



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0098794
(43) 공개일자 2014년08월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 17/03 (2006.01) *A61B 17/12* (2006.01)
A61F 2/01 (2006.01) *A61M 29/02* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7016461
- (22) 출원일자(국제) 2012년11월21일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년06월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/066429
- (87) 국제공개번호 WO 2013/078438
국제공개일자 2013년05월30일
- (30) 우선권주장
61/563,400 2011년11월23일 미국(US)
61/669,645 2012년07월09일 미국(US)

- (71) 출원인
마이크로벤션, 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 92780 터스틴 발렌시아 애비뉴
1311
- (72) 발명자
보우만, 히쓰
미국, 캘리포니아 92679, 트라부코 캐니언, 토마
호크 스트리트 16
- (74) 대리인
장명구

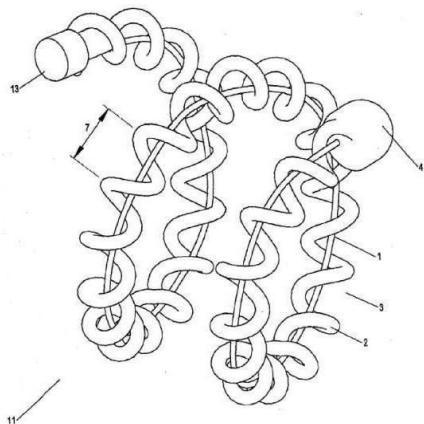
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 성형된 와이어를 가진 색전장치

(57) 요약

혈관 동맥류 등의 색전술과 같이 신체강의 폐색을 위한 장치 및 상기 장치를 이용하고 제조하기 위한 방법. 상기 장치는 신규한 팽창성 재료, 신규한 기초구조 설계 또는 모두를 포함할 수 있다. 제공된 장치는 신체 조직, 관, 장 등에 대해 손상을 줄이거나 손상을 전혀 주지 않고 매우 유연하고 전개된다.

대 표 도



특허청구의 범위

청구항 1

동글지 않은 횡단면 형상을 가진 와이어로부터 형성된 나선형 전달 부재 및,
상기 나선형 전달 부재로부터 팽창 부재를 포함하는 체강(body cavities)용 폐색장치.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 동글지 않은 횡단면 형상은 서로 다른 위치들에서 변화하는 길이의 직경을 가지는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 동글지 않은 횡단면 형상은 타원인 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 동글지 않은 횡단면 형상은 비원형인 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 동글지 않은 횡단면 형상은 중심의 오목부를 가진 반원 형상인 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 동글지 않은 횡단면 형상은 이중 D 형상인 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 동글지 않은 횡단면 형상은 중간 채널을 가진 반원 형상인 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 동글지 않은 횡단면 형상은 원호 형상인 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기 동글지 않은 횡단면 형상은 U 자 형상인 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 10

와이어로부터 성형되는 나선형 전달 부재,

상기 나선형 전달 부재의 원위 단부에 위치하고 간격없는 구조내에 배열된 복수 개의 제 1 루프들을 포함한 상기 나선형 전달 부재의 제 1 섹션을 포함하고

상기 나선형 전달 부재의 상기 제 1 섹션과 근위 배열되고 간격을 가진 구조내에 배열된 복수 개의 제 2 루프들을 포함한 상기 나선형 전달 부재의 제 2 섹션을 포함하며,

상기 나선형 전달 부재내에 배열된 팽창 부재를 포함한 체강용 폐색장치.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 팽창 부재는 상기 제 2 섹션내에 위치하고, 상기 팽창 부재의 원위 단부는 상기 제 1 섹션과 근위 배열되는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 상기 제 2 섹션은 약 0.001 인치 내지 약 0.010인치의 간격 크기를 가지는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 13

제 10 항에 있어서, 상기 제 2 섹션은 약 0.003인치의 간격 크기를 가지는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 14

제 10 항에 있어서, 상기 와이어가 비원형인 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 15

제 10 항에 있어서, 상기 와이어는 약 0.001인치 내지 약 0.010인치의 필라 폭 및 약 0.0005인치 내지 약 0.008인치의 필라 두께를 가지는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 16

제 10 항에 있어서, 상기 제 2 섹션은 인접하게 위치하고 용융된 복수 개의 루프들을 포함하는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 17

와이어로부터 성형된 나선형 전달 부재,

상기 와이어의 서로 이격된 복수 개의 루프들을 포함한 상기 나선형 전달 부재의 간격을 가진 복수 개의 영역들,

상기 와이어의 용융된 복수 개의 루프들을 포함한 용융된 복수 개의 영역들 및,

상기 나선형 전달 부재내에 배열된 팽창 부재를 포함한 체강용 폐색장치.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 각각의 상기 용융된 영역은 상기 간격을 가진 영역들 중 한 개와 인접하게 배열되는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 19

제 17 항에 있어서, 각각의 상기 용융된 루프들은 나땀 조인트, 글루(glue) 또는 용접에 의해 부착되는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 20

제 17 항에 있어서, 각각의 상기 간격을 가진 영역들은 동일한 길이를 가지는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 21

제 17 항에 있어서, 각각의 상기 간격을 가진 영역들의 길이는 상기 폐색장치의 원위 단부를 향해 증가하는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 22

제 17 항에 있어서, 각각의 상기 간격을 가진 영역들의 길이는 상기 폐색장치의 원위 단부를 향해 감소하는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 23

상기 와이어로부터 형성된 나선형 전달 부재를 포함하고, 상기 와이어는 복수 개의 서로 이격된 루프들을 형성 하며,

상기 와이어의 서로 이격된 복수 개의 루프들을 포함한 상기 나선형 전달 부재의 간격을 가진 복수 개의 영역들

을 포함하고,

복수 개의 고정 거리의 영역들을 포함하며, 상기 고정 거리의 영역들은 고정 부재들에 의해 서로 미리 정해진 거리로 유지되고 서로 이격된 복수 개의 루프들의 인접한 적어도 두 개의 루프들을 포함하며,

상기 나선형 전달 부재내부에 배열된 팽창 부재를 포함하는 체강용 폐색장치.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 상기 고정 부재들은 상기 인접한 적어도 두 개의 루프들과 납땜되거나 용접되거나 결합되는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 25

제 23 항에 있어서, 각각의 상기 고정 거리 영역들은 상기 간격을 가진 영역들을 따르고 진행하는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 26

제 23 항에 있어서, 각각의 상기 이격된 루프들은 서로 균일하게 이격되는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 27

제 23 항에 있어서, 상기 고정 거리의 영역이 가지는 인접한 적어도 두 개의 상기 루프들은, 상기 간격을 가진 영역들의 이격된 루프들보다 더 큰 거리를 가지며 서로로부터 이격되는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 28

제 23 항에 있어서, 상기 고정 거리의 영역이 가지는 인접한 적어도 두 개의 상기 루프들은, 상기 간격을 가진 영역들의 이격된 루프들보다 더 큰 거리를 가지며 서로로부터 이격되는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 29

제 23 항에 있어서, 간격을 가진 각 영역들의 길이는 상기 폐색장치의 원위 단부를 향해 증가하는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 30

이격된 복수 개의 루프들을 형성하는 나선형 전달 부재를 제공하는 단계,

상기 나선형 전달 부재의 내부에 팽창요소를 배열하는 단계,

상기 나선형 전달 부재에 상기 팽창요소를 부착하는 단계,'

상기 나선형 전달 부재의 직경을 감소시키기 위해 상기 팽창요소를 신장시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 폐색장치의 제조방법.

청구항 31

제 30 항에 있어서, 상기 팽창요소를 팽창시키고 상기 나선형 전달 부재의 직경을 확대시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 폐색장치의 제조방법.

청구항 32

와이어로부터 성형된 나선형 전달 부재를 포함하고, 상기 와이어는 구속되지 않은 상태의 불구속 직경을 가진 복수 개의 이격된 루프들을 형성하며,

상기 나선형 전달 부재내에 배열되고 상기 전달 부재에 부착되는 팽창 부재를 포함하고, 상기 팽창 부재는 상기 이격된 복수 개의 루프들의 적어도 일부분이 가지는 상기 불구속 직경을 상대적으로 작은 구속 직경으로 감소시

키기 위해 인장되는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 33

제 32 항에 있어서, 상기 나선형 전달 부재의 이격된 루프들은 상기 구속 직경으로부터 상기 불구속 직경까지 팽창될 수 있는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 34

제 32 항에 있어서, 상기 팽창 부재는 상기 나선형 전달 부재의 원위 단부와 근접한 위치에서 상대적으로 큰 인장상태를 가지는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 35

제 32 항에 있어서, 상기 팽창 부재는 상기 나선형 전달 부재의 근위 단부와 근접한 위치에서 상대적으로 큰 인장상태를 가지는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 36

제 32 항에 있어서, 상기 팽창 부재는 서로 다른 크기의 인장상태를 각각 가지는 복수 개의 축 방향 색션들을 가지는 것을 특징으로 하는 폐색장치.

청구항 37

나선형 전달 부재를 가진 폐색장치를 제공하는 단계,
상기 폐색장치를 환자의 체강내에 전달하는 단계,
상기 나선형 전달 부재내에서 팽창부재를 팽창시키는 단계 및,
상기 나선형 전달 부재의 직경을 팽창시키는 단계를 포함하는 폐색장치의 이용방법.

청구항 38

제 37 항에 있어서, 상기 나선형 전달 부재는 초기에 구속 직경을 가지는 것을 특징으로 하는 폐색장치의 이용방법.

청구항 39

제 38 항에 있어서, 상기 나선형 전달 부재는 불구속 직경까지 팽창되는 것을 특징으로 하는 폐색장치의 이용방법.

청구항 40

제 39 항에 있어서, 상기 팽창 부재는, 상기 나선형 전달 부재가 상기 구속 직경을 가질 때 인장상태에 있고 상기 나선형 전달 부재가 상기 불구속 직경을 가질 때 팽창되는 것을 특징으로 하는 폐색장치의 이용방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은, "성형된 와이어를 가진 색전 장치(embolic device)"라는 제목으로 2011년 11월 23일 출원된 미국 가출원 제 61/563,400 호 및, "성형된 와이어를 가진 색전 장치"라는 제목으로 2012년 7월 9일 출원된 미국 가출원 제 61/669,645 호를 우선권 주장하며, 본 명세서에서 전체 내용을 참고로 한다.

배경 기술

[0002]

다수의 임상적 상황에서 체강(body cavities), 혈관 및 다른 관내강이 색전술(embolization)에 의해 폐색(occlusion)되는 것이 필요하다. 예를 들어, 살균을 위한 나팔관(fallopian tubes)의 폐색 및 개존 난원공(patent foramen ovale), 동맥관 개존술(patent ductus arteriosus), 및 좌심방 부속물(left atrial appendage) 및 심방 중격결손증(atrial septal defect)과 같은 심장 결손증의 폐색 치료. 상기 임상적 상황에서 폐색장치의 기능은, 환자를 치료하기 위해 체액(bodily fluids)이 상기 체강, 관내강, 혈관, 공간 또는 결손(defect)부분 내부로 통해 유동하는 것을 사실상 막거나 방해하는 것이다.

[0003]

혈관 색전술은 다수의 임상적 상황에서 필요하다. 예를 들어, 혈관 출혈(vascular bleeding)을 제어하고 종양으로 혈액공급을 폐색시키며 혈관동맥류(vascular aneurysms), 특히 뇌동맥류(intracranial aneurysms)를 폐색하기 위해 혈관색전술이 이용되어 왔다. 최근에, 동맥류를 치료하기 위한 혈관 색전술이 많은 관심을 받았다. 몇 가지 서로 다른 양상들이 종래기술에 알려져 있다. 가능성을 보이는 한 가지 방법은 트롬보겐 마이크로코일(thrombogenic microcoils)을 이용하는 것이다. 상기 마이크로 코일은 생체적합성 합금(biocompatible metal alloy(s))(전형적으로 백금 또는 텅스텐과 같은 방사선비투과성(radio-opaque) 재료) 또는 적합한 폴리머로 제조된다. 예를 들어, 마이크로코일의 예들이 하기 특허들에 공개된다. 리차트(Ritchart) 등의 미국특허 제4,994,069호, 베틀러(Butler) 등의 미국특허 제5,133,731호, 미국특허 제5,226,911호-체(Chee)등, 미국특허 제5,312,415호 팔리모(Palermo), 미국특허 제5,382,259호-펠프스(Phelps)등, 미국특허 제5,382,260호-도만디(Dormandy, Jr.)등, 미국특허 제5,476,472호-도만디(Dormandy, Jr.)등, 미국특허 제5,578,074호-미리지안(Mirigian), 미국특허 제5,582,619호-肯(Ken), 미국특허 제5,624,461호-마리안트(Mariant), 미국특허 제5,645,558호-호튼(Horton, 미국특허 제5,658,308호-스나이더(Snyder) 및 미국특허 제5,718,711호-베렌스타인(Berenstein) 등, 본 명세서에서 전체 내용을 참고로 한다.

