ヒドロゲルは、可変長のポリオキシエチレン側鎖を有するメトキシポリ(エチレングリコール)モノメタクリレートの架橋ポリマー鎖に基づいて調製されており、それらと血液成分との相互作用が研究されている(Nagaokaら, Polymers as Biomaterial (Shalabyら編) Plenum Press, 1983, p. 381)。種々の生物医学用途(例えば、ソフトコンタクトレンズ、創傷管理、および薬剤送達)において、多数の水性ヒドロゲルが使用されている。

【0005】

20

ポリ(ビニルピロリドン)およびメタクリレートから製造された非分解性ヒドロゲルは、ファロピウス管閉塞デバイス(これは、膨潤してこの管の管腔を閉塞する)に形作られている。Brundin, Hydrogel tubal blocking device: P-Block, Female Transcervical Sterilization, (Zatuchniら編) Harper Row Philadelphia (1982)を参照せよ。このようなヒドロゲルは、この不妊化が元に戻らないように、比較的少量の膨潤を受けて、吸収性ではないので、前述の参考文献で記述されたデバイスは、用途が限定されている。

【0006】

30

従って、身体の管腔を一時的に閉塞するためのヒドロゲル物質を使用する方法および装置であって、従来公知の組成物および方法の欠点を克服したものを提供することが望まれている。

【0007】

動静脈形成異常(AVM)として知られている異常な血管接続は、先天性欠陥として、または医原性外傷または他の外傷の結果として、生じ得る。AVMは、目的の組織からの血液の相当な逸れを引き起こし、結果的に、種々の症状(病的状態を引き起こすものを含めて)を生じ得る。AVMがある結果として、硬膜下血腫および出血もまた起こり得る。

【0008】

40

AVMを矯正するために、しばしば、外科的処置が施される。AVMを塞栓形成で閉塞するために、介入放射線手法もまた、使用されており、ここで、塞栓形成の目的は、周囲の正常な組織への血液供給を保持しつつ、異常な血管構造体を選択的に閉塞することにある。塞栓形成は、典型的には、低プロファイルの柔軟なマイクロカテーテル(これにより、蛍光透視案内下にて塞栓材料を送達するために、脳への超選択的なカテーテル挿入が可能となる)を使用して、達成される。中枢神経系での血管内治療では、種々の塞栓材料(例えば、シアノアクリレート、エチレン-ビニルアルコールコポリマー混合物、エタノール、エストロゲン、ポリ(酢酸ビニル)、酢酸セルロースポリマー、ポリ(ビニルアルコール)、ゼラチンスポンジ、マイクロフィブリルコラーゲン、外科用絹縫合糸、分離可能バルーン、およびコイル)が使用されている。これらの塞栓材料の送達には、しばしば、精巧な送達システムを使用する必要がある。

【0009】

50

従って、動静脈形成異常を閉塞するための塞栓材料として、多成分ヒドロゲルシステムを

使用方法および装置を提供することが望まれており、それゆえ、ヒドロゲルシステムの架橋可能成分が比較的容易に送達され得る点を利用する。

【0010】

Abolfathiらの米国特許第5,785,679号は、血管に配置された膨張可能部材の周りでインサイチュ成形可能剤(in-situ moldable agents)を腔内的または腹腔鏡的に注入することにより、この成形可能剤(例えば、水膨潤性および熱開始ヒドロゲル)で動脈瘤を取り除く方法および装置を記述している。この参考文献はまた、この成形可能材料において、支持を高めるために、ステントを包埋することを記述している。国際公開第WO95/08289号は、光重合可能材料を使用して動脈瘤を取り除くための類似のシステムを記述している。両方のシステムは、膨張可能部材を使用し、これは、血管を部分的または完全に閉塞して、重合中にて、この成形可能材料を成形する。

10

【0011】

従って、血管を部分的または完全に閉塞することなく、インサイチュで形成されるヒドロゲルを使用して動脈瘤を取り除く方法および装置を提供することが望まれている。

【0012】

(発明の要旨)

上述のことを考慮して、本発明の目的は、身体の管腔を一時的に閉塞するためのヒドロゲル物質を使用する方法および装置であって、従来公知の組成物および方法の欠点を克服したものを提供することにある。

20

【0013】

本発明の他の目的は、動静脈形成異常を閉塞するための塞栓材料として、多成分ヒドロゲルシステムを使用する方法および装置を提供することであり、それゆえ、ヒドロゲルシステムの架橋可能成分が比較的容易に送達され得る点を利用する。

【0014】

本発明のさらに他の目的は、血管を部分的または完全に閉塞することなく、インサイチュで形成されるヒドロゲルを使用して動脈瘤を取り除く方法および装置を提供することにある。

【0015】

本発明のこれらの目的および他の目的は、以下の装置および方法を提供することにより、達成される：この装置および方法は、架橋可能組成物(これは、本明細書中では、「プレポリマー」と呼ばれている)を選択組織管腔に送達し塗布して、次いで、このプレポリマーを他のプレポリマーと混合させて架橋プロセスを開始するかまたは生理学的な環境に晒して架橋プロセスを開始するかいずれかにより、インサイチュで反応を開始する。この装置と共に使用する架橋可能溶液は、物理的架橋、化学的架橋、またはその両方のいずれかを使用して、架橋され得る。

30

【0016】

本発明に従って、送達システムが提供され、これは、この送達システム中での早期架橋なしに、ヒドロゲルシステムの別個のプレポリマー成分を送達するためにある。1実施態様では、この送達システムは、遠位末端を係留してこのヒドロゲルをインサイチュで形成する領域を分離するための閉塞要素を含む。他の実施態様では、この送達システムは、蛇行した身体構造を通過可能にする可変剛性領域を含み得る。さらに他の実施態様では、この送達システムは、操縦可能先端を含む。さらに他の実施態様では、このヒドロゲルシステムのプレポリマー成分は、この送達システムの遠位領域で配置された混合チャンバ中で共に混合され、次いで、この架橋プロセス中にて、身体管腔または空孔に押し出されて、これらの成分の洗い流しまたは希釈を少なくする。

40

【0017】

本発明の装置を使用して、ヒトまたは動物の患者において、ポリマー材料をコーティングとして管腔に塗布する方法、または管腔欠陥(例えば、動脈瘤)を満たし、異常な血管構造(例えば、動静脈形成異常または動静脈瘻孔 - 天然のものであろうと誘発されよう)

50

を閉塞する方法および治療目的で天然管腔を閉塞する方法もまた、提供されている。

【0018】

(発明の詳細な説明)

本発明は、2種またはそれ以上の架橋可能な溶液を腔内的に送達してインサイチュでヒドロゲル移植片を形成する方法および装置に関する。以下の書面での説明は、このような用途に適当な多成分ヒドロゲルシステム、このようなヒドロゲルシステムを投入するための送達システムを記述し、そして本発明の装置および方法の使用の実例を提供する。

【0019】

(使用に適当なヒドロゲルシステム)

本発明の原理に従って使用するのに好ましい架橋可能溶液には、管腔または空孔にて移植片を形成するのに使用され得るもの、および物理的架橋、化学的架橋またはそれらの両方を形成し得るものが挙げられる。物理的架橋の結果、複合体生成、ヒドロゲル結合、脱溶媒和、ファンデルワールス相互作用、イオン結合などが生じ得、これは、物理的に分離されている2つの成分をインサイチュで結合するまで混合することにより、または生理学的な環境での一般的な状態(例えば、温度、pH、イオン強度など)の結果として、開始され得る。化学的架橋は、多数の機構(これには、遊離ラジカル重合、縮重合、アニオンまたはカチオン重合、段階成長(step growth)重合などが挙げられる)のいずれかにより、達成され得る。2種の溶液を使用する場合、各溶液は、好ましくは、共開始システムの1成分を含有し、接触すると架橋する。これらの溶液は、別々に保存され、そして組織管腔に送達されると、混合される。