[0004]

성공한 마이크로코일의 특수 형태는, 구글리엘미 등의 미국특허 제5,122,136호에 설명된 구글리엘미 분리가능한 코일(Guglielmi Detachable Coil)(GDC)이다. 상기 GDC는, 납땜 연결에 의해 스테인레스 강재질의 전달 와이어에 고정된 백금 와이어 코일을 이용한다. 상기 코일이 동맥류내에 배열된 후에, 전류가 상기 전달와이어에 가해지고 상기 납땜 연결을 전해적으로 분리시켜서, 상기 코일을 상기 전달와이어로부터 분리시킨다. 또한 전류가 가해지면, 상기 코일에 양의 전하가 형성되어 음전하를 띠는 혈액세포, 혈소판(platelets) 및 피브리노겐을 끌어 당겨서, 코일의 트롬보겐화(thrombogenicity)를 증가시킨다. 서로 다른 직경과 길이를 가진 몇 개의 코일들이, 동맥류가 완전히 채워질 때까지 동맥류속으로 채워질 수 있다. 따라서 상기 코일은 동맥류내에 혈전을 생성하고 고정하여 혈전의 이동(displacement) 및 파쇄(fragmentation)를 방해한다.

[0005]

혈관 폐색(vaso-occlusive)장치의 예가 그린느 쥬니어(Greene, Jr.) 등의 미국특허 제6,299,619호, 그린느 쥬니어(Greene, Jr.) 등의 미국특허 제6,602,261호, 동시계류중인 마르티네즈(Martinez)의 미국특허 출원 제10/631,981호에 설명된다. 모든 권리가 본 출원의 양수인에게 양도되었고 본 명세서에서 전체 내용을 참고로 한다. 상기 특허들은, 코일의 외부표면에 배열되고 한 개이상의 확장(expansile) 요소들을 가진 마이크로코일을 포함한 혈관 폐색장치들을 공개한다. 상기 확장 요소들은, 다수의 확장 폴리머 하이드로겔(hydrogels) 또는 선택적으로 혈액유동과 같은 생리학적 환경에 노출될 때 환경 변수(예를 들어, 온도 또는 pH)의 변화에 응답하여 팽창되는 환경에 민감한 폴리머들로 형성될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006]

본 발명은, 전달 부재, 한 개이상의 신규한 팽창요소들 및 이들의 조합을 포함한 신규한 혈관 폐색장치에 관한 것이다. 일반적으로 상기 팽창요소 또는 팽창요소들은 팽창성 폴리머(expansile polymer)를 포함한다. 상기 전달 부재는, 일부 실시예들에서 전달 기구에 대한 결합(coupling)을 허용하고 다른 실시예들에서 상기 폐색장치의 방사선불투과성(radiopaque)을 향상시키는 구조를 제공하여 상기 팽창요소의 전달을 용이하게 하기 위해 이

용될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0007]

실시예에서, 상기 전달 부재는 상기 둥글지 않은 횡단면 형상을 가질 수 있다. 예를 들어, 상기 전달 부재의 외이어는 타원형(oval), 반원, 반 타원(halve oval), 이중 D 또는 원호 형상을 가질 수 있다.

[0008]

실시예에서 팽창성 폴리머는, 크루즈(Cruise) 씨 등에게 허여되고 2005년 4월 12일에 공개된 미국특허 제 6,878,384호에 설명되고, 본 명세서는 상기 문헌의 공개를 참고로 하며 환경에 반응하는 폴리머 재질의 하이드로겔(hydrogel)이다. 또 다른 실시예에서, 상기 팽창성 폴리머는 소듐 아크릴산염(sodium acrylate) 및 폴리(에틸렌 글리콜)(poly(ethylene glycol) 유도체를 포함한 신규한 하이드로겔이다. 또 다른 실시예에서, 상기 팽창성 폴리머는 플로로닉스[®](Pluronics) 유도체를 포함한 하이드로겔이다.

[0009]

실시예에서, 상기 팽창요소 폴리머는, 이온화가능한 기능성 그룹들을 가지고 매크로머(macromer)로 제조된 신규한 하이드로겔이다. 상기 매크로머는 비이온 및/또는 에틸렌적으로 불포화될 수 있다.

[0010]

실시예에서 매크로머는, 약 5,000 내지 약 15,000 그램/몰(grams/mole)의 분자량을 가질 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 매크로머는 약 7,500 내지 약 12,000 그램/몰의 분자량을 가질 수 있다. 실시예에서, 상기 매크로머는 8,000 그램/몰의 분자량을 가진다.

[0011]

실시예에서, 상기 하이드로겔은 폴리에테르(polyethers), 폴리우레탄(polyurethanes) 및 그 유도체 또는 조합으로 제조될 수 있다. 실시예에 의하면, 상기 이온화가능한 기능성 그룹은, (예를 들어, 아민(amines) 또는 그 유도체 또는 조합의) 기본 그룹 또는 (예를 들어, 카르복실산(carboxylic acids) 또는 그 유도체 또는 조합의) 산 그룹을 포함할 수 있다. 이온화가능한 기능성 그룹이 기본 그룹을 포함하면, 상기 기본 그룹은 pKa보다 큰 pHs에서 양자가 제거되거나 상기 기본 그룹의 pKa보다 작은 pHs에서 양자가 제공될 수 있다. 이온화가능한 기능성 그룹이 산 그룹을 포함하면 산 그룹은 pKa보다 작은 pHs에서 양자가 제공되거나 상기 산 그룹의 pKa보다 큰 pHs에서 양자가 제거될 수 있다.

[0012]

실시예에서 상기 매크로머는 비닐(vinyl), 아크릴산염(acrylate), 아크릴아미드(acrylamide), 또는 폴리(에틸렌 글리콜)의 메타크릴레이트 유도체 또는 그 조합체를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 상기 매크로머는 폴리(에틸렌 글리콜) 디-아크릴아미드(di-acrylamide)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 하이드로겔은 사실상 자유롭고, 언바운드 아크릴아미드(unbound acrylamide)를 가지지 않는 것이 선호된다.

[0013]

실시예에서, 상기 매크로머는 적어도 두 개의 에틸렌적으로 불포화된 성분들을 포함하는 화합물로 교차결합(cross-linked)될 수 있다. 에틸렌적으로 불포화된 화합물의 예는, N, N'-메틸렌비스아크릴아미드(methylenebisacrylamide), 그 유도체 또는 그 조합체를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 상기 하이드로겔은 중합 개시제를 이용하여 준비될 수 있다. 적합한 중합 개시제는, N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민(tetramethylethylenediamine), 과황산 암모늄(ammonium persulfate), 아조비스이소부티로니트릴(azobisisobutyronitnle), 과산화 벤조일(benzoyl peroxides) 또는 그 유도체 또는 그 조합체를 포함한다. 상기 중합 개시제는 수성 또는 유기 용제속에서 용해될 수 있다. 예를 들어, 아조비스이소부티로니트릴은 수용성이다. 그러나, 2,2'-아조비스(2-메틸프로프리온아미딘) 디하이드로클로라이드(2,2'-azobis(2-methylpropionamidine) dihydrochloride)과 같은 아조비스이소부티로니트릴의 수용성 유도체는 이용할 수 없다. 또 다른 실시예에서, 상기 하이드로겔은 생리학적 조건에서 사실상 재흡수성을 가지지 않고(non-resorbable) 분해되지 않는 성질 또는 양자 성질을 가질 수 있다.

[0014]

실시예에서, 본 발명은 동물내에 이식하기 위해 환경에 반응하는 하이드로겔을 준비하기 위한 방법을 포함한다. 상기 방법은, 에틸렌적으로 불포화된 적어도 한 개의 성분, 적어도 한 개의 이온화가능한 기능성 그룹 및 적어도 한 개의 에틸렌적으로 불포화된 성분을 가진 적어도 한 개의 매크로머 또는 모노머, 적어도 한 개의 중합 개시제 및 적어도 한 개의 용제를 비이온화되는 것이 선호되는 적어도 한 개의 매크로머와 결합하는 것을 포함한다. 상기 용제는 수성 또는 유기 용제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 용제는 물이다. 다음에, 상기 하이드로겔은, 환경에 반응하는 하이드로겔, 생리학적 조건에서 반응하는 것이 선호되는 하이드로겔을 준비하기 위해 처리될 수 있다. 상기 이온화가능한 기능성 그룹(들)은, (예를 들어, 아민(amines) 또는 그 유도체 또는 조합의) 기본 그룹 또는 (예를 들어, 카르복실산(carboxylic acids) 또는 그 유도체 또는 조합의) 산 그룹을 포함할 수 있다. 상기 이온화가능한 기능성 그룹이 산 그룹을 포함하면, 처리단계는 상기 산 그룹에서 양자를 제공하기 위해 산 환경(acidic environment)속에서 하이드로겔을 배양하는 것을 포함한다. 상기 이온화가능한 기능성 그룹이 기본 그룹을 포함하면, 상기 처리단계는 상기 기본 그룹에서 양자를 제공하기 위해 기본 환경(basic environment)속에서 하이드로겔을 배양하는 것을 포함한다. 일부 환경에서, 상기 산 그룹들은 양자를 제거(de- protonated)할 수 있거나 반대로 상기 기본 그룹은 동물내에 이식된 후에 양자를 제공(protonated)될 수 있다.

[0015]

실시예에서, 에틸렌적으로 불포화된 매크로머는, 비닐(vinyl), 아크릴산염, 메타그릴레이트 또는 아크릴아미드 그룹, 그 유도체 또는 조합체를 가질 수 있다. 또 다른 실시예에서, 에틸렌적으로 불포화된 매크로머는, 폴리(에틸렌 글리콜), 그 유도체 또는 그 조합체를 기초로 한다. 또 다른 실시예에서, 에틸렌적으로 불포화된 매크로머는, 폴리(에틸렌 글리콜) 디-아크릴아미드, 폴리(에틸렌 글리콜) 디- 아크릴레이트, 폴리(에틸렌 글리콜) 디-메타크릴레이트, 그 유도체 또는 그 조합체이다. 또 다른 실시예에서, 에틸렌적으로 불포화된 매크로머는, 폴리(에틸렌 글리콜) 디-아크릴아미드이다. 에틸렌적으로 불포화된 매크로머는, 약 5% 내지 약 40% 중량의 농도에서 이용되고 약 20% 내지 약 30% 중량의 농도에서 이용되는 것이 선호된다. 상기 용제는 약 20% 내지 80% 중량의 농도에서 이용될 수 있다.

[0016]

실시예에서, 상기 결합단계는 또한 에틸렌적으로 불포화된 화합물을 포함한 적어도 한 개의 교차 결합제를 추가하는 것을 포함한다. 본 발명의 일부 실시예에서, 상기 교차 결합제는 필요하지 않을 수 있다. 다시 말해, 하이드로겔은 에틸렌적으로 불포화된 복수 개의 성분들을 가진 매크로머를 이용하여 준비될 수 있다. 다른 실시예에서, 중합 개시제는 환원 산화 중합 개시제 일 수 있다. 다른 실시예에서, 상기 중합 개시제는, N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민(tetramethyleneediamine), 과황산 암모늄(ammonium persulfate), 아조비스이소부티로니트릴(azobisisobutyronitrile), 과산화 벤조일(benzoyl peroxides), 2,2'-아조비스(2-메틸프로프리온아미딘) 디하이드로클로라이드(2,2'-azobis(2-methylpropionamidine) dihydrochloride) 또는 그 유도체 또는 그 조합체일 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 결합 단계는 포로시겐(porous)을 추가하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0017]

실시예에서, 에틸렌적으로 불포화된 매크로머는 폴리(에틸렌 글리콜) 디- 아크릴아미드를 포함하고, 적어도 한 개의 이온화가능한 그룹 및 적어도 한 개의 에틸렌적으로 불포화된 그룹을 가진 매크로머 또는 모노머 또는 폴리머는 소듐 아크릴산염을 포함하며, 중합 개시제는 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 및 과황산 암모늄을 포함하고 상기 용제는 물을 포함한다.