【0020】

本発明の原理に従って使用するのに適当なヒドロゲルは、好ましくは、別個のエネルギー源を使用する必要なしに、自発的に架橋する。このようなシステムにより、このカテーテルが作動されてこれら2種の溶液の混合が行われるまでゲル化が起こらないので、その架橋プロセスをうまく制御できるようになる。もし望ましいなら、架橋可能溶液の一方または両方は、造影剤、またはこのヒドロゲル移植片を視覚化する他の手段を含有し得る。あるいは、この反応プロセスの副生成物として、着色化合物が生成され得る。これらの架橋可能溶液はまた、生理活性薬剤または治療化合物(これは、得られた移植片で捕捉されて、その結果、このヒドロゲル移植片は、薬剤送達機能を果たす)を含有し得る。

【0021】

このヒドロゲルシステムの特性は、架橋能以外には、好ましくは、目的用途に従って選択すべきである。例えば、もし、このヒドロゲル移植片が生殖器(例えば、ファロピウス管)を一時的に閉塞するのに使用されるなら、このヒドロゲルシステムは、相当な膨潤に耐えると共に生体分解性であるのが好ましい。あるいは、このヒドロゲルは、血栓特性を有し得、またはその成分は、血液または他の体液と反応して、凝塊を形成し得る。

【0022】

他の用途には、このヒドロゲルの異なる特性が必要であり得る。特定の医療用途のために架橋可能材料を処方することを記述している広範囲の文献があり、その処方、殆ど実験することなく、本明細書中の用途に容易に適応され得る。さらに一般的には、これらの材料は、それが示す生体適合性および毒性欠如に基づいて、選択すべきである。また、これらのヒドロゲル溶液は、有害な溶媒または毒性の溶媒を含有すべきではない。

【0023】

それに加えて、これらのヒドロゲルシステム溶液は、有害な溶媒または毒性の溶媒を含有すべきではない。好ましくは、これらの溶液は、生理学的に適合性の溶液(例えば、緩衝化等浸透圧性生理食塩水)中で適用可能であるように、実質的に、水溶性である。水溶性コーティングは、薄いフィルムを形成し得るが、さらに好ましくは、厚さを制御した三次元ゲルを形成し得る。また、ある場合には、このコーティングが生体分解性であることも好ましく、その結果、それは、身体から回収しなくてもよくなる。本明細書中で使用する生体分解性とは、このコーティングが、通常の生理学的な条件下にて、代謝または排泄されるのに十分に小さい分子まで予測可能に崩壊することを意味する。

## 【0024】

(物理的架橋に適切なポリマー)

物理的架橋は、分子内または分子間、またはある場合には、それらの両方であり得る。例えば、ヒドロゲルは、二価カチオン性金属イオン(例えば、 $Ca^{2+}$ および $Mg^{2+}$ )とイオン性多糖類(例えば、アルギン酸塩、キサンタンゴム、天然ゴム、寒天、アガロース、カラゲナン、フコイダン(fucoidan)、フルセララン(furcellaran)、ラミナラン(laminaran)、ハイブネア(hypnea)、ユーチェウマ(eucheuma)、アラビアゴム、ガッチ(ghatti)ゴム、カラヤゴム、トラガカントゴム、イナゴマメゴム、アラビノガラクトン、ペクチンおよびアミロペクチン)とのイオン性相互作用により、形成できる。これらの架橋は、架橋している金属イオンをキレート化する種(例えば、エチレンジアミン四酢酸)に晒すことにより、容易に元に戻り得る。イオン性架橋をさらに誘発するためには、その骨格に沿って複数のアミン官能性を含む多官能性カチオン性ポリマー(例えば、ポリ(1-リシン)、ポリ(アシルアミン)、ポリ(エチレンジアミン)、ポリ(グアニジン)、ポリ(ビニルアミン))が使用され得る。

10

## 【0025】

疎水性相互作用には、特に、ポリマーにおいて、物理的絡み合いを誘発でき、これには、ポリマー溶液の粘度の上昇、沈殿、またはゲル化が挙げられる。例えば、ポリ(オキシエチレン)-ポリ(オキシプロピレン)ブロックコポリマー(これらは、PLURONIC(登録商標)の商品名で、BASF Corporation, Mount Olive, NJから入手できる)は、溶液中で熱可逆性挙動を示すことが周知である。それゆえ、30% PLURONIC(登録商標)F-127の水溶液は、4では、比較的粘度の低い液体であり、疎水性相互作用があるために、生理学的な温度で糊状のゲルを形成する。水溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーの他のブロックコポリマーおよびグラフトコポリマー(例えば、ポリ(オキシエチレン)とポリ(スチレン)、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(ブタジエン)などとのコポリマー)は、類似の効果を示す。

20

## 【0026】

その転移温度(すなわち、水溶液が物理的な結合によってゲルに転移する温度)を調整する方法は、それ自体、公知である。例えば、この転移温度は、その親水性ブロックに対する疎水性グラフト鎖またはブロックの重合度を高めることにより、低くされ得る。その親水性:親油性比を保持しつつ、その全体的なポリマー分子量を上げると、また、これらのポリマー鎖がさらに効果的に絡み合うので、低いゲル転移温度につながる。ゲルは、同様に、分子量の低いポリマーと比較して、より低い相対濃度で得られる。

30

## 【0027】

他の合成ポリマー(例えば、ポリ(N-アルキルアクリルアミド))の溶液もまた、暖めると熱可逆性挙動を示し弱い物理的架橋を示すヒドロゲルを形成する。熱可逆性溶液の投入中には、これらの溶液は、生理学的な温度で組織標的と接触すると、物理的架橋が形成される結果として、粘度が上昇するように、冷却され得る。同様に、酸性または塩基性pHで粘度が低いpH応答性ポリマーもまた、使用され得、例えば、溶解性が低下するために、中性pHに達すると粘度が上昇する。

40

## 【0028】

例えば、ポリアニオン性ポリマー(例えば、ポリ(アクリル酸)またはポリ(メタクリル酸))は、酸性pHでは、低い粘度を有し、これは、これらのポリマーがさらに高いpHで溶媒和すると、上昇する。このようなポリマーの溶解度およびゲル化は、さらに、これらのポリアニオンポリマーと錯化する他の水溶性ポリマーと相互作用することにより、制御され得る。例えば、分子量が2,000を越えるポリ(エチレンオキシド)は、溶解して、透明水溶液を形成することが周知である。これらの溶液をポリ(メタクリル酸)またはポリ(アクリル酸)の類似の透明溶液と混合するとき、しかしながら、使用する特定のpHおよび条件に依存して、増粘(thickening)、ゲル化または沈殿が起こる(例えば、Smithら、「Association reactions for p

50

oly(alkylene oxides) and poly(carboxylic acids)」Ind. Eng. Chem., 51:1361(1959)。それゆえ、二成分水溶液システムが選択され得、その結果、(他の複数の成分のうち)第一成分は、8~9付近の高いpHでは、ポリ(アクリル酸)またはポリ(メタクリル酸)からなり、そして(他の複数の成分のうち)他方の成分は、酸性PHでは、ポリ(エチレングリコール)の溶液からなり、これらの2種の溶液は、インサイチュで配合すると、物理的架橋のために、粘度が直ちに上昇する。

#### 【0029】

物理的ゲル化もまた、数種の天然に存在しているポリマーにおいても、得られる。例えば、ゼラチンは、加水分解形状のコラーゲンであって、生理学的に発生する最も一般的なポリマーの1つであるが、高温から冷却すると、物理的架橋を形成することによって、ゲル化する。他の天然ポリマー(例えば、グリコサミノグリカン(例えば、ヒアルロン酸))は、各ポリマー鎖に沿って、アニオン性官能基およびカチオン性官能基の両方を含有する。これにより、分子内イオン架橋および分子間イオン架橋の両方を形成することができ、ヒアルロン酸の揺変性(または剪断希薄化(shear thinning))性の原因となる。これらの架橋は、剪断中に一時的に崩壊されて、低い見かけ粘度および流れを引き起こし、剪断を取り除くと改善され、それにより、このゲルを改質する。