[0018]

실시예에서, 에틸렌적으로 불포화된 매크로머는 약 400 내지 약 35,000 그램/몰의 분자량을 가진다. 다른 실시예에서 에틸렌적으로 불포화된 매크로머는 약 5,000 내지 약 15,000 그램/몰의 분자량을 가진다. 실시예에서, 에틸렌적으로 불포화된 매크로머는 약 7,500 내지 약 12,000 그램/몰의 분자량을 가진다. 다른 실시예에서, 환경에 반응하는 하이드로겔은 생리학적 조건에서 사실상 재흡수성을 가지지 않거나 분해성을 가지지 않거나 재흡수성과 분해성을 가지지 않는다. 일부 실시예에서, 상기 환경에 반응하는 하이드로겔은 사실상 자유롭거나 언바운드 아크릴아미드(unbound acrylamide)를 전혀 가지지 않는다.

[0019] 실시예에서, 전달 부재는 금속, 플라스틱 또는 유사한 재료로 제조된 코일 또는 마이크로코일을 포함한다. 다른 실시예에서, 상기 전달 부재는 금속, 플라스틱 또는 유사한 재료로 제조된 브레이드(braid) 또는 니트(knit)를 포함한다. 다른 실시예에서, 상기 전달 부재는, 관속에 절단된 다수의 절단부 또는 요홈(groove)들을 가진 플라스틱 또는 금속을 포함한다.

발명의 효과

[0020] 실시예에서, 상기 팽창요소는 상기 전달 부재내에서 일반적으로 동축으로 배열된다. 다른 실시예에서 신장 저항 부재는 상기 팽창요소와 평행하게 배열된다. 다른 실시예에서, 상기 신장 저항 부재는 상기 팽창요소 주위에서 감기거나 묶이거나 비틀림된다. 다른 실시예에서 신장 저항 부재는 상기 팽창 요소내에 배열된다. 또 다른 실시예에서, 상기 신장 저항 부재는 상기 팽창 요소내에 배열되거나 부분적으로 팽창요소에 의해 둘러싸인다.

[0021] 실시예에서, 팽창요소와 전달 부재를 포함한 장치는 전달시스템에 분리가능하게 결합된다. 다른 실시예에서, 상기 장치는, 신체에 관을 밀어 넣거나 주입하여 전달되도록 구성된다.

[0022] 실시예에서, 팽창요소는 환경에 반응하고 신체 유체에 노출되면 팽창이 자연된다. 다른 실시예에서, 상기 팽창요소는 신체 유체와 접촉시 신속하게 팽창한다. 다른 실시예에서, 팽창요소는 세포성장을 위한 표면 또는 지지체를 형성하는 다공성 또는 망상(reticulated) 구조를 포함한다.

[0023] 실시예에서, 상기 팽창요소는 병소에 충진되는 것을 개선하기 위해 상기 전달 부재의 직경보다 큰 치수까지 팽창한다. 또 다른 실시예에서, 세포성장을 위한 지지체를 제공하고 약제, 단백질, 유전자, 피브린(fibrin) 등과 같은 생물학적 화합물과 같은 치료제의 방출을 위해 상기 팽창요소는 상기 전달 부재의 직경과 동일하거나 전달부재의 직경보다 작다.

도면의 간단한 설명

도 1은, 팽창요소의 팽창 전에 본 발명의 실시예를 도시하는 사시도.

도 2는, 도 1과 유사하고 팽창된 상태인 장치를 도시하는 사시도.

도 3은, 본 발명의 선택적 실시예를 도시하는 사시도.

도 4는 전달 부재가 유창(fenestrated) 관, 브레이드(braid) 또는 니트(knit)를 포함하는 선택적 실시예를 도시한 사시도.

도 5는, 상기 팽창요소와 대략 평행하게 형성되는 신축저항(stretch resistant) 부재를 포함한 선택적 실시예를 도시한 사시도.

도 6은, 상기 팽창요소와 대략 서로 엮인(intertwined) 신축저항(stretch resistant) 부재를 포함한 선택적 실시예를 도시한 사시도.

도 7은, 팽창요소가 전달부재 외부에서 루프(loop) 또는 폴드(fold)를 형성하는 선택적 실시예를 도시한 사시도.

도 8은, 도 1 및 도 2에 도시된 장치와 유사하고 팽창요소가 전달부재보다 큰 직경까지 팽창되는 선택적 실시예를 도시한 사시도.

도 9는 도 1 및 도 2에 도시된 장치를 도시하는 실시예의 측면도.

도 10은, 도 9의 장치를 도시한 분해사시도.

도 11은, 전달장치에 연결되고 도 9에 도시된 장치를 도시한 측면도.

도 12는, 본 발명을 따르는 임플란트의 선호되는 실시예를 도시한 측면도.

도 13은, 본 발명을 따르는 임플란트의 선호되는 실시예를 도시한 측면도.

도 14는, 본 발명을 따르는 전달부재를 도시한 횡단면도.

도 15는, 본 발명을 따르는 전달부재를 도시한 횡단면도.

도 16은, 본 발명을 따르는 전달부재를 도시한 횡단면도.

도 17은, 본 발명을 따르는 전달부재를 도시한 횡단면도.

도 18은, 본 발명을 따르고 도 14에 도시된 전달부재를 도시한 횡단면도.

도 19는 본 발명을 따르는 전달부재를 도시한 측면도.

도 20은, 본 발명을 따르는 전달부재를 도시한 측면도.

도 21은, 본 발명을 따르는 전달부재를 도시한 측면도.

도 22 내지 도 24는, 본 발명의 선택적 실시예를 따르는 전달부재의 측면도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025]

본 명세서에서, 상기 용어 "매크로머(macromer)"는 적어도 한 개의 활성 폴리머화 위치 또는 결합 위치(binding site)를 포함한 거대 분자를 의미한다. 매크로머는 모노머(monomer)들보다 더 큰 분자량을 가진다. 예를 들어, 아크릴아미드 단량체는 약 71.08 그램/몰의 분자량을 가지는 반면에, 폴리(에틸렌 글리콜) 디-아크릴아미드 거대 단량체(poly(ethylene glycol) di-acrylamide macromer)은 약 400 그램/몰 이상의 분자량을 가질 수 있다. 선호되는 거대 단량체는 비이온(non- ionic)이고, 즉 모든 pH에서 변하지 않는다.

[0026]

본 명세서에서, 용어 "환경에 반응하는(environmentally responsive)"은 pH, 온도 및 압력을 포함하지만 국한되지 않는 환경의 변화에 반응하는 재료(예를 들어, 하이드로겔)를 의미한다. 본 발명에서 이용하기 적합한 다수의 팽창 재료는 생리학적 조건에서 환경에 반응한다.

[0027]

본 명세서에서, 용어 "재흡수 불가능한(non- resorbable)"은, 신체 조직들에 의해 용이하거나 및/또는 사실상 노후 및/또는 흡수될 수 없는 재료 (예를 들어, 하이드로겔)를 의미한다.

[0028]

본 명세서에서, 용어 "팽창되지 않은(unexpanded)"은, 하이드로겔이 사실상 수화되지 않아서 팽창되지 않은 상태를 의미한다.

[0029]

본 명세서에서, 용어 "에틸렌적으로 불포화된(ethylenically unsaturated)"은, 적어도 한 개의 탄소- 탄소 이중 결합(double bond)을 포함한 화학물(chemical entity)을 의미한다.

[0030]

도 1 내지 도 8을 참고할 때, 상기 장치는 팽창 요소(expansible element)(1) 및 전달 부재(carrier member)(2)를 포함한다. 상기 팽창 요소(1)는 다양하고 적합한 생체 적합성 폴리머(biocompatible polymer)로 제조될 수 있다. 실시예에서, 상기 팽창 요소(1)는, 본 명세서에서 전체 내용을 참고로 하는 미국특허 제 7,070,607 호 및 제 6,684,884 호에 공개된 생체흡수성(bioabsorbable) 또는 생분해성(biodegradable) 폴리머로 제조된다. 다른 실시예에서, 상기 팽창 요소(1)는 부드러운 보호 재료(conformal material) 및 선호적으로 하이드로겔과 같은 팽창 재료로 제조된다.

[0031]

실시예에서, 상기 팽창 요소(1)를 형성하는 재료는 본 명세서에서 전체 내용을 참고로 하는 미국특허 제

6,878,384 호에 설명되고 환경에 반응하는(environmentally responsive) 하이드로겔이다. 구체적으로, 상기 미국특허 제 6,878,384 호에 설명되는 하이드로겔은, pH 또는 온도와 같은 환경적 변수의 변화에 반응하여 제어된 체적 팽창을 겪는 형태이다. 상기 하이드로겔은, (a) 적어도 한 개의 모노머 및/또는 폴리머를 포함하고 이들 중 적어도 일부분이 환경 변수의 변화에 민감하며, (b) 가교제(cross linking agent) 및 (c) 중합개시제(polymerization initiator)를 포함하는 액체 혼합물을 형성하여 준비된다. 필요한 경우에, 포로시겐(porosigen)(예를 들어, 염화나트륨(NaCl), 얼음 결정 또는 수크로스(sucrose))이 상기 혼합물에 추가되고 다음에 세포성장(cellular ingrowth)을 허용하는 충분한 다공성(porosity)을 하이드로겔에 제공하기 위해 결과적인 고형 하이드로겔로부터 제거될 수 있다. 상기 제어된 팽창속도는, 이온화될 수 있는 기능성 그룹(group)(예를 들어, 아민(amines), 카르복실 산)을 가진 에틸렌적으로 불포화된 모노머들을 포함시켜서 제공된다. 예를 들어, 아크릴 산(acrylic acid)이 교차결합된 네트워크내부로 포함되면, 카르복실산 그룹들에 양자를 제공(protonate)하기 위해 낮은 pH 용액내에서 하이드로겔이 배양(incubate)된다. 과도하게 낮은 pH 용액이 행구되고 하이드로겔이 건조된 후에, 하이드로겔이 생리학적 pH의 식염수(saline) 또는 혈액으로 충진된 마이크로카테터를 통해 삽입된다. 상기 카르복실산 그룹들에서 양자를 제거할 때까지 상기 하이드로겔은 팽창할 수 없다. 반대로 아민을 포함한 모노머가 교차 결합된 네트워크내부로 포함되면 하이드로겔은 아민으로부터 프로톤을 제거하기 위해 높은 pH 용액내에서 배양된다. 과도한 pH 용액이 행구되고 하이드로겔이 건조되면, 하이드로겔이 생리학적 pH의 식염수 또는 혈액으로 충진된 마이크로카테터를 통해 삽입된다.

[0032] 또 다른 실시예에서, 팽창요소(1)를 형성하는 재료가 미국특허 제 6,878,384 호에 설명된 것과 유사한 환경에 반응하는 하이드로겔일 수 있다. 그러나 에틸렌적으로 불포화되고 선호적으로 비이온의 매크로머가 적어도 한 개의 모노머 또는 폴리머를 대체하거나 증가시킨다. 놀랍게도 출원인의 발견에 의하면, 상기 실시예에 따라 준비된 하이드로겔은 미국특허 제 6,878,384 호에 따라 준비된 것보다 팽창되지 않은 상태에서 더욱 부드러운 상태 및/또는 더욱 가요성을 가진 상태일 수 있다. 또한 출원인의 발견에 의하면, 에틸렌적으로 불포화되고 선호적으로 비이온화된 매크로머(예를 들어, 폴리(에틸렌 글리콜) 및 그 유도체(derivatives))들이 상대적으로 부드럽고 팽창되지 않은 하이드로겔을 준비할 뿐만아니라 이온화될 수 있는 그룹들을 포함한 폴리머 또는 매크로머와 조합하여 환경에 반응하도록 제조하기 위해 처리될 수 있다. 팽창되지 않는 가요성(flexibility)의 놀라운 증가에 의해 하이드로겔은 예를 들어, 동물에 대해 이용되거나 신체 조직, 관(conduits), 강(cavities) 등에 손상을 주지 않거나 손상없이 이용될 수 있다.

[0033] 이온화될 수 있는 그룹들을 가진 모노머 또는 폴리머와 조합하여 비이온화된(non-ionic) 매크로머들로부터 준비되는 하이드로겔들은, 환경적 변수들의 변화에 응답하여 제어된 체적 팽창을 겪을 수 있다. 상기 하이드로겔들은, (a) 에틸렌적으로 불포화된 복수 개의 성분들(moieties)들을 가지고 선호적으로 비이온화된 적어도 한 개의 매크로머, (b)이온화될 수 있는 적어도 한 개의 기능성 그룹(functional group) 및 에틸렌적으로 불포화된 적어도 한 개의 부분들을 가진 매크로머 또는 폴리머 또는 모노머, 및 (c) 중합 개시제의 용제가 존재할 때 결합에 의해 준비될 수 있다. 일부 실시예에서 선택된 성분들은 하이드로겔을 형성하기에 충분할 수 있기 때문에, 상기 형태의 하이드로겔에 의해 교차 결합제는 불필요할 수 있다는 것을 주목할 필요가 있다. 상기 설명과 같이, 충분한 다공성을 가진 하이드로겔이 세포 성장을 허용하도록 포로시겐이 혼합물에 첨가되고 다음에 결과적으로 형성된 하이드로겔로부터 제거될 수 있다.

[0034] 하이드로겔을 포함하고 비이온화된 매크로머의 제어된 팽창속도가, 이온화될 수 있는 적어도 한 개의 기능성 그룹(예를 들어, 아민(amine), 카르복실 산)을 가진 적어도 한 개의 매크로머 또는 폴리머 또는 매크로머를 포함시켜서 제공될 수 있다. 상기 설명과 같이, 상기 기능성 그룹이 산(acid)이면 하이드로겔은 상기 그룹에 프로톤을 제공하기 위해 낮은 pH 용액내에서 배양된다. 과도하게 낮은 pH 용액이 행구되고 하이드로겔이 건조된 후에, 상기 하이드로겔이 식염수로 충진되는 것이 선호되는 마이크로카테터속으로 삽입될 수 있다. 상기 산 그룹(들)이 양자를 제거할 때까지 하이드로겔은 팽창할 수 없다. 반대로 상기 기능성 그룹이 아민이면 상기 그룹으로부터 프로톤을 제거하기 위해 상기 하이드로겔은 높은 pH 용액내에서 배양된다. 과도한 pH 용액이 행구되고 하이드로겔이 건조된 후에, 하이드로겔은 식염수로 충진되는 것이 선호되는 마이크로카테터속으로 삽입될 수 있다. 상기 아민(들)이 양자를 제거할 때까지 하이드로겔은 팽창할 수 없다.

[0035]

좀더 구체적으로 실시예에 의하면, 하이드로겔은, 적어도 한 개의 불포화 성분(unsaturated moiety)을 가진 적어도 한 개의 비이온 매크로머, 이온화될 수 있는 적어도 한 개의 기능적 그룹과 에틸렌적으로 불포화된 적어도 한 개의 성분을 가진 적어도 한 개의 매크로머 또는 모노머 또는 폴리머, 적어도 한 개의 중합 개시제 및 용제를 결합하여 준비된다. 선택적으로, 에틸렌적으로 불포화된 교차 결합제 및/또는 포로시겐이 또한 포함될 수 있다. 실시예에 의하면, 용제속의 비이온성 매크로머의 농도는 약 5% 내지 약 60%(w/w)의 범위를 가진다. 또 다른 실시예에 의하면, 용제속의 비이온성 매크로머의 농도는 약 20% 내지 약 30%(w/w)의 범위를 가진다. 실시예에 의하면, 용제속의 비이온성 매크로머의 농도는 약 25%(w/w)이다. 실시예에서 상기 비이온성 매크로머는, 폴리(에틸렌 글리콜)(poly(ethylene glycol), 그 유도체(its derivatives), 및 그 조합체이다. 상기 유도체는, 폴리(에틸렌 글리콜) 디-아크릴아미드(di-acrylamide), 폴리(에틸렌 글리콜) 디-아크릴레이트(di-acrylate), 및 폴리(에틸렌 글리콜) 디메타크릴레이크(dimethacrylate)를 포함하지만 한정되지 않는다. 폴리(에틸렌 글리콜) 디-아크릴아미드는 폴리(에틸렌 글리콜)의 선호되는 유도체이며 약 8,500 그램/몰(grams/mole)내지 약 12,000 그램/몰의 범위를 가지는 분자량을 가진다. 상기 매크로머는 20 개 미만의 중합장소(polymerization site)를 가지거나 10 개미만의 중합장소를 가지는 것이 선호되거나 약 5 개이하의 중합장소를 가지는 것이 더욱 선호되거나 약 2 개 내지 약 4 개의 중합장소를 가지는 것이 선호된다. 폴리(에틸렌 글리콜) 디-아크릴아미드는 두 개의 중합장소를 가진다.

[0036]

적어도 한 개의 이온화될 수 있는 기능성 그룹을 가진 선호되는 매크로머 또는 폴리머 또는 모노머는 카르복실산 또는 아미노 성분 또는 그 유도체 또는 그 조합체를 포함하지만 한정되지 않는다.

[0037]

소듐 아크릴레이트(Sodium acrylate)는 선호되는 이온화가능한 기능성 그룹을 포함한 화합물이고 94.04 그램/몰의 분자량을 가진다. 실시예에서, 용제속의 이온화가능한 매크로머 또는 폴리머 또는 모노머의 농도는 약 5% 내지 약 60%(w/w)의 범위를 가진다. 또 다른 실시예에 의하면, 용제속의 이온화가능한 매크로머 또는 폴리머 또는 모노머의 농도는 약 20% 내지 약 30%(w/w)의 범위를 가진다. 실시예에 의하면, 용제속의 이온화가능한 매크로머 또는 폴리머 또는 모노머의 농도는 약 27%(w/w)이다. 일부 실시예에서, 상기 이온화가능한 매크로머 또는 폴리머 또는 모노머의 적어도 약 10% 내지 50%는 pH 민감성(sensitive)을 가져야 한다. 다른 실시예에서, 상기 이온화가능한 매크로머 또는 폴리머 또는 모노머의 적어도 약 10% 내지 30%는 pH 민감성을 가져야 한다. 실시예에서, 본 발명의 매크로머- 포함 하이드로겔내에서 자유 아크릴아미드는 이용되지 않는다.

[0038]

상기 교차 결합제는, 이용될 때, 에틸렌적으로 불포화된 다주기능(multifunctional ethylenically unsaturated)화합물, 선호적으로 N, N'- 메틸렌비아크릴아미드(methylenebisacrylamide)일 수 있다. 상기 하이드로겔 재료의 생물분해성(biodegradation)이 필요하면, 생물분해성 교차 결합제가 선택될 수 있다. 용제속의 교차결합제 농도는 약 1% w/w 미만 및 약 0.1% (w/w) 미만인 것이 선호된다.

[0039]

상기 설명과 같이 용제(solvent)가 추가되면 용제는, 이용되는 매크로머(들) 또는 모노머(들) 또는 폴리머(들), 교차결합제 및/또는 포로시겐의 용해도(solubility)에 기초하여 선택될 수 있다. 액체 매크로머 또는 모노머 또는 폴리머 용액이 이용되면 용제는 필요하지 않을 수 있다. 선호되는 용제는 물이지만 다양한 수성(aqueous) 및 유기성 용제가 이용될 수 있다. 실시예에서, 용제의 농도는 약 20% 내지 약 80% (w/w)의 범위를 가진다. 다른 실시예에서, 용제의 농도는 약 40% 내지 약 60% (w/w)의 범위를 가진다.

[0040]

교차결합 밀도(crosslink density)는, 매크로머 또는 모노머 또는 폴리머 농도, 매크로머 분자량, 용제 농도 및 이용될 때 교차결합제 농도의 변화를 통해 조정될 수 있다. 상기 설명과 같이, 하이드로겔은 환원- 산화, 방사(radiation) 및/또는 열에 의해 교차결합될 수 있다. 중합개시제의 선호되는 형태는 환원- 산화에 의해 작용하는 것이다. 적합한 중합 개시제는 N,N,N',N'- 테트라메틸에틸렌디아민(tetramethylmethylenediamine), 과황산암모늄(ammonium persulfate), 아조비스아이소부티로나이트릴(azobisisobutyronitrile), 과산화벤조일(benzoyl peroxides), 2,2'-아조비스(2- 메틸프로파온아미딘)(azobis(2-methylpropionamidine)), 중염산염(dihydrochloride), 이들의 유도체들 또는 조합체를 포함하지만 한정되지 않는다. N,N,N',N'- 테트라메틸에틸렌

디아민(tetramethylethylenediamine)과 과황산암모늄(ammonium persulfate)의 조합체는 본 발명의 실시예를 포함하는 매크로머내에서 이용하기 위한 선호되는 중합 개시제이다.

[0041] 중합과정이 완료된 후에, 본 발명의 하이드로겔은 포로시겐(들)과 반응하지 않고 잔류하는 매크로머(들), 모노머(들) 및 폴리머(들) 및 포함되지 않은 올리고머(unincorporated oligomer)들을 제거하기 위해 물, 알콜 또는 적합한 세척 용액(들)로 세척될 수 있다. 이러한 과정은, 중류수내에서 하이드로겔을 초기에 세척하여 달성되는 것이 선호된다.

[0042] 염화나트륨, 얼음 결정 또는 수크로스(sucrose)와 같은 포로시겐을 이용하여 고형 하이드로겔내부로 다공성이 형성될 수 있다. 혼탁액(suspension) 속의 고형 입자들 주위에 모노머 용액의 중합 및 다음에 상기 하이드로겔로부터 고형입자의 제거에 의해 하이드로겔은 세포성장을 허용하는 충분한 다공성을 제공할 수 있다. 선호되는 포로시겐은 10미크론(micron)미만의 직경을 가진 입자들을 가진 염화나트륨이다. 모노머 용액속의 염화나트륨 농도는 g 모노머 용액 당 0.2 내지 0.4g 염화나트륨의 범위를 가지는 것이 선호된다.

[0043] 본 발명의 하이드로겔은 상기 설명과 같이, 하이드로겔 네트워크에 존재하는 이온화가능한 기능적 그룹에 대해 양자를 제공하거나 제거하여 환경에 반응하도록 제조될 수 있다. 상기 하이드로겔이 준비되고 필요한 경우에 세척되면, 하이드로겔은 환경에 반응하도록 제조하기 위해 처리될 수 있다. 이온화가능한 기능적 그룹이 카르복실산 그룹인 하이드로겔 네트워크를 위해 하이드로겔은 낮은 pH 용액속에서 배양된다. 용액속의 자유 양자(proton)가 상기 하이드로겔 네트워크에서 카르복실 산 그룹에 양자를 제공한다. 배양이 이루어지는 온도와 지속시간 및 용액의 pH가 팽창속도에 대한 제어량에 영향을 준다. 일반적으로, 배양을 위한 지속시간과 온도는 팽창제어(expansion control) 량에 직접 비례하는 반면에, 배양 용액 pH는 팽창제어량에 반비례한다.

[0044] 또한 배양 용액 물 함량(incubation solution water content)도 팽창제어에 영향을 주는 것으로 결정되었다. 이와 관련하여, 상대적으로 높은 물 함량은 상대적으로 큰 하이드로겔 팽창을 가능하게 하고 양자제공- 접근할 수 있는(protonation-accessible) 카르복실산 그룹의 갯수를 증가시키는 것으로 사료된다. 물 함량과 pH의 최적화가 팽창속도에 대한 최대제어를 위해 필요하다. 우선 팽창속도는 장치의 위치설정/위치재설정 시간에 영향을 준다. 전형적으로, 본 발명에 따르는 하이드로겔 장치를 위해 약 0.1 내지 약 30분의 위치설정/위치재설정 시간이 선호된다.

[0045] 배양된 후에, 과도한 처리용액은 세척되고 하이드로겔 재료가 건조된다. 낮은 pH 용액으로 처리된 하이드로겔은 처리되지 않은 하이드로겔보다 작은 치수로 건조하기 위해 관찰된다. 이러한 효과는, 상기 하이드로겔을 포함한 장치가 매크로카테터를 통해 전달될 수 있기 때문에 바람직하다.

[0046] 이온화될 수 있는 기능적 그룹들이 아민(amine) 그룹인 하이드로겔 네트워크를 위해 하이드로겔은 높은 pH 용액 속에서 배양된다. 카르복실산 기능 그룹과 다르게, 높은 pH에서 하이드로겔 네트워크의 아민 그룹에서 양자제거가 발생된다. 배양용액 pH 이외에, 카르복실 산을 포함한 하이드로겔의 배양과 유사하게 배양이 수행된다. 즉, 배양 지속시간과 온도 및 용액의 pH는 팽창제어량에 정비례한다. 배양이 종료된 후에, 과도한 처리용액이 세척되고 하이드로겔 재료가 건조된다.