#### 【0030】

(化学的架橋に適当なマクロマー)

1より多い官能性を有し(すなわち、重合すると架橋ネットワークを形成する)ヒドロゲルを形成する水溶性で重合可能なポリマーモノマーは、以下、「マクロマー」と呼ぶ。化学的架橋反応を促進するために、数個の官能基が使用され得る。これらの官能基が自己縮合可能な(例えば、エチレン性不飽和な)官能基であるとき、適当な試薬で重合が開始されると、その架橋剤だけで、ヒドロゲルを形成するのに充分である。2種の溶液を使用する場合、各溶液は、好ましくは、共開始システムの1成分を含有し、接触すると、架橋する。これらの溶液は、送達システムの別個の隔室で保存されており、組織上またはその中のいずれかに置かれると、混合する。

#### 【0031】

本発明で使用するのに適当な開始システムの一例には、一方の溶液中の過酸素(peroxygen)化合物、および他方の溶液中の反応性イオン(例えば、遷移金属)の組合せがある。マクロマーを架橋してインサイチュで組織移植片を形成するための他の手段もまた、有利に利用され得、これには、官能基(例えば、アミン、イミン、チオール、カルボキシル、イソシアネート、ウレタン、アミド、チオシアネート、ヒドロキシルなど)に対して活性を示す基を含有するマクロマーが挙げられ、これらは、組織内、組織上または組織の回りで、天然に存在し得る。あるいは、このような官能基は、必要に応じて、管腔内で、このヒドロゲルシステムの一部として提供され得る。

#### 【0032】

好ましいヒドロゲルシステムには、生体適合性の多成分システムがあり、これは、その成分を混合すると自発的に架橋するが、それらの2種またはそれ以上の成分は、個々に安定である。このようなシステムは、例えば、マクロマーを含有し、これは、一方の成分中では、二官能性または多官能性アミンであり、そして他の成分中では、二官能性または多官能性オキシラン部分である。他の開始剤システム(例えば、レドックス型開始剤の成分)もまた、使用され得る。これらの2種またはそれ以上の溶液を混合すると、縮合重合または付加重合のいずれかが生じ、これは、さらに、移植片の形成を引き起こす。

#### 【0033】

(モノマー)

架橋して生体適合性移植片を形成できる任意のモノマーが使用され得る。これらのモノマーは、小分子(例えば、アクリル酸またはビニルカプロラクタム)、重合可能基を含有する大分子(例えば、アクリレートキャップドポリエチレングリコール(PEG-ジアクリレート))、またはエチレン性不飽和基を含有する他のポリマー(例えば、Dunnの米

10

20

30

40

50

国特許第4,938,763号、Cohnらの米国特許第5,100,992号および第4,826,945号、Lucaraらの米国特許第4,741,872号および第5,160,745号、またはHubbellらの米国特許第5,410,016号のもの)であり得る。

#### 【0034】

好ましいモノマーには、Hubbellらの米国特許第5,410,016号(その内容は、本明細書中で参考として援用されている)で記述された生体分解性水溶性マクロマーがある。これらのモノマーは、少なくとも1つの分解性領域で分離された少なくとも2個の重合可能基を有することにより、特徴付けられる。水中で重合するとき、それらは、凝集性ゲルを形成し、これは、自己分解によってなくなるまで、存続する。最も好ましい実施態様では、このモノマーは、水溶性で生体適合性のポリマー(例えば、ポリアルキレンオキシドポリエチレングリコール)の核を使って形成され、ヒドロキシ酸(例えば、乳酸)が側面に位置しており、そこには、アクリレート基が結合している。好ましいモノマーは、生体分解性、生体適合性および非毒性であることに加えて、また、架橋または硬化後、少なくともある程度、弾性である。

10

#### 【0035】

架橋間の距離が長いモノマーほど、一般に、柔軟であり、かつ従順性および弾性が高いことが確認されている。それゆえ、Hubbellらのポリマーでは、水溶性セグメント(例えば、ポリエチレングリコール)の長さが長くなると、弾性が高くなる傾向にある。このように用途には、10,000~35,000の範囲の分子量のポリエチレングリコールが好ましいが、3,000~100,000の範囲もまた、有用である。

20

#### 【0036】

(開始システム)

レドックス開始システムでは、酸化剤または還元剤のいずれかとして、金属イオンが使用され得る。例えば、第一鉄イオンは、重合を開始するための過氧化物またはヒドロペルオキシドと組み合わせて、または重合システムの一部として、使用され得る。この場合、これらの第一鉄イオンは、還元剤として役立つ。他の以前に公知の開始システムでは、金属イオンは、酸化剤として役立つ。

#### 【0037】

例えば、第二セリウムイオン(四価状態のセリウム)は、種々の有機基(カルボン酸およびウレタンを含めて)と相互作用して、その金属イオンへと電子を取り除き、この有機基上に、開始ラジカルを残す。このようなシステムでは、この金属イオンは、酸化剤として作用する。いずれかの役割に対して潜在的に適当な金属イオンには、遷移金属イオン、ランタノイドおよびアクチノイドのいずれかがあり、これらは、少なくとも2つの容易に到達できる酸化状態を有する。

30

#### 【0038】

好ましい金属イオンは、1つだけの電荷の相違により分離された少なくとも2つの状態を有する。これらのうちで、最も一般的に使用されているものには、第二鉄/第一鉄;第二銅/第一銅;第二セリウム/第一セリウム;第二コバルト/第一コバルト;バナジン酸塩VとIV;過マンガン酸塩;および第二マグネシウム;第一マグネシウムがある。過酸素含有化合物(例えば、過氧化物およびヒドロペルオキシド(過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシド、過酸化t-ブチル、過酸化ベンゾイル、過酸化クミル(cumyl peroxide)などを含めて))は、使用され得る。

40

#### 【0039】

上記レドックス型システムよりもむしろ、熱開始システムが使用され得る。いくつかの市販の低温遊離ラジカル開始剤(例えば、Wako Chemicals USA, Inc., Richmond, VAから入手できるV-044)は、体温で遊離ラジカル架橋反応を開始して上述のモノマーでヒドロゲル移植片を形成するのに、使用され得る。

#### 【0040】

(インサイチュでヒドロゲル移植片を形成するための送達システム)

50

図1 Aおよび1 Bを参照すると、本発明の原理に従って作製された例証的な送達システムが描写されている。送達システム10は、多管腔カテーテル11を含み、これは、近位末端12および遠位末端13を有する。近位末端12は、入口ポート14および15を含み、これらは、それぞれ、別個の管腔19および20を経由して先端18近くに配置された各出口ポート16および17に連結されている。ガイドワイヤ入口ポート21およびバルーン膨張ポート22は、それぞれ、別個の管腔23および24を経由して、ガイドワイヤ出口ポート25およびバルーン26に連結されている。

【0041】

送達システム10の遠位末端13を蛍光透視案内下にて身体管腔内で位置づけるのを補助するために、バルーン26内、または遠位末端13上のどこかで、放射線不透過性マーカークラウド27が配置されている。ガイドワイヤ30は、ガイドワイヤ入口ポート21および出口ポート25を通して伸長し、例えば、送達システム10の先端18を治療部位（例えば、ファロピウス管または末梢動脈または冠状動脈）に腔内的に案内するのに使用され得る。バルーン26は、膨張されて、ヒドロゲル移植片の形成中にて、カテーテル11を身体管腔内の所定の位置に係留し得、また、管腔を閉塞して、ゲル化中にて、流体流れがプレポリマー溶液を希釈するのを阻止する。送達システム10は、必要に応じて、バルーン26を収縮したときにバルーンを取り囲む外装を含み得る。

【0042】

あるいは、カテーテル11は、3本の管腔（例えば、図1 Bの実施態様の管腔19、23および24）だけを有するように構成され得、それゆえ、入口ポート15および出口ポート17は省略される。この場合、管腔19は、入口ポート14を出口ポート16に連結し、管腔23は、ガイドワイヤ入口ポート21を出口ポート25に連結し、そして管腔24は、膨張ポート22をバルーン26の内部に連結する。操作中、管腔23は、最初に、送達カテーテル10を所望位置に置くのに使用され得、次いで、ガイドワイヤ30が引き出される。次いで、管腔23を通して、第一架橋可能溶液が注入され、その間、管腔19を通して、第二架橋可能溶液が注入される。これらの架橋可能溶液は、混合すると架橋して、ヒドロゲル移植片を形成する。

【0043】

図1の実施態様のさらに代替のものとして、ガイドワイヤ管腔23は、このカテーテルの長さを伸長して所謂「ワイヤ上を覆う(over the wire)」カテーテルを形成する必要はない。その代わりに、ガイドワイヤ管腔23は、例えば、Bonze1の米国特許第4,762,129号で記述されているように、バルーン26にすぐ近接したスカイブ(skyve)を通してカテーテル11を出て所謂「急速交換(rapid exchange)」カテーテルを形成する短い管腔として、構成され得る。

【0044】

送達システム10は、十分に可撓性かつ生体適合性である種々の材料のいずれかから作製され得る。例えば、ポリエチレン、ナイロン、ポリ塩化ビニル、ポリエーテルブロックアミド、ポリウレタン、および他の類似の材料が適当である。この材料は、この送達システムをガイドワイヤ30上で移動し易くするために、少なくとも管腔23内では、低い摩擦係数を有するのが好ましい。あるいは、管腔23は、管腔23の壁とガイドワイヤ30との間の摩擦抵抗を低くするために、潤滑性材料で被覆され得る。例えば、もし、カテーテル11がウレタンを含有するならば、潤滑性を与えるために、この装置の管腔上へは、ポリエチレンオキシド系材料が被覆され得る。

【0045】

バルーン26は、好ましくは、送達システム10が一定範囲の管腔直径にわたって身体管腔の完全な閉塞を与えることができるように、比較的に従順な材料を含有する。それに加えて、従順性のバルーンは、組織管腔に外傷を起こしにくく、それにより、膨張し過ぎにより合併症が起こる可能性を少なくする。適当な従順性バルーン材料には、ラテックス、ウレタン、およびポリエーテルブロックアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

10

20

30

40

50

送達システム10は、外形を最小にして、治療部位に挿入し前進させたときの外傷を最小限ととどめるために、送達し易くするのに適当な大きさにするべきである。ファロピウス管、末梢血管または冠状血管でヒドロゲル移植片を形成するのに適当な実施態様では、送達システム10は、好ましくは、標準的な冠状ガイドカテーテルを通して送達可能なように、約1.6mm(0.065インチ)以下である。このデバイスは、好ましくは、また、閉塞された病巣を容易に通りがつ冠状動脈で一般的に使用されるような小直径ガイドワイヤ(例えば、およそ0.30~0.45mm(0.012~0.018インチ)の直径を有するガイドワイヤ)の上で送達可能であるような大きさにされる。

【0047】

ヒドロゲル移植片を形成すべき空間を分離するのが望ましい場合、成形バルーン(例えば、上記米国特許第5,785,679号または国際公開第WO95/08289号で記述されているもの)は、必要に応じて、バルーン26と置き換えられ得る。このような成形バルーンは、好ましくは、ポリエチレンテレフタレートまたは架橋したポリエチレンから構成され、これらは、広範囲の膨張圧力にわたって、直径変化を殆ど示さない。照射したポリエチレンは、表面エネルギーが低く、従って、また、この成形バルーンにポリマー材料が付着する影響を最小にするのが望ましい。あるいは、このポリマー材料を他のバルーンから離し易くするのに、表面エネルギーの低いコーティングが使用され得る。このようなコーティングには、シリコンオイル、フッ素ポリマー、界面活性剤、ヒドロゲル、または表面エネルギーが低い他の疎水性材料が挙げられる。

【0048】

非従順性バルーンは、膨張しても、内圧に関係なく実質的に一定のサイズを保つので、ゲルコーティング用途(例えば、Slepianの米国特許第5,328,471号で記述されているもの)の場合には、このバルーンは、治療する血管の直径よりも、およそ0.20~1.0mm小さいサイズにするのが好ましい。このようにして、およそ0.10~0.50mmの厚さのゲルコーティングが、管腔の内部に配置され得る。あるいは、中程度に従順性のバルーン(例えば、ウレタン、ポリオレフィンまたはナイロンから製造されたもの)は、ゲル厚さを調整できるようにしつつ、広範囲の血管直径を治療するのに使用され得る。

【0049】

今ここで、図2を参照すると、ヒドロゲル形成前駆体材料をファロピウス管腔内に送達するために、図1の送達システム10を使用する方法が描写されている。ファロピウス管Fは、蛍光透視案内下にて、頸部Cを通してカテーテル11を通すことにより、アクセスされる。送達システム10の近位末端12は、アクチュエータ36を有する二重注射器型デバイス35(これにより、上記の2種の架橋可能溶液を同時に注入することが可能となる)に連結されている。バルーン26は、先端18の配置を確認するための造影剤を含有する流体を使って、膨張され得る。

【0050】

もし望ましいなら、バルーン26の膨張に続いて、この治療空間は、不活性生理食塩水溶液のような溶液で満たされるかまたはそれで洗い流されて、血液または他の生物学的体液を治療空間から除去し得る。送達システム10は、必要に応じて、このようなフラッシング液が治療空間から出ていけるように、追加管腔を含み得る。あるいは、この治療空間には、非不活性溶液(例えば、薬剤を含有する溶液)が注入され得る。

【0051】

アクチュエータ36は、次いで、これらの溶液が出口ポート16および17を通してバルーン26から遠位にあるファロピウス管内に送達されるように、押し下げられる。これらの溶液は、混合され架橋されて、それにより、ファロピウス管を閉塞するプラグ38を形成する。バルーン26は、次いで、収縮されて、カテーテル11が引き出される。

【0052】

今ここで、図3を参照すると、本発明の原理に従って作製された送達システムの代替実施態様が描写されている。送達システム40は、二重管腔カテーテル41を含み、これは、

10

20

30

40

50

近位領域 4 2 および可撓性遠位領域 4 3 を含む。近位領域 4 2 は、入口ポート 4 4 および 4 5 を含み、これらは、任意の混合チャンバ 4 6 および出口ポート 4 7 (これは、先端 4 8 に配置されている) に連結されている。蛍光透視案内下にて、天然または誘導身体管腔内に送達システム 4 0 を位置づけるのを助けるために、遠位領域 4 3 では、1 個またはそれ以上の放射線不透過性マーカバンド (図示せず) が配置され得る。送達システム 4 0 は、脳血管で使用するために、非常に小さい血管 (例えば、1.6 mm より小さい) 用に、非常に小さい外形を有し得る。

【0053】

送達システム 4 0 は、そのポリマー材料を天然または誘導身体管腔または空孔の表面に適用する場合であって、そこを通過して体液があまり速く流れない場合に使用するために、特に適している。プレポリマー溶液は、このプレポリマー溶液がチャンバ 4 6 内で架橋し始めるように選択された速度で、管腔 4 9 および 4 9' を経由して、混合チャンバに注入され、得られた部分的に形成されたゲルは、出口ポート 4 7 を通過して、この管腔または空孔に押し出される。このようにして、投入中でのこのプレポリマー溶液の洗い出しまは希釈が少なくなるかまたはなくなり、それにより、これらのプレポリマー溶液が、例えば、この血管系の他の部分で塞栓を引き起こす危険が少なくなる。