[0047] 선호되는 실시예에서, 팽창요소(1)는 (a) 적어도 두 개의 교차결합가능한 그룹들을 가지고 비이온화되는 것이 선호되며 에틸렌적으로 불포화된 적어도 한 개의 매크로머 또는 모노머 또는 폴리머, (b) 적어도 한 개의 교차결합가능한 그룹들과 환경 변수들의 변화에 민감한 적어도 한 개의 성분 및 (c) 중합개시제를 포함한 팽창성(expansile) 하이드로겔이다. 일부 실시예에서, 상기 모노머와 폴리머는 수용성일수 있지만 다른 실시예에서 이들은 비수용성일 수 있다. 성분(a)을 위한 적합한 폴리머는, 폴리(에틸렌 글리콜)(poly(ethylene glycol)), 폴리(산화 에틸렌)(poly(ethylyene oxide)), 폴리비닐 알콜(polyvinyl alcohol), 산화 폴리프로필렌

(polypropylene oxide), 폴리프로필렌 글리콜(polypropylene glycol), 폴리(산화 에틸렌)-코- 폴리(산화 프로필렌)(poly(ethylene oxide)- co-poly(propylene oxide)), 폴리비닐 파일로리дин온(polyvinyl pyrrolidinone), 폴리(아미노 산)(poly(amino acids), 텍스트란(dextran), 폴리(에틸로사졸린(poly(ethyloxazoline), 폴리사카리드(polysaccharides), 단백질(proteins), 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycans) 및 당질(carbohydrates) 및 그 유도체를 포함한다. 선호되는 폴리머는 특히 성분(a)을 위한 폴리(에틸렌 글리콜(PEG)이다. 선택적으로 부분적으로 또는 완전히 생분해되는 폴리머들이 이용될 수 있다.

[0048] 실시예는 용제가 존재할 때, (a) 약 5% 내지 약 50%의 비이온화되고 에틸렌적으로 불포화된 매크로머 또는 모노머 또는 폴리머, (b) 이온화될 수 있는 적어도 한 개의 기능적 그룹을 가진 약 5% 내지 약 60%의 에틸렌적으로 불포화된 또는 모노머 또는 폴리머, (c) 중합 개시제를 결합하는 것을 포함한다. 이온화될 수 있고 에틸렌적으로 불포화된 적합한 모노머는 아크릴 산(acrylic acid) 및 메타아크릴산(methacrylic acid)과 그 유도체를 포함한다. 적어도 한 개의 이온화될 수 있는 기능적 그룹을 가진 적합한 모노머는 소듐 아크릴산염(sodium acrylate)이다. 에틸렌적으로 불포화된 두 개의 성분을 가진 적합한 매크로머는, 400 내지 30,000그램/몰의 분자량 범위를 가지는 폴리(에틸렌 글리콜)(poly(ethylene glycol) 디-아크릴레이트(di-acrylate) 및 폴리(에틸렌 글리콜) 디-아크릴아미드, 및 폴리(에틸렌 글리콜) 디-아크릴아미드를 포함한다. 에틸렌적으로 불포화된 복수의 그룹들을 가진 매크로머를 이용하면, 교차결합제(cross-linker) 기능이 다중 기능의 폴리머에 의해 수행됨에 따라 교차 결합제가 제거될 수 있다. 실시예에서, 상기 하이드로겔은, 약 5% 내지 약 60%의 소듐 아크릴산염, 약 5% 내지 약 50% 폴리(에틸렌 글리콜) 디- 아크릴아미드를 포함한다.

[0049] 상기 환경에 반응하는 하이드로겔의 기계적 특성을 향상시키기 위해 소듐 아크릴산염/폴리(에틸렌 글리콜) 디-아크릴아미드 하이드로겔이 이용된다. 소듐 아크릴산염/폴리(에틸렌 글리콜) 디- 아크릴아미드 하이드로겔은 소듐 아크릴산염/아크릴아미드 하이드로겔(예를 들어, 캠리포니아 알리소 비에조 소재의 마이크로벤션(MicroVention) 사에 의해 제조된 하이드로겔 엠볼릭 시스템(HES)에서 이용되는 하이드로겔)보다 부드럽기 때문에, 상기 하이드로겔을 포함한 장치는 상대적으로 유연할 수 있다. 상기 HES가 가지는 상대적인 강성(stiffness) 때문에, 마이크로벤션 사는, 따뜻한 유체 또는 유동속에 임플란트를 잡기게 하여 상기 장치를 미리 부드럽게(pre- softening) 할 것을 권고한다. 또한, 아크릴아미드로 제조된 장치는 아크릴아미드 기초 하이드로겔이 전달 부재(HES에 대해 마이크로코일)가 또 다른 구조를 가지는 것을 방지하기 때문에 미리 부드럽게 하기 전에 상대적으로 직선을 형성한다. 소듐 아크릴산염/폴리(에틸렌 글리콜) 디- 아크릴아미드 하이드로겔로 제조된 장치는, 상기 전달 부재 (2) 또는 유사한 전달 부재속에 열성형(heat-set)되는 제 2 형상으로 성형되도록 식염수 또는 혈액과 같은 따뜻한 유체속에 잡기게하거나 유동속에 노출시키는 것과 같이 미리 부드럽게 하는 기술을 요구하지 않는다. 예를 들어, 소듐 아크릴산염 및 폴리(에틸렌 글리콜) 디- 아크릴아미드을 포함하는 실시예들에서, 예를 들어, 도 1에 도시된 전달부재(2)의 루멘(3)내부에 배열되거나 마르티네즈 '981 적용예 또는 그린(Greene) '261에 도시된 것과 같은 전달요소에 배열된 사실상 연속 길이의 하이드로겔이, 예비처리(pre-treatment) 없이 전달부재속으로 예비 성형(예를 들어, 유동, 유체 또는 혈액에 노출)되는 제 2 형상속으로 성형된다. 그 결과 예비처리단계가 제거되기 때문에 상기 장치는 더욱 용이하게 이용되고 상대적으로 부드러운 장치는 병소(lesion)에 손상을 줄 가능성이 적기 때문에 환자에게 적용될 때 상대적으로 안전할 수 있다.

[0050] 실시예

[0051] 3g의 아크릴아미드(acrylamide), 1.7 g의 아크릴산(acrylic acid), 9 mg의 비스아크릴아미드(bisacrylamide), 50 mg의 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민(tetramethylethylenediamine), 15 mg의 과황산암모늄(ammonium persulfate), 및 15.9 g의 물이 0.020 인치 튜브속에서 결합되고 중합된다. 관형화된 폴리머(tubularized polymer)가 미국특허 제 6,878,384 호에 따라 하이드로겔 (1)을 준비하기 위해 관으로부터 제거되었다.

[0052] 4.6g의 폴리(에틸렌 글리콜) 디아크릴아미드, 3.3g의 소듐 아크릴산염, 100 mg의 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민, 25mg의 과황산암모늄 및 15.9g의 물이 0.020 인치 관속에서 결합되고 중합된다. 관형화된 폴리머가 본 발명의 매크로머-포함 하이드로겔에 따라 하이드로겔 2를 준비하기 위해 관으로부터 제거되었다.

- [0053] 상기 실시예를 위한 대형 백금 마이크로코일은 0.014인치의 외경 및 0.0025인치의 필라(filar)를 가지다. 소형 백금 마이크로코일은 0.010 인치의 외경 및 0.002인치의 필라를 가진다.
- [0054] 8.3g의 폴리(에틸렌 글리콜) 디아크릴아미드, 9.0g의 소듐 아크릴산염, 155mg의 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민, 20mg의 과황산 암모늄 및 15.9g의 물이 0.025 인치 관속에서 결합되고 중합된다. 관형화된 폴리머가 본 발명의 매크로머-포함 하이드로겔에 따라 하이드로겔 3을 준비하기 위해 관으로부터 제거되었다.
- [0055] 하이드로겔 3은 하이드로겔 1 및 2의 실시예와 구별된다. 상기 하이드로겔 3은 하이드로겔 1에 비해 감소된 강성을 가지며, 또한 하이드로겔 3은 사용하기 전에 예비처리를 요구하지 않는다. 상기 예비처리는 종종 원하는 가요성을 구하기 위해 따뜻한 유체 또는 유동속에서 잠기는 것을 요구한다. 또한 하이드로겔 3은 하이드로겔 2와 비교하여 증가된 팽창작용을 허용한다.
- [0056] 또 다른 실시예에서, 모노머는 예를 들어, 코르티코스테로이드류(corticosteroids)(예를 들어, 프레드니손(prednisone) 및 덱사메탄손(dexamethasone)과 같은 소염제(anti-inflammatory agents) 또는 아산화질소 또는 히드랄라진과 같은 혈관확장신경 또는 아스피린 및 헤파린/heparin)과 같은 혈전억제제(anti-thrombotic agents) 또는 다른 치료 화합물, 홍담 접착 단백질(MAPS), 3-(3,4-디하이드로사이페닐)-엘-알라닌(DOPA), 유전자 또는 세포재료와 같은 아미노산의 생리활성 화합물을 결합하기에 적합한 성분들을 상기 팽창요소(1)에 전달하기 위해 이용된다. 미국특허 제 5,658,308 호 및 문헌 제 WO 99/65401호, 폴리머 프리프린트(Polymer Preprints) 2001 ,42(2), 쿠이 황(Kui Hwang)등의 자체 조립 블록 코폴리머 포함 접착제 성분의 147 합성 및 특징화 및 문헌 제 WO 00/27445호를 참고한다. 본 명세서는 상기 문헌들의 공개를 참고로 한다. 하이드로겔 재료속에 포함되는 성분의 예들은 하이드로실(hydroxyl) 그룹, 아민 및 카르복실산을 포함하지만 한정되지 않는다.
- [0057] 다른 실시예에서, 팽창요소(1)는 예를 들어, 아이오딘(iodine)을포함한 폴리머 및/또는 모노머의 포함 또는 탄탈륨(tantalum) 및 백금과 같은 방사선불투과성(radiopaque) 금속의 포함에 의해 방사선 불투과성을 가질 수 있다.
- [0058] 일부 실시예에서 상기 전달 부재(carrier member)(2)는 가요성을 가진 기다란 구조체이다. 상기 전달 부재(2)를 위한 적합한 구조는, 나선형 코일, 브레이드(braid) 및 슬롯(slotted) 가공되거나 나선 절단된 관을 포함한다. 상기 전달 부재(2)는, 백금, 텅스텐, 펫(PET), 퍼크(PEEK), 테프론(Teflon), 니티놀(Nitinol), 나일론, 강 등과 같은 적합한 생체적합성 금속 또는 폴리머로 제조될 수 있다. 상기 전달 부재는, 나선형, 박스, 구, 평평한 링, J 형상, S 형상, 또는 종래기술로 공지된 다른 복잡한 형상과 같은 이차 구조로 성형될 수 있다. 적합한 형상들의 예들이 호튼(Horton) 씨의 제 5,766,219 호, 쉐이퍼(Schaefer) 씨의 출원 제 10/043,947 호 및 월리스(Wallace) 씨의 제 6,860,893 호에 공개되며 본 명세서는 상기 문헌의 공개를 참고로 한다.
- [0059] 상기 설명과 같이, 본 발명의 일부 실시예들은, 충분히 부드럽고 가요성을 가져서 사실상 연속적인 길이의 팽창요소(1)가 장치를 미리 부드럽게하거나 장치를 혈액, 유체 또는 유동속에 노출시키지 않고도 전달 부재(2)속에 최초로 설정된 구조와 유사한 제 2 구조로 성형되는 폴리머를 포함한다.
- [0060] 일부 실시예에서, 전달 부재(2)는 적어도 한 개의 간격(7)을 포함하고, 상기 간격은 상기 팽창요소(1)가 간격을 통해 팽창할 수 있다(상기 구조의 실시예가 도 1 내지 도 2에 도시된다). 다른 실시예에서 상기 전달 부재(2)는 적어도 한 개의 간격(7)을 포함하고 상기 간격은 팽창요소(1)가 신체 유체에 노출되는 것을 허용하지만 반드시 상기 간격을 통해 팽창되지 않는다(상기 구조의 실시예가 도 8에 도시된다). 다른 실시예들에서 상기 전달 부재

(2)내에 사실상 간격이 포함되지 않는다. 유체가 상기 장치의 단부들을 통해 여과되거나 전달 시스템내부의 루멘을 통해 주입되는 것이 허용되고, 팽창요소(1)는 전달 부재(2)를 통해 팽창되고 하중을 가한다.

[0061] 도 1에 도시된 실시예에서, 팽창요소(1)는 아크릴아미드 또는 폴리(에틸렌 글리콜) 기초 팽창 하이드로겔을 포함한다. 상기 전달 부재(2)는 코일을 포함한다. 적어도 한 개의 간격(7)이 상기 전달 부재(2)내에 형성된다. 상기 팽창요소(1)는 상기 전달 부재(2)에 의해 전체적으로 동심구조를 이루며 형성된 루멘(3)내에 배열된다. 팁(4)이 예를 들어, 레이저, 납땜, 접착제 또는 하이드로겔 재료 자체를 용융시켜서 장치(11)의 원위 단부에 형성된다. 상기 팽창요소(1)는 근위 단부로부터 원위 단부까지 연속으로 형성되거나 장치의 일정부분에 대해 형성되고 다음에 원위 또는 근위 단부 또는 원위단부와 근위 단부에 도달하기 전에 종료한다.

[0062] 실시예에서, 상기 장치는 뇌동맥류(cerebral aneurysm)를 치료하기 위한 치수를 가진다. 당업자들은, 상기 실시예에서 이용되는 치수가 상대적으로 작거나 큰 병소를 치료하기 위해 다시 측정될 수 있다는 것을 이해한다. 상기 실시예에서, 팽창요소(1)는 팽창하기 전에 약 0.006"-0.007"이고 팽창된 후에 약 0.02"이다. 상기 팽창요소는 예를 들어, 약 8000그램/몰의 분자량을 가진 48%의 폴리(에틸렌 글리콜 디-아크릴아미드 및 약 52%의 소듐아크릴산염(sodium acrylate)이다. 약 0.4 g/g의 염화나트륨(약 10 미크론의 입자크기)이 포로시겐으로서 이용되고 약 0.6 mg/mL의 과황산 암모늄 및 7 mg/mL의 테트라메틸에틸렌 디아민이 개시제로서 이용된다. 상기 실시예에서 전달 부재(2)는 약 0.012"-0.0125"의 직경 범위를 가진 마이크로코일이고 약 0.002"-0.00225"의 필라를 가진다. 실시예에서 상기 전달 부재(2)는 1 내지 3 필라 크기 길이를 가진 적어도 한 개의 간격(7)을 포함한다. 다른 실시예에서, 상기 전달 부재(2)는 약 2 필라 길이를 가진 적어도 한 개의 간격(7)을 포함한다. 실시예에서 상기 간격(7)의 크기는 약 0.0015 인치 내지 0.0075인치의 길이를 가진다. 다른 실시예에서 상기 간격(7)의 크기는 0.00225 인치 내지 0.00750인치의 길이를 가진다.

[0063] 상기 임플란트(11)가 전달시스템에 분리될 수 있게 연결되거나 카테터를 통해 주입되거나 가압될 수 있도록 커플러(coupler)(13)는 근위 단부와 근접하게 배열된다. 전달시스템의 예들은, 동시계류중인 핏츠 씨의 출원 제 11/212,830 호, 구글레미(Guglielmi) 씨의 미국 제 6,425,893 호, 리차드(Ritchart) 씨의 미국 제 4,994,069 호, 디아즈(Diaz) 씨의 미국 제 6,063,100 호, 및 베렌스타인(Berenstein) 씨의 미국 제 5,690,666 호에 공개되고 본 명세서는 상기 문헌의 공개를 참고로 한다.

[0064] 상기 실시예에서, 임플란트(11)는 상기 팽창요소(1)를 형성하기 위해 상기 설명과 같이 하이드로겔 재료를 조제하거나 혼합하여 구성된다. 상기 전달 부재(2)는 나선 또는 복합 형상으로 감겨지고 다음에 0.5mm 내지 30mm 범위의 제 2 직경 및 5mm 내지 100cm 범위의 길이를 가지도록 종래기술에 의해 열성형된다. 처리작업, 세척작업 및 선택적인 산 처리 작업 후에, 팽창요소(1)는 전달 부재(2)의 루멘(3)속으로 꼬여져(threaded) 들어간다. 다음에 상기 팽창요소(1)의 원위 단부는 예를 들어, 마디(knot)를 형성하여 전달 부재(2)의 원위 단부에 묶인다. UV 처리 접착제 또는 에폭시와 같은 접착제가 상기 팽창요소(1)와 전달 부재(2)사이의 결합을 추가로 향상시키고 원위 팁(distal tip)(4)을 형성하기 위해 이용될 수 있다. 선택적으로, 상기 팁은 예를 들어, 레이저 용접 또는 납땜 볼(solder ball)에 의해 형성될 수 있다.

[0065] 일부 실시예에서, 상기 간격(7)의 크기 및 팽창 루프(loop)들 또는 폴드(fold)(12)들의 비율은, 상기 팽창요소(1)가 팽창함에 따라 도 7에 도시된 것처럼 형성될 수 있다. 상기 루프 또는 폴드(12)들이 성형되는 것을 방지하는 것 바람직할 수 있다. 이것은 팽창요소를 상기 전달 부재(2)내에 배열하기 이전에 또는 팽창요소(1)의 원위 단부가 전달 부재(2)에 고정된 후에 상기 팽창요소(1)를 신장시켜서 수행될 수 있다. 예를 들어, 상기 팽창요소(1)의 원위 단부가 전달 부재(2)에 고정되면, 상기 팽창요소(1)는 신장되어, 팽창요소의 초기 직경인 0.010"는 팽창요소를 상기 전달 부재(2)속에 배열하기 전에 약 0.006 내지 0.007"까지 감소된다. 신장된 후에, 상기 팽창요소(1)는 전달 부재(2)의 길이와 일치하도록 절단(trimmed)되고 다음에 예를 들어, 매듭을 묶거나 접착제 결합 또는 다른 종래기술에 의해 상기 전달 부재(2)의 근위 단부 근처에서 결합된다.

- [0066] 상기 임플란트(11)가 구성되면 임플란트는 종래기술에 의해 상기 전달시스템에 부착된다. 상기 장치는 또한 팽창요소(1)를 교차결합하고 팽창을 제어하기 위해 예를 들어, e- 빔(beam) 또는 감마선에 노출될 수 있다. 이것은, 본 발명의 출원인에게 양도된 미국 특허 제 6,537,569 호에 설명되며 본 명세서는 상기 문현의 공개를 참고로 한다.
- [0067] 이전에 종래기술의 장치(예를 들어, HES)가 가지는 제 2 치수는 일반적으로 상기 장치들이 가지는 상대적인 강성 때문에 처리위치의 치수(즉 체적)보다 작은 1- 2mm의 치수를 가진다. 본 발명을 따르는 임플란트(11)가 가지는 증가된 가요성과 전체 설계에 의해 임플란트(11)의 제 2 형상은 치료 위치와 대략 동일한 치수를 가지거나 심지어 약간 더 클 수 있다. 상기 크기는 또한 임플란트가 상기 치료위치로 들어가거나 미끄러져 나오는 위험을 최소화시킨다.
- [0068] HES 장치와 같은 종래기술의 임플란트 장치는 현재 사용자에게 약 5분의 위치재설정(repositioning) 시간을 제공한다. 그러나, 본 발명의 임플란트(11)는 상기 위치 재설정시간을 증가시킨다. 일부 실시예에서, 절차 동안 상기 위치 재설정시간은 약 30분으로 증가될 수 있다. 이와 관련하여, 사용자는 원하는 임플란트 형상을 더욱 양호하게 구하기 위해 상대적으로 긴 위치 재설정시간을 가진다.
- [0069] 도 2는, 도 1에 도시된 임플란트와 유사하고 팽창요소(1)가 간격(7)을 통해 상기 전달 부재(2)보다 더 큰 치수 까지 팽창된 후에 상태를 가진 임플란트(11)를 도시한다.
- [0070] 도 3은, 다수의 팽창요소(1)들이 상기 전달 부재(2)를 통해 서로에 대해 다소 평행하게 형성되는 임플란트(11)를 도시한다. 실시예에서, 상기 구조는 상기 임플란트(11)의 팁(4) 주위에 단일 팽창요소(1)를 루핑(looping)하고 상기 전달 부재(2)의 근위 단부에 상기 팽창요소(1)의 양쪽 단부를 묶어서 구성된다. 또 다른 실시예에서, 상기 팽창요소(1)의 다수의 스트랜드(strand)들은 상기 전달 부재(2)의 길이를 따라 결합될 수 있다. 상기 실시예드의 구조는 또한, 상기 설명과 같이 팽창요소(1)를 신장 및/또는 상기 전달 부재(2)내에서 간격을 형성하는 것을 포함할 수도 있다.
- [0071] 도 4는, 상기 임플란트(11)가 비코일(non-coil)형 전달 부재(2)를 포함하는 실시예를 도시한다. 실시예에서, 팽창요소(1)가 신체 유체와 접촉할 수 있도록 하는 슬롯(slots), 구멍 또는 다른 유창(fenestrations)을 형성하도록 상기 전달 부재(2)는, 예를 들어, 절단 블레이드(cutting blade), 레이저 또는 워터젯(water jet)을 이용하여 폴리아미드(polyimide), 나일론, 폴리에스터, 폴리글리코 산(polyglycolic acid), 폴리락틱 산(polylactic acid), 퍼크(PEEK), 테프론(Teflon), 탄소섬유 또는 열분해 탄소(pyrolytic carbon), 실리콘 또는 종래기술의 다른 폴리머와 같은 플라스틱의 관 또는 시트(sheet)를 절단하여 성형된다. 상기 실시예에서 상기 플라스틱은 또한 텅스텐 분말, 아이오딘 또는 황산 바륨(barium sulfate)과 같은 방사선 불투과성 재료를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 상기 전달 부재(2)는 예를 들어, 산 에칭(acid etching), 레이저, 워터젯 또는 다른 종래기술에 의해 백금, 강, 텅스텐, 니티놀, 탄탈륨, 티타늄, 코롬-코발트 합금 등과 같은 금속의 관 또는 시트를 절단하여 형성된다. 또 다른 실시예에서 상기 전달 부재(2)는, 유창을 형성하기 위해 금속 또는 플라스틱 섬유를 브레이딩(braiding), 니팅(knitting) 또는 랩핑(wrappering)하여 형성된다.
- [0072] 도 5는, 전달 부재(2), 팽창요소(1) 및 신장 저항(strech resistant) 부재(10)를 포함한 임플란트(11)를 도시한다. 상기 신장 저항 부재(10)는, 전달 및 위치재설정 과정동안 상기 전달 부재(2)가 신장되거나 풀리는(unwinding)것을 방지하기 위해 이용된다. 상기 신장 저항부재(10)는, 강, 니티놀, 펫(PET), 퍼크(PEEK), 나일론, 테프론, 폴리에틸렌, 폴리올레핀(polyolefin), 폴리올레핀 엘라스토머(polyolefin elastomer), 폴리프로필렌, 폴리락틱산(polylactic acid), 폴리글리코산(polyglycolic acid) 및 종래기술에 공지된 다양한 다른 봉합선(suture) 재료와 같은 다양한 금속 또는 플라스틱 섬유로 제조될 수 있다. 상기 임플란트(11)의 구조는, 켄(Ken)씨의 미국 제 6,013,084 호 및 마크스(Marks) 씨의 미국 제 5,217,484 호에 설명된 것과 같이 전달 부재(2)의 단부들을 상기 신장 저항 부재(10)의 단부들에 부착하여 형성될 수 있고 본 명세서는 상기 문현의 공개

를 참고로 한다. 선택적으로, 동시계류 중인 핏츠(Fitz) 씨의 출원 제 11/212,830 호에 설명된 것처럼 상기 신장 저항 부재(10)의 원위 단부가 상기 전달 부재(2)의 원위 단부 및 상기 근위 단부와 근접한 위치에서 상기 전달 시스템에 부착된 신장 저항 부재(10)에 부착될 수 있다.

[0073] 도 6은, 상기 팽창요소(1) 주위에 감싸이거나 묶이거나 서로 감기는(intertwined) 신장 저항 부재(10)를 포함하는 선택적 실시예이다. 상기 구성은 팽창요소(1)의 길이에 걸쳐서 형성되거나 감싸거나 묶이는 구성은 결합요소로서 신장 저항 부재(10)를 이용하여 상기 팽창요소(1)를 전달요소(2)에 용이하게 결합시키기 위해 오직 하나의 영역에서 형성될 수 있다.