【0054】

送達システム 4 0 は、従って、これらのプレポリマー溶液の早期架橋を防止すると共に、また、これらの溶液が、身体管腔または空孔に投入される前に、混合して部分的にゲル化できるようにする。送達システムは、物理的架橋および化学的架橋の両方を形成するヒドロゲルシステムを投入するのに特に有用であり、ここで、この物理的架橋は、これらのプレポリマー溶液を混合チャンバ 4 6 内で混合することにより、達成される。混合チャンバ 4 6 から出口ポート 4 7 を通過して押し出された部分ゲルは、次いで、この化学的架橋プロセス中にて、身体管腔または空孔の適当な位置にとどまるのに十分な機械的完全性 (mechanical integrity) を有し得る。

【0055】

あるいは、送達システム 4 0 の遠位領域 4 3 は、非常に可撓性の材料を含有し得、混合チャンバ 4 6 を省略し得、そしてカテーテル 4 1 の直径よりも小さい直径を有し得る。遠位領域 4 3 は、それ自体公知のいくつかの方法のいずれかにより、カテーテル 4 1 の遠位末端に誘導溶接され、結合されるか、または接着され得る。遠位領域 4 3 は、非常に可撓性の材料から製造されているので、遠位先端 4 8 は、「流れ指示 (flow directed)」され得る (すなわち、先端 4 8 は、この管腔内の流体の流れ方向に従う傾向にある)。

【0056】

脳血管の異常 (例えば、動静脈形成異常または腫瘍) を治療する際には、その血管系は、その網状組織の異常部分内でだけ塞栓するのが望ましい。これは、先端 4 8 の配置を放射線写真撮影でモニターすることにより、そして適当な配置が確認されたとき、これらのプレポリマー溶液をゆっくりと注入することにより、達成され得る。これらの血管の管腔内で混合すると、架橋が起こり、ヒドロゲルが形成されて、これは、この異常血管系を閉塞する。これらのプレポリマー溶液はまた、このヒドロゲルの配置の視覚化を助けるために、溶解した放射線造影剤を含有し得る。

【0057】

図 4 に関して、本発明の原理に従って作製された送達システムのさらに代替の実施態様が描写されている。送達システム 5 0 は、多管腔カテーテル 5 1 を含み、これは、近位末端 5 2 および遠位末端 5 3 を有する。近位末端 5 2 は、入口ポート 5 4 および 5 5 を含み、これらは、先端 5 8 に配置された各出口ポート 5 6 および 5 7 に連結されている。ガイドワイヤ入口ポート 5 9 は、ガイドワイヤ出口ポート 6 0 に連結されている。送達システム 5 0 は、送達システム 5 0 を身体管腔内で位置づけ係留するのを助けるために、遠位末端 5 3 にて、バルーン (図示せず) および 1 個またはそれ以上の放射線不透過性マーカバンド (図示せず) を含み得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 8 】

本発明の1局面に従って、先端58は、テンションケーブル61を經由して、ハンドル63に位置している心棒62に接続されている。テンションケーブル61は、カテーテル51内の管腔（これは、カテーテル51の中心軸64とは偏心している）を通して、滑って伸長している。それゆえ、テンションケーブル61を、例えば、心棒62の所定量の回転により、緊張状態にしたとき、先端58は、（図4にて点線58'で示すように）、所定量だけ、中心軸64から離れて偏向する。送達システム50は、他の一般的に使用される腔内デバイス（例えば、ステント、ステント移植片など）と共に、腔内奇形を管理するように使用するのに特に適している。

## 【 0 0 5 9 】

今ここで、図5Aおよび5Bを参照すると、動脈瘤を治療するのに送達システム50を使用する方法が描写されており、これは、特に、成形要素として膨張可能部材を使用することに関して、以前に公知の方法の欠点の一部を克服する。

## 【 0 0 6 0 】

図5Aでは、ワイヤメッシュステント70（例えば、Wallstentの米国特許第4,655,771号で記述されているもの）は、血管Vに配置されて、嚢状動脈瘤Aを埋め、そしてステントの外部と動脈瘤の内壁との間の腔内空間を規定する。次いで、ステント70の内部へ、送達システム50が前進され、上記のように、テンションケーブル61を使用して、先端58が偏向されて、先端58をステント70の内面の方へと反らせる。送達システム50は、次いで、先端58がステント70のワイヤメッシュを通して動脈瘤内に配置されるように、前進される。もし、送達システム50の遠位末端53にバルーンが設けられるなら、それは、好ましくは、ステント70のワイヤメッシュを通して挿入され、膨張されて、先端58を動脈瘤内に係留する。

## 【 0 0 6 1 】

一旦、放射線写真撮影ガイダンス下にて、この送達システムの先端58が正しく配置されたことを確認すると、ステント70の外部および動脈瘤Aの内壁により規定される腔内空間には、プレポリマー溶液が注入される。これらのプレポリマー溶液は、好ましくは、共に混合したときに架橋してヒドロゲル65を形成するように、選択される。これらのプレポリマー溶液はまた、動脈瘤の漸進的な充填を視覚化するのに助けるために、放射線写真撮影用の存在物を有し得る。得られたヒドロゲル65は、好ましくは、ステント70のワイヤメッシュを通して突出することなく、ステント70により規定される腔内空間を満たすのに十分に可鍛性である。

## 【 0 0 6 2 】

塞栓すると、これらのプレポリマー溶液の滴下は停止され、送達システム50が引き出される。任意の不完全な残留塞栓は、規定空間内での血餅堆積物により満たされると予想される。このヒドロゲルはまた、例えば、身体の構造または組織または捕捉された生体活性化化合物が原因の血栓形成を促進するように、選択され得る。これらのプレポリマー溶液はまた、溶解または分散した治療化合物を含有し得、これらは、このヒドロゲル内での捕捉により、局所様式または全身様式のいずれかによって、腔内的に送達される。

## 【 0 0 6 3 】

送達システム50により、従って、有利には、以前に公知の方法のように膨張可能部材を使用したり血管を通る流れを著しく閉塞することなく、血管Vを通る流路から動脈瘤Aを排除できるようになる。送達システム50および上述の方法はまた、有利なことに、この腔内空間を規定するステントまたはステント-移植片が塞栓材料の適切な投入を案内する限り、多くの用途で使用され得る。それゆえ、例えば、ステント70は、多数の浸透性材料（例えば、メッシュ、ネット、ステント支柱、編み織物、織布またはフェルト移植片など）のいずれかを含有し得る。

## 【 0 0 6 4 】

（実施例）

（実施例1）

10

20

30

40

50

(計量した液状塞栓物の調製)

以前に公知の塞栓治療は、全て、基本的には、その材料と反応するかまたはそれを形状束縛部(例えば、血管のテーパ付き部分)へと下流に運ぶかいずれかの形式で、血流に頼っている。しかしながら、この手法の欠点は、短い部位特異的な閉塞プラグを形成することが困難なことにある。

【0065】

非常に多くの場合、例えば、動静脈瘻孔(AVF)または患者の動脈管(PDA)を治療するために、血管の特定領域または特定の側枝を遮断する個別「プラグ」を形成するのが望ましい。望ましい構成であれば、血流の存在下でも血管欠損の塞栓を引き起こすが他の下流構造体の偶発的な塞栓のリスクが低い制御した様式で、プラグを展開する性能を有する。物理的には、このような材料は、ネジ駆動注射器ハンドルを経由して送達でき、これは、2種の材料を同等に送達させるだけでなく、ゆっくりと制御した様式で重合させて、特定量を特定速度で送達させる。

10

【0066】

このような機構のいくつかは、このプロセスを制御するのに利用できる。1実施態様では、(遊離ラジカル重合可能なマクロマーを使用する)二成分レドックス重合可能システム(これは、暖かい水性環境では、混和性が限定されている)が使用され得る。ポリ(エチレングリコール)(PEG)およびポリ(プロピレングリコール)(PPG)のブロックコポリマー(例えば、PLURONICS(登録商標)(BASF Corp., Wyondette, NJ))は、その末端基がアクリル化されて、F127ジアクリレートマクロマーを形成し得る。これらのマクロマーは、およそ15%の過剰な濃度で水溶液中にて使用されるとき、臨界溶液温度転移が低いために、37で熱ゲル化を受ける傾向にある。これらの材料は、たとえ水溶液であっても、生理学的な温度では、数秒以内で血液に溶解する傾向がない。この時間は、F127ジアクリレートマクロマーの溶液が流れて血管欠損に適合するのに充分であると予想されている。他の溶液(これは、共にまたは引き続いて注入できる)が存在すると、物理的にゲル化したマクロマーの共有架橋が起こる。

20

【0067】

例えば、1つの材料構成には、過酸化水素3000ppmを有する20%F127ジアクリレート水溶液A、および10%グルコン酸第一鉄水溶液Bがあり、溶液A中には、放射線不透明化剤として、30%メトリザミド濃度を有する。これらの材料は、同軸カテーテル(例えば、図1で描写したもの)を通して、送達される。

30

【0068】

あるいは、これらの材料は、このカテーテル内で混合してカテーテル内でヒドロゲルを形成し、次いで、図3の実施態様について記述しているように、押し出すことができる。この構成により、使用者は、このカテーテルからこのヒドロゲルを押し出してスパゲティ様のストランド(これは、血管内を流れ、これらのヒドロゲル材料の一方または両方の注入を中断することにより、遮断される)を形成できるようになる。さらに代替のものとして、このカテーテルは、同軸設計を使用し得、外部押出部は、中心押出部から遠位に突出している。

【0069】

37で80cc/分の流速の水、およびアクセス用の止血バルブポートを備えた二股モデルに流れ込む2.5psiの圧力を使用して、開放システム流れモデルを作製した。この止血バルブを通して、このシステムに、3.2Fの同軸カテーテルを導入し、この二股モデルの一方の枝部へと前進させた。およそ0.2ccの溶液AおよびB(上記)を、およそ10cc/分の速度で同時の両材料の等しい注入のために、二重注射器ホルダーを使用して、同時に注入した。これらの溶液は、直ちにゲル化して、その管壁に付着し、引き続いて、堅いゲル「プラグ」を形成した。その流路に青色染料を導入して、この「プラグ」を越える流れの有効な遮断を明らかにした。このプラグにかかる圧力は、20psiを越えて上昇したが、染料の流れは、それを越えることができなかった。

40

【0070】

50

上記の材料および装置もまた、インビボでのウサギ腎臓動脈閉塞モデルで使用した。これらの材料を、蛍光透視案内下にて、ウサギの左腎臓動脈に送達し、そして2個の連続プラグを形成した。これらのプラグは、腎臓内への流れを閉塞するだけでなく、間隔を置いて配置されたプラグ間の流れを閉塞することが明らかとなり、流れが実際に遮断されたことが分かった。これらのプラグは、蛍光透視視覚化にて、目に見えた。

【0071】

(実施例2)

(拡散して重合する液状塞栓の調製)

時々、血管内である程度の距離を流れることができる拡散性の高く深部まで到達する液状塞栓についての必要性が生じる。この実施例2で記述するシステムによれば、硬化前に液状塞栓材料を深く導入することが可能となり、(動静脈形成異常を含めた他の広汎性血管病(diffuse vascular diseases)のうちで)血管過多腫瘍を治療するのに特に有用であり得、この場合、これらの材料を腫瘍血管系にできるだけ深く注入する必要がある、それにより、病気に罹った血管系の全ての側副および側枝を閉塞する。

10

【0072】

この実施例2では、緩慢な重合および低い材料粘度の組合せが得られ、これは、2種のPEGジアクリレート(20%の3.35da)水溶液からなり、これらは、それぞれ、溶液AおよびBとして、過酸化水素3000ppmおよび2%グルコン酸第一鉄を有し、各溶液中には、放射線不透明化剤として、30%メトリザミド濃度を有する。混合後のこれらの溶液のゲル化時間は、1秒より僅かに長い。

20

【0073】

これらの溶液を、同軸カテーテルに通して導入し、溶液Aを、一方のカテーテル管腔に通して導入し、そして溶液Bを、別の管腔に通して導入する。これらの材料は、比較的粘度が低く、このカテーテルから遠位で混合して、得られたゲルの付着が起こるまで、このカテーテルの下流で重合させ、それにより、この血管系にわたって、長い拡散プラグを形成した。

【0074】

上記材料はまた、同軸送達システムを用いて、インビトロ実験で使用し、ここで、そのカテーテル先端において、中心押出部は、外部押出部から遠位に突出していて、それにより、このカテーテルの遠位先端から下流で混合が起こることが可能となる。重合を僅かに速くするために、その内部管腔が外部管腔内に窪んでいるかその逆である先端形状を有する同軸カテーテルが使用され得る。それに加えて、このカテーテルの先端では、カテーテル先端の「汚れ」を防止するために、親水性または疎水性を有する表面コーティングが使用され得、これは、この塞栓材料がカテーテルからきれいに脱着するのを促進し得る。このようなコーティングおよび技法は、当業者に周知である。

30

【0075】

(実施例3)

(生体再吸収性の液状塞栓の調製)

多くの場合(例えば、動静脈異常形成(「AVM」)または動脈瘤)、その欠損を永久的に閉塞する必要がある。しかしながら、他の状況では、永久的な閉塞は望ましくない場合がある。このようなことは、例えば、もし、部分的に閉塞した腫瘍をさらに治療するために再度診察する必要があるなら、起こり得る。血管過多腫瘍を閉塞するための以前に公知の治療様式では、シアノアクリレート材料および小粒子PVAのような材料を使って、永久的な「移植片」を形成するが、これは、硬いポリマー分枝移植片または複数の小粒子のいずれかであり、これらは、形状束縛部(例えば、テーパ付き血管直径)に衝突することにより、流れを阻止する。

40

【0076】

しかしながら、閉塞した後も腫瘍の血管に再アクセスする必要があるため、万一に備えて、小さな側副が形成されているか、または側枝は充分には塞栓されていない。以前に

50

公知の治療様式を使うと、事実上、腫瘍を引き続き治療してうまく血管遮断する (devascularize) ために、腫瘍の血管系を再び疎通することは不可能である。

【0077】

しかしながら、本発明の原理に従って、所定時間 (1 ~ 3 週間) 後に再吸収を完結するように制御した持続性を有する液状塞栓材料を調製し得る。その持続時間は、血管閉塞が周囲の組織を壊死させる程には長くないものの、その腫瘍をその血液供給から効果的に「枯らす (starve)」のにちょうど十分に長くなるように、選択される。次いで、その疾患部位は、それを評価しかつこの液状塞栓治療を潜在的に繰り返すために、後の時点で、再アクセスされ得る。それゆえ、血管は、以前に治療しなかった血管の塞栓を可能にするように、再塞栓され得る。この処置は、この腫瘍が切除可能なサイズまで小さくなったと医師が納得するまで、何回も繰り返され得る。

10

【0078】

前述の方法で使用するための試料材料の構成は、90%のpH4のリン酸緩衝生理食塩水中の60%スクシンイミジルヒドロキシブタレートカルボキシメチル末端ポリエチレングリコールおよび40%スクシンイミジルヒドロキシブタレートプロピオネート末端ポリエチレングリコール (Shearwater Polymers, Huntsville, AL) の溶液A、およびpH9.5のホウ酸塩緩衝生理食塩水中の10%8-アーム20Kポリエチレングリコールアミン (Shearwater Polymers, Huntsville, AL) の溶液Bを含有する。

【0079】

図1で描写したような遠位バルーンカテーテルを使用して、これらの材料を、その環状空間を経由して送達し、生理学的な圧力および流れを効果的に阻止する配管において、再吸収可能な「プラグ」をうまく形成した。このプラグは、もし、生理学的に緩衝化した塩溶液の環境で適切な位置にとどめると、10 ~ 14日で、水溶性物質に溶解すると予想される。