[0074] 도 7은, 전달 부재(2)의 외측에서 돌출하는 팽창요소(1)의 루프 또는 폴드(12)를 도시한다. 일부 실시예에서, 예를 들어, 상기 설명과 같이 팽창요소(1)를 신장시켜서 상기 상태를 회피하는 것이 바람직할 수 있다. 이를 위해, 예를 들어, 전달과정동안 마이크로카테터내에 상기 임플란트(11)가 부착(stuck in)되는 것을 방지하기 위해 작은 마이크로카테터를 통해 전달하도록 구성될 수 있다. 다른 실시예에서, 슬랙(slack)이 상기 팽창요소(1)에 추가되어 루프 또는 폴드가 상기 임플란트(11)속에 예비 성형된다. 이러한 구성은, 예를 들어, 상기 루프 또는 폴드가 상기 팽창요소(1)의 전체 길이를 증가시키기 때문에, 상당량의 체적 충진(volumetric filling)이 필요할 때에 수행된다.

[0075] 도 8의 실시예에 의하면, 팽창요소(1)는 초기 치수보다 큰 치수까지 팽창되지만 전달 부재(2)의 외측치수보다 작게 팽창되도록 구성된다. 상기 구성은 예를 들어, 실시예들내에서 소듐 아크릴염에 대한 페그(PEG) 디-아크릴아미드의 비율을 조정하여 수행되고, 팽창요소(1)는 하이드로겔을 포함한다. 선택적으로 상대적으로 많은 분량의 방사선이 상기 팽창요소(1)를 교차 결합하고 따라서 팽창요소의 팽창을 제한하기 위해 이용될 수 있다. 도 8에 도시된 것과 같은 실시예들은, 충진이 필요할 때 바람직하고, 조직의 성장과 증가를 위해 팽창요소(1)가 제공하는 기질(substrate)를 가지는 것이 바람직하다. 대뇌동맥류를 치료하기 위해 이용되는 실시예에서, 상기 구조는 "충진 코일(filling coil)"로서 이용될 수 있다. 실시예에서, 팽창요소(1)는 세포의 성장과 치료/healing)를 촉진하기 위해 망상조직의(reticulated) 매트릭스를 제공하도록 상기 설명과 같이 포로시젠을 포함한 하이드로겔을 포함한다. 예를 들어, 앞서 설명한 것처럼, 팽창요소(1)내부에 성장 호르몬 또는 단백질을 포함하면, 생물학적 반응을 끌어내기 위한 임플란트(11)의 능력이 추가로 향상될 수 있다.

[0076] 도 9 내지 도 11은, 본 발명을 따르는 임플란트(11)의 선호되는 또 다른 실시예를 도시한다. 상기 임플란트는 일반적으로 전달부재(2)내에 배열된 팽창요소(1)를 포함하고 앞서 설명된 실시예들과 유사하다. 또한, 신장 저항 부재(10)가 상기 팽창요소(1)의 종방향 축을 따라 배열되고 상기 전달부재(2)의 원위 단부에 부착된다. 상기 신장 저항 부재(10)는 상기 팽창요소(1)에 의해 부분적으로 둘러싸이거나 팽창요소(1)내에 배열되는 것이 선호된다. 도 11에 도시된 것처럼, 상기 신장 저항 부재(10)는 상기 전달부재(2)의 근위 부분주위에 둘러싸이고 전달장치(20)의 원위 단부내에서 히터 코일(heater coil)(22) 근처에 부착되는 것이 선호된다.

[0077] 도 9에 가장 양호하게 도시된 것처럼, 상기 전달부재(2)의 근위 단부는, 상기 전달부재(2)의 다른 한쪽 코일구조 영역들보다 작은 직경을 가진 코일 구조 영역을 포함할 수 있다. 상대적으로 작은 직경을 가진 코일 구조 영역들에 의해 상기 신장 저항 부재(10)는, 상기 전달부재(2)의 다른 한쪽 코일 구조 영역들이 가지는 직경을 지나 외측으로 연장되지 않고도 상기 전달부재(2)주위에 감겨질 수 있다. 또한, 덮개 재료(covering material)(5)는, 상기 신장 저항 부재(10)의 루프들이 노출되지 않고도 상대적으로 작은 직경을 가진 코일 구조 영역위에 배열될 수 있다. 상기 덮개 재료(5)는 레이저, 납땜, 접착제 또는 용융된 하이드로겔 재료인 것이 선호된다.

[0078] 도 9에서 가장 양호하게 도시된 것처럼, 상기 전달부재(2)의 나선형 코일이 가지는 이격거리(spacing)는 임플란트(11)의 길이에 따라 변화할 수 있다. 예를 들어, 상기 코일들은 서로 근접하거나 서로 원위 단부와 근위 단부와 접촉하며 배열되고, 상기 임플란트(11)의 중심 부분은 상대적으로 큰 이격거리를 가진 코일들을 가질 수 있다. 다시 말해, 코일들사이의 간격들은 대부분의 임플란트(11)를 따라 상대적으로 크고 상기 임플란트(11)의 단

부들과 근접한 위치에서 상대적으로 작을 수 있다.

[0079] 실시예에서, 상기 임플란트(11)는 하기 방법에 따라 형성된다. 상기 팽창요소(1)는 본 명세서에서 상기 기술에 따라 하이드로겔을 가지고 형성된다. 실시예에서, 상기 팽창요소(1)는 약 0.025" 내지 0.032 ID사이에서 중합관(polymerization tube)내에 형성된다. 중합된 후에, 상기 중합관은 진공상태에서 건조되는 세그멘트들로 절단된다. 물이 모두 상기 하이드로겔로부터 제거되면, 건조된 하이드로겔은 맨드릴을 이용하여 상기 중합 관으로부터 배출된다. 다음에 하이드로겔은 물로 세번 세척되고 하이드로겔을 부풀게하며 염화나트륨과 반응하지 않은 모노머를 제거한다.

[0080] 다음에 팽창된 하이드로겔은 마이크로코일(또는 유사한 기다란 형상의 공구)을 이용하여 종방향 축을 따라(즉 하이드로겔 길이 축을 따라) 꼬챙이로 찌르게(skewered) 된다. 상기 꼬챙이로 찌르는 과정은, 하이드로겔 섬유(filament)의 대략 중심을 따라 통로(pathway)를 형성하여, 나중에 신장 저항 부재(10)는 나사형상으로 감겨지게(threaded through) 된다. 다음에, 꼬챙이로 찔린 하이드로겔은 염화수소산(hydrochloric acid)속에 잠기고 폴리머 네트워크의 소듐 아크릴산염 서운의 카르복실산 성분에 양자를 제공하여 산처리된다. 꼬챙이로 찔린 하이드로겔은 잔류하는 산 및 을 제거하기 위해 알콜속에서 세척되고 진공속에서 건조된다.

[0081] 전달부재(2)를 위해 이용되고 간격을 가진 백금 코일은 약 0.012" 내지 0.018" 범위의 외경 및 약 0.0015" 내지 0.0030" 범위의 필라 및 약 0.0015" 내지 0.0075" 범위의 간격(7)을 가진다. 또 다른 실시예에서, 간격(7)은 약 0.00225" 내지 0.00750"의 범위를 가진다. 실시예에서, 상기 백금 코일은 약 0.012"의 외경, 약 0.002"의 필라 및 약 0.004"의 간격을 가진다. 또 다른 실시예에서 상기 백금 코일은 약 0.0125"의 외경, 약 0.00225"의 필라 및 0.0045"의 간격(7)을 가진다. 간격을 가진 상기 백금 코일은 맨드릴 상에 감기고 제 2 나선 형상으로 열성형된다. 상기 백금 코일은 원하는 임플란트 길이로 절단되고 납땜 또는 용접 또는 접착제(예를 들어, 도 9의 용접부(weld)(15))에 의해 커플링 마커 밴드(coupling marker band) 또는 커플러(coupler)(13)에 결합된다.

[0082] 하이드로겔 섬유를 꼬챙이로 찌르기 위해 이용되는 코일이 제거되고 신장 저항 부재(10)를 위한 약 0.0022"인의 올레핀 신장 저항 스레드(strectch-resistant thread)가 코일에 의해 형성된 통로를 따라 상기 섬유를 통해 스레드된다(threaded). 약 .010" 내지 약 .018"의 외경을 가진 하이드로겔 섬유는, 약 .006" 내지 약 .012"의 외경까지 신장되고 간격을 가진 백금 몸체 코일속에 삽입된다. 아직 인장상태를 유지하면서, 상기 하이드로겔 섬유는 양쪽 단부에서 상기 몸체 코일에 결합된다.

[0083]

[0084] 신장 저항 스레드는 상기 백금 코일의 원위 단부에서 매듭(knotted)을 가지고 근위 단부(즉, 커플러(13)를 가진 단부)에서 개방 코일 간격 주위에 감긴다. 상기 임플란트(11)의 양쪽 단부들은, 상기 신장 저항 부재(10)를 고정하기 위해 접착제 (4,5)들로 덮이고 상기 팽창요소(1)의 단부들을 덮는다. 마지막으로 상기 임플란트(11)는, 상기 임플란트(11)의 근위단부로부터 돌출한 신장 저항 부재(10)를 이용하여 분리 푸셔(detachment pusher)에 부착된다.

[0085] 상기 실시예의 임플란트(11)가 이용되는 동안 상기 임플란트(11)는 (도면에 도시되지 않은) 마이크로카테터를 통해 분리 푸셔(20)에 의해 전진이동한다. 상기 마이크로카테터의 원위 단부가 원하는 목표영역에 도달할 때 상기 푸셔(20)가 전진이동하여 상기 임플란트(11)를 상기 마이크로카테터로부터 밀어낸다. 이용자가 임플란트(11)를 분리하려고 할 때, 상기 신장 저항 부재(10)를 파괴하기 위해 히터 코일(heater coil)(22)이 활성화된다. 혈액과 접촉할 때 pH 민감 팽창요소는 약 .020" 내지 .035"의 최종 직경까지 팽창되어 사용자에게 약 5 내지 10 분의 작업시간을 허용한다.

[0086] 본 발명의 또 다른 실시예에 의하면, 도 9의 임플란트(11)는 폴리올레핀으로 구성되고 약 .0022"의 외경을 가진 신장 저항 부재(10)를 포함한다. 상기 팽창요소(1)는 약 48% 폐그(PEG) 8000 디아크릴아미드 및 52% 소듐 아크

릴산염의 하이드로겔로 형성된다. 상기 전달부재(2)는 약 .012" 내지 .020" 및 선호적으로 약 .012"의 외경을 가지고 간격을 가진 백금 코일이다. 상기 전달부재(2)는 약 .0015" 내지 .005" 및 좀더 선호적으로 .002"의 필라를 가진다. 상기 전달부재(2)의 권선(wind)들사이의 간격은 약 0.003"인 것이 선호된다.

[0087] 도 12에 도시된 임플란트(11)의 선호되는 실시예는, 앞서 설명한 실시예와 유사하고, 상기 전달부재(2)의 권선(wind)들사이의 간격은 약 .002" 내지 .020"이다. 또한 임플란트(11)는 임플란트의 근위 단부 또는 원위 단부와 근접한 위치에서, 임플란트(11)의 근위 단부 및 임플란트의 원위 단부에서 또는 이를 위치의 조합에 의해 한 개이상의 외측 부재(30)를 포함한다. 도 12의 실시예에서 외측부재(30)는 상기 임플란트(11)의 근위 단부와 원위 단부에 배열된다.

[0088]

[0089] 실시예에서 상기 외측부재(30)는, 약 .010" and .120" 의 길이를 가지는 것이 선호되고 더욱 선호적으로 약 .040" 내지 .080"의 길이를 가지는 백금 코일로 형성된다. 상기 외측부재(30)의 내경은 약 .012" 내지 .017"이고 더욱 선호적으로 .012" 내지 .0125"이다. 상기 외측부재(30)의 와이어는 약 .0015" 내지 약 .003"이고 약 .0015"의 필라를 가지는 것이 선호된다.

[0090] 또 다른 실시예에서 외측부재(30)는 약 .010" 내지 .120" 의 길이를 가지고 더욱 선호적으로 약 .040" 내지 .080"의 길이를 가지며 슬롯(slotted)구조를 가진 관으로 구성된다. 상기 관의 내경은 약 .012" 내지 .017"이고 약 .012" 내지 .0125"인 것이 선호된다. 상기 관의 두께는 약 .001" 내지 .003"인 것이 선호되고 약 .0015"인 것이 더욱 선호된다.