20

【0080】

(実施例4)

(閉塞の取消)

前述の実施例3で記述した管腔の塞栓性閉塞は、その塞栓プロセス用の吸収性材料を使用する以外の方法で、取り消され得る。例えば、以前に公知の塞栓摘出カテーテルおよび関節切除 (arthrectomy) デバイスもまた、管腔内からヒドロゲル塞栓を取り除いて管腔を通る流れを再び確立するのに使用され得る。このような可逆性の閉塞はまた、オスおよびメスの両方の動物およびヒトにおいて、可逆的な不妊化を行うのに重要であり得る。以前に公知の関節切除デバイス (例えば、ロートプレーター (rotoblaters)) もまた、このような場合において、管腔に再カニューレ挿入して不妊を元に戻すのに、有利に使用され得る。

30

【0081】

(実施例5)

(血管穿刺閉合材料の調製)

前述の材料はまた、血管内処置後に止血を行うために、血管穿刺閉合システムと組み合わせて、使用され得る。以前に公知の様式には、処置後の止血のためにフィブリンおよびコラーゲン系材料を使用することを含む。例えば、Duet (登録商標) システム (これは、Vascular Solutions, Inc., Minneapolis, Minnesotaが開発した) は、導入器鞘 (introducer sheath) を通って血管に導入されるバルーンカテーテルを有するデバイスを含む。この遠位場バルーンを膨張し、血管壁を保持して、止血を制御する。一旦、血流が止まると、このカテーテルを通して、この送達システムと導入器鞘との間の環状空間へと、フィブリン材料を注入する。しかしながら、このようなシステムから生じる問題は、これらのフィブリン材料の潜在的な生体適合性、予測できない硬化速度、およびこの血管システムへのフィブリン材料の潜在的な導入が原因となる。

40

50

## 【 0 0 8 2 】

対照的に、本明細書中で記述した方法および装置は、生体吸収性のゲル移植片を使用して、即座の止血をもたらす。1実施態様では、低プロファイル送達システムが設けられ、これは、その近位末端にて、ピストン/シリンダーアセンブリを使用し、その遠位末端にて、コーティングした拡大可能メッシュを使用する。このデバイスを、導入器鞘に導入し、そして傘のように展開するが、それは、血管壁の内部に寄りかかっている。次いで、これらのゲル形成材料を患者に導入し、そしてこの傘デバイスと導入器鞘との間の環状空間に導入する。

## 【 0 0 8 3 】

図5の実施態様に関して、これらの材料は、この環状空間で混ざり、そして金型としてこの傘デバイスを使用して、適切な位置で硬化し、それにより、この塞栓材料が血管に導入されるのを防止する。この実施例5で使用するのに好ましい材料の構成は、90%のpH4のリン酸緩衝生理食塩水中の60%スクシニミジルヒドロキシブタレートカルボキシメチル末端ポリエチレングリコールおよび40%スクシニミジルヒドロキシブタレートプロピオネート末端ポリエチレングリコール(Shearwater Polymers, Huntsville, AL)の溶液A、ならびにpH9.5のホウ酸塩緩衝生理食塩水中の10%8-アーム20Kポリエチレングリコールアミン(Shearwater Polymers, Huntsville, AL)の溶液Bを含有する。

## 【 0 0 8 4 】

血管モデルとして6mmの配管を使用して、前述の材料の製剤を用いて、実験を行った。この送達デバイスは、6F導入器鞘の内側に配置した同軸遠位バルーンカテーテルであった。このカテーテルの環状空間は、これらの2種の材料の混合チャンバとして使用し、このバルーンを膨張することによって、遠位流れを閉塞した。これらの材料を、この同軸カテーテルを通して注入し、この配管モデルにおいて、プラグを形成した。このバルーンを収縮し、このカテーテルを取り除いて、「プラグ」を残した。後に残った軌道は、直ちに閉じて、生理学的な圧力および流れを阻止した。

## 【 0 0 8 5 】

インビボのブタの大腿動脈において、実験を行った。この動物の大腿動脈に経皮的にアクセスし、7F導入器セットを配置した。この大腿動脈に、この導入器鞘の遠位先端を越えて、ワイヤで強化したバルーンカテーテルを前進させた。このバルーンを僅かに膨張させ、その穿刺部位に引き戻した。このバルーンを引いて大腿動脈の内壁と接触させるにつれて、この導入器鞘を取り除き、血流がこの軌道に流れ込むのを効果的に阻止した。

## 【 0 0 8 6 】

次いで、この導入器鞘の側面ポートに、上記の2種の材料を注入し、この鞘内で混合して、重合させた。これらの材料をまた、このバルーンを適切な位置に残して下流塞栓に対して保護しつつ、この導入器を取り除くにつれて、注入した。これらの材料は、この軌道を満たし、その空洞からこぼれて重合し、それにより、重合を確認した。次いで、このバルーンを収縮し、この軌道部位に圧力を維持しつつ、取り除いた。圧力を解除したが、脚の運動中には、残っていることが明らかになった。このゲルプラグは、切開後、無傷であり、そのアクセス部位からの出血を効果的に阻止することが明らかになった。

## 【 0 0 8 7 】

(実施例6)

(手術室用途のためのキット)

手術室設定で使用するためのキットを組み立てた。このキットは、ゴムストッパーおよびクリンキャップ付きの2個のバイアル(West Co., Lionville, PA)からなり、これは、それぞれ、成分Aおよび成分Bを含有する。成分Aおよび成分Bは、液体形状で安定な前混合溶液として、存在し得る。この場合、これらの溶液は、水溶液として無菌濾過され、次いで、バイアルまたは注射器に満たされ得る。これらのバイアルまたは注射器は、第二パウチ内または真空形成容器に無菌包装され得る。もし、この包装が無菌でなされないなら、このキットは、清浄条件下にて包装され、そしてこれらのバイ

10

20

30

40

50

アルの外側を無菌化する放射線プロセスを使用することにより、滅菌され得る。

【0088】

このキットはまた、2個の粉末充填バイアル（これは、成分Aおよび成分Bを含有する）および2本の前充填注射器（これは、これらの粉末の構成に適切な緩衝水溶液を含有する）からなり得る。この再構成流体は、必要に応じて、この塞栓剤の投入の視覚化を助けるために、この溶液内に分散または溶解された放射線不透明化剤を含有し得る。これらの再構成流体を含有する注射器は、その介入処置の時点で、各粉末含有バイアルを再構成するのに使用され得る。好ましくは、これらの緩衝液は、これらの粉末の最大「ポットライフ」（すなわち、これらの粉末の再構成後の有効寿命）を達成するがこれらの2種の流体を展開部位で混合すると急速な反応が可能になるような様式で、選択される。

10

【0089】

あるいは、これらの再構成流体はまた、この手術室設定内で注射器に引き上げられるバイアルに満され得る。これらのキット、成分Aおよび成分Bを含有する2つのバイアルの全成分を、真空形成挿入物（または医用包装の当業者に周知の他の容器または類似のもの）に配置し、そして密封する。この挿入物またはパウチは、さらに、このキットを機械的な損傷からさらに保護するために、第二容器に配置され得る。このキットは、次いで、最終的に滅菌され得る。遊離ラジカル重合可能材料を使用する場合には、これらの粉末をエチレンオキシドで滅菌するのが適切である。

【0090】

（実施例7）

（動脈瘤包装（encasement）の安定化）

医学文献では、脳血管動脈瘤および他の動脈瘤が、その動脈瘤を可塑性重合可能材料（例えば、シアノアクリレートおよびPMMAセメント）で満たすかまたはそこにいれずれかにより、内部的および外部的に安定化され得ることは周知である。このような材料は、しかしながら、いくつかの欠点を有する。例えば、動脈瘤の外部包装については、このような以前に公知の材料は、粘度が低く、容易にコーティングを形成しない。例えば、シアノアクリレートは、脆いケーシング（casing）をなし、これは、砕けたり、動脈瘤を破裂したりし得る。このような以前に公知の材料はまた、毒性の問題がある。

20

【0091】

動脈瘤を包装する可撓性で強力に急速に重合される材料であって、周囲の脳実質組織と一体化できる材料を提供することが望まれている。本発明の原理に従って、動脈瘤を包装するのに、適切な分子量および濃度のPEG-ジアクリレート型材料（例えば、実施例1のレドックス系発泡ゲル）が使用され得る。この材料は、分離したゲルまたは発泡ゲルのいずれかの形成を起し得る。発泡したゲルは、その多孔質構造のために、このゲルを組織内に組み込むのを促し得、それにより、動脈瘤を永久的に安定化する。この材料はまた、二重注射器およびカテーテル系システム（例えば、上記のもの）を使用して徐々に適用され、非外傷性コーティングを形成し得る。

30

【0092】

加えて、生体適合性の織物（例えば、これは、典型的には、合成移植片を形成するのに使用される）は、シートとして使用されるか、または動脈瘤の外側に包まれ得る。この織物の回りに一部の間隙（これは、動脈瘤を弱め得る）が残り得る可能性を検討するために、これらの空間の回りおよびその間には、重合可能なヒドロゲル材料が注入され、それにより、この動脈瘤を強化する。血管内では、このヒドロゲルが密封作用を与えつつ、この移植片材料により、高い圧力が保持される。

40

【0093】

動脈瘤を血管内から安定化するためには、殆どの塞栓材料は、その下流を塞栓して梗塞および卒中を引き起こすという潜在的な危険を与える。この危険は、適切なカテーテルを使用することにより最小にされ得るが、この問題は、依然として、なくすのが困難であり、それに付随した死亡の非常に高いリスクがある。もし、動脈瘤の回りでステント移植片型の織物移植片材料を展開し、次いで、カテーテルを使用して、この織物材料を通して塞栓

50

材料（例えば、PEG-DAGel）を展開するなら、いずれかの下流塞栓を防止するための安全策として、この移植片材料を使用することが可能であり、その結果、また、動脈瘤が良好に充填される。

【0094】

本発明の好ましい例証的な実施態様が上で記述されているものの、本発明の範囲から逸脱することなく、本明細書中にて、種々の変更および改良を行い得ることは、当業者に明らかであり、添付の請求の範囲では、本発明の真の精神および範囲に入るこのような変更および改良を全て網羅すると解釈される。

【図面の簡単な説明】

本発明のそれ以上の特徴、その性質および種々の利点は、添付の図面および好ましい実施態様の上記詳細な説明から明らかとなる。

10

【図1A】 図1Aは、身体の管腔または動静脈の形成異常を閉塞するのにインサイチュで架橋可能な2種の成分を注入するために本発明に従って作製された送達システムの側面図である。

【図1B】 図1Bは、図1Aの1B-1B線に沿って取り出した断面図である。

【図2】 図2は、図1の装置を使用してファロピウス管を閉塞する方法を図示している。

【図3】 図3は、可撓性遠位領域および混合チャンバを有する本発明の送達システムの部分断面側面図である。

【図4】 図4は、操縦可能先端を有する本発明の送達システムの側面図である。

20

【図5A】 図5Aは、図4の装置を使用して動脈瘤を排除する方法を図示している。

【図5B】 図5Bは、図4の装置を使用して動脈瘤を排除する方法を図示している。

【図1A】

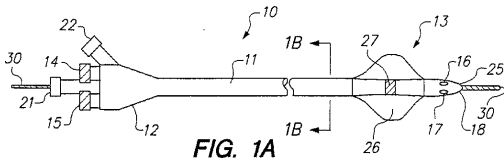


FIG. 1A

【図1B】

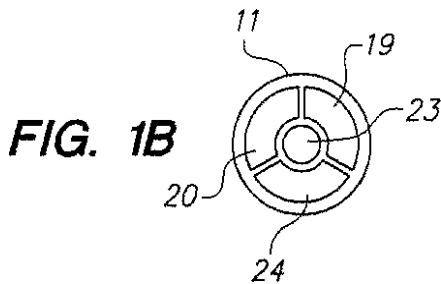


FIG. 1B

【図2】

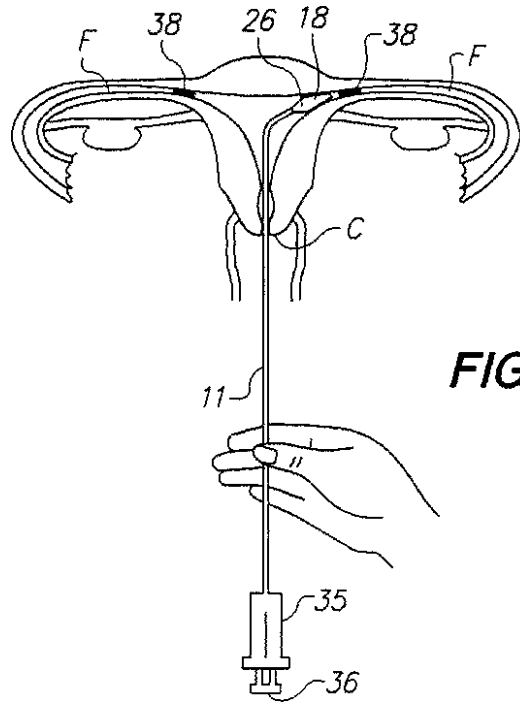


FIG. 2

【図3】

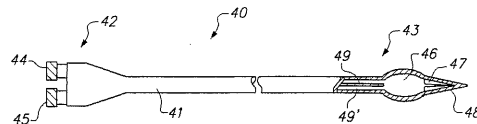


FIG. 3

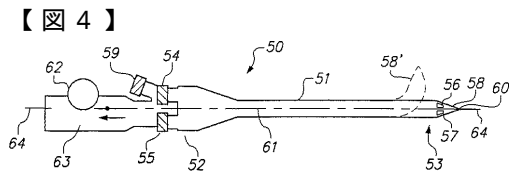


FIG. 4

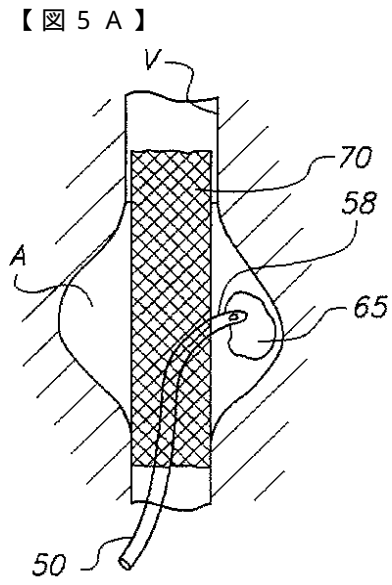


FIG. 5A

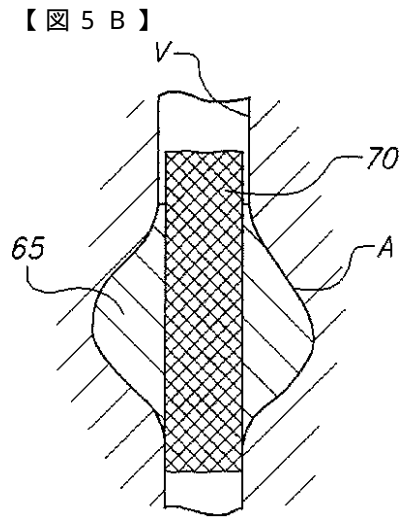


FIG. 5B

---

フロントページの続き

審査官 宮崎 敏長

- (56)参考文献 特開昭54-000494(JP,A)  
特開平09-266881(JP,A)  
特開平08-038613(JP,A)  
特表平11-502552(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 25/00 - A61M 25/18  
A61M 31/00  
A61B 17/00  
B05B 1/02