[0091] 도 13에 도시된 임플란트(11)의 또 다른 선호되는 실시예는 일반적으로 앞서 설명한 실시예와 유사한다. 그러나, 상기 임플란트(11)는, 신장 저항 부재(10)위에 배열되고 근접하여 감긴(closed-wound) 백금 코일(32)을 추가로 포함한다. 상기 신장 저항 부재(10)는 폴리에틸렌으로 형성되고 약 .0009"의 외경을 가지는 것이 선호된다. 상기 근접하여 감긴(closed-wound) 백금 코일(32)은 약 .006"의 외경 및 약 .0015"의 와이어 필라를 가지는 것이 선호된다. 상기 팽창요소(1)는, 48% 페그(PEG) 8000 아크릴아미드 및 52% 소듐 아크릴산염으로 구성되는 것이 선호된다. 상기 전달부재(2)는 약 .012" 내지 .020"의 외경을 가지는 것이 선호되고 약 .014" 내지 .015"의 외경을 가지는 것이 더욱 선호되고 간격을 가진 백금 코일이다. 상기 부재(2)는 약 0.0015" 내지 0.005" 및 약 0.002"인 것이 선호되는 필라(filar)를 가진다. 상기 부재(2)의 권선(winds)들 사이의 간격은 약 0.002" 내지 0.020"인 것이 선호되고 0.004"인 것이 더욱 선호된다.

[0092]

[0093] 도 13의 임플란트(11)는 상기 설명과 같이 하이드로겔을 가진 팽창요소(1)를 준비하여 형성되는 것이 선호된다. 산처리 작업 이전에, 수화한(hydrated) 하이드로겔이 백금코일(32)과 함께 꼬챙이로 퀘어(skewered)진다. 상기 백금코일(32)이 상기 편향작업 이전에 정해진 피치(pitch)와 직경을 가지며 미리 정해진 나선형상으로 열성형(heat set) 되는 것이 선호된다. 강하고 백금 기초인 것이 선호되는 맨드릴(platinum-based mandrel)이, 상기 임플란트(11)를 추가로 처리하고 구성하는 동안 지지기능을 제공하도록 백금코일(32)속으로 삽입된다.

[0094] 상기 하이드로겔을 산처리한 후에, 맨드릴은 상기 백금코일(32)내부로부터 분리되고 신장 저항 부재(10)(예를 들어, 폴리올레핀 모노필라멘트(polyolefin monofilament)로 교체된다. 선택적으로, 맨드릴과 백금코일(32)은 또한 제거되고 상기 신장 저항 부재(10)로 교체될 수 있다. 상기 부재(2)(예를 들어, 간격을 가진(gapped) 백금코일)가 결과로 형성된 서브조립체위에 배열되며 상기 부재의 내경에서 자유 공간을 거의 또는 전혀 허용하지 않는 대략적인 크기를 가진다. 선택적으로 상기 부재(2)는 하이드로겔과 백금코일(32)을 배열하기 전에 정해진 피치와 직경을 가진 예비적인고 선호적인 나선 형상으로 감겨지고 열 성형 될 수 있다.

[0095] 상기 부재(2)가 배열되면, 부재는 근위 단부와 원위 단부에서 접착제(선호적으로 UV-처리 접착제)를 이용하여 하이드로겔에 결합된다. 이때, 선택적으로 외측부재(30)가 상기 임플란트(11)의 한 개이상의 단부들에 위치하고

결합될 수 있다. 다음에 신장 저항 부재(10)는 상기 임플란트(11)의 양쪽 단부들에 고정되고 상기 임플란트(11)는 상기 설명과 같이 전기적 분리기구에 연결된다.

[0096] 본 발명의 실시예에서, 혈관폐색장치(vaso occlusive device)는, 외부표면을 가진 팽창성 폴리미요소 및 상기 팽창 폴리미요소의 외부표면 중 적어도 일부분을 덮는 전달 부재를 포함하고, 상기 팽창요소의 외부표면내에 전달체(carrier)가 배열되지 않는다.

[0097] 또 다른 실시예에서, 혈관폐색장치는 루멘을 가진 코일 및 외부표면을 가진 하이드로겔 폴리머를 포함하고, 상기 하이드로겔 폴리머는 상기 코일 루멘내에 배열되며, 하이드로겔 폴리머는 상기 하이드로겔 폴리머의 외부표면내에 코일을 포함하지 않는다.

[0098] 또 다른 실시예에서, 혈관폐색장치는 제 2 구조로 성형되는 전달 부재 및 팽창요소를 포함하고, 상기 팽창요소는 상기 팽창요소가 실질적으로 예비 처리없이 상기 전달 부재속으로 성형되는 제 2 구조의 형상을 가지고 충분한 연성(softness)을 형성하도록 조성되는 폴리미로부터 제조된다.

[0099] 또 다른 실시예에서 혈관폐색장치는 제 2 구조로 성형되는 전달 부재 및 사실상 연속길이의 하이드로겔을 포함하고, 상기 장치는 실질적으로 예비 처리없이 상기 전달 부재속으로 성형되는 제 2 구조의 형상을 가진다.

[0100] 또 다른 실시예에서 혈관폐색장치는 내부 루멘을 가진 마이크로코일 및 상기 내부루멘내에 배열된 팽창요소를 포함한다. 상기 실시예에서, 상기 팽창요소는 아크릴아미드, 폴리(에틸렌 글리콜), 플루로닉(Pluronic) 및 폴리(폴리프로필렌 산화물)의 군으로부터 선택되는 하이드로겔을 포함한다.

[0101] 또 다른 실시예에서 혈관폐색장치는 코일 및 상기 코일내에 적어도 부분적으로 배열된 하이드로겔 폴리머를 포함하고, 상기 하이드로겔은 초기길이를 가지며, 상기 하이드로겔 폴리머는 초기길이보다 긴 제 2 길이까지 신장된다.

[0102] 또 다른 실시예에서 혈관폐색장치는 팽창요소 및 내부루멘을 형성하는 전달 부재를 포함하고, 상기 팽창요소는 상기 전달 부재의 내부루멘내에 배열되며, 팽창요소는 상기 팽창요소의 루프(loop)가 상기 전달 부재를 통해 돌출하는 것을 방지하기 충분한 길이까지 신장된다.

[0103] 본 명세서의 발명은 또한 상기 의료장치를 제조하기 위한 방법을 포함한다. 상기 방법은, 내부루멘을 가진 전달 부재 및 팽창요소를 제공하고, 상기 팽창요소를 상기 전달 부재의 내부 루멘속에 삽입하며 상기 팽창요소를 신장하는 단계를 포함한다.

[0104] 또 다른 실시예에서 혈관폐색장치는 전달 요소에 의해 덮혀지는(encapsulated) 팽창요소를 포함하고, 상기 팽창요소는 팽창 성질을 가진 재료에 의해 사실상 전체적으로 그리고 실질적으로 균일하게 형성된다.

[0105] 또 다른 실시예에서 혈관폐색장치는 전달요소 및 팽창요소를 포함하고, 상기 전달요소는 최초형상과 상이한 제 2 형상을 가지고 상기 팽창요소는 처리되지 않은 정상적인 상태에서 상기 전달체(carrier)의 제 2 형상과 일치할 정도로 충분한 가요성을 가진다.

[0106] 또 다른 실시예에서 혈관폐색장치는 전달체와 팽창요소를 포함하고, 상기 팽창요소가 상기 전달체를 따라 신장

된 상태에 있도록 상기 팽창요소는 상기 전달체에 고정된다.

- [0107] 또 다른 실시예에서 혈관폐색장치는 전달체를 따라 복수의 간격들을 가진 전달체 및 상기 전달체의 내부 덮개(inside envelope)를 따라 배열된 팽창요소를 포함하고, 상기 팽창요소의 팽창은 상기 팽창요소가 상기 간격내부로 팽창하지만 상기 전달체의 외부 덮개를 지나 팽창하지 않도록 제어된다.
- [0108] 또 다른 실시예에서 혈관폐색장치는 전달 부재 및 팽창요소를 포함하고, 상기 팽창요소는 상기 전달체를 따라 연장되는 다수의 스트랜드(strand)들을 포함한다.
- [0109] 또 다른 실시예에서 혈관폐색장치는 전달체와 팽창부재를 포함하고, 상기 전달체는 코일구조를 가지지 않는 원통형 구조이고 상기 팽창부재는 상기 전달체내부에 배열된다.
- [0110] 또 다른 실시예에서 혈관폐색장치는 전달체, 팽창 부재 및 신장 저항 부재를 포함하고, 상기 팽창 부재와 상기 신장 저항 부재는 상기 전달체의 내부 영역내에 배열되고 상기 신장 저항 부재는 상기 전달체상에서 인장상태이다.
- [0111] 본 명세서에 공개된 발명은 신체의 병소를 치료하기 위한 방법을 포함한다. 상기 방법은, 전달 부재 및 팽창요소를 포함하는 혈관폐색장치를 제공하고, 상기 전달 부재는 상기 병소와 대략 동일한 직경을 가진 제 2 구조로 성형되며 상기 병소속으로 상기 혈관폐색장치를 삽입하는 단계를 포함한다.
- [0112] 실시예에서 전달 부재(2)는 둥근 횡단면 형상을 가진 와이어를 포함한다. 다른 선호되는 실시예들에서 본 명세서에 도시된 실시예들 (또는 변형예들)의 전달 부재(2)는 둥글지 않은 횡단면 형상(횡단면에 걸쳐서 서로 다른 각도와 위치들에서 비균일 또는 다양한 직경을 가진 횡단면 형상)을 가질 수 있다. 예를 들어, 도 14는 일반적으로 타원형인 횡단면 형상을 가진 와이어(50)를 도시하고, 도 15는 반원 또는 "D" 형상의 횡단면 형상을 가진 와이어(52)를 도시하며, 도 16은 "이중 D" 중심의 요홈 또는 채널을 가진 반원형 횡단면 형상을 가진 와이어(56)를 도시하고, 도 17은 U 자 또는 원호(arc) 형상의 단면형상을 도시한다.
- [0113] 상기 둥글지 않은 횡단면 와이어 형상들은, 일부 용도에서 바람직한 성능특성을 제공할 수 있다. 상기 특성은, 둥근 횡단면 와이어(51)를 가진 전달 부재(2)를 타원형 횡단면을 가진 와이어(50)의 전달 부재와 비교하는 도 18에 도시된다. 전형적으로 상기 팽창요소(1)는 (도 18에서 거리(55)로서 도시된) 임플란트(11)의 내경을 지나 제한된 거리만큼 연장될 수 있다. 하이드로겔을 이용하는 장치(11)의 일부 구조에서, 상기 팽창요소(1)는 그레이팅(grating) 또는 파괴(breaking off) 이전에 임플란트의 내경을 지나 0.004" 내지 0.006"만큼 연장될 수 있다.
- [0114] 와이어(50)의 두께를 감소시키면, 상기 팽창요소(1)는 상기 임플란트(11)의 외경(53)을 지만 상대적으로 면 거리만큼 연장될 수 있다. 그러므로, 상기 임플란트(11)는 전체적으로, 둥근 횡단면 와이어(51)를 가진 임플란트 보다 상대적으로 더 큰 직경까지 확대(swell)되거나 연장될 수 있지만 동일한 폭, 코일 이격거리(coil spacing) 및 다른 성능 특성을 가진다.
- [0115] 구체적인 예에서, 상기 와이어(51)는 0/012"의 직경을 가지고 0.008"의 내경과 0.012"의 외경을 가진 임플란트를 형성할 수 있다. 상기 와이어(51)는 0.010" 의 내경과 0.012"의 외경을 가진 0.001" x 0.004"의 횡단면적을 가진다. 상기 임플란트의 내경으로부터 팽창한계는 각각의 예와 대략 동일(예를 들어, 0.004"-0.006")하고, 따라서 와이어(50)를 이용하는 임플란트에서 0.002"의 추가 팽창직경을 허용한다.

- [0116] 상기 와이어(51)의 직경을 와이어(50)와 유사한 두께로 감소시키면, 상기 팽창요소(1)의 유사한 팽창 직경이 구해질 수 있지만 다른 중요한 성능특성은 회생될 수 있다. 예를 들어, 와이어 질량의 감소는 상기 임플란트(11)의 "가압능력(pushability)"을 감소시킨다. 즉, 와이어 질량의 감소는 코일형태의 임플란트가 가지는 칼럼(column) 강도를 감소시킬 수 있고 따라서 임플란트의 꼬임(kinking), 손상 또는 다른 복합적 문제를 발생시킬 가능성을 증가시킬 수 있다. 또 다른 예에서, 와이어 질량을 감소시키면 임플란트의 방사선불투과성(radiopacity)이 감소되어 과정 동안 투시하기 어려울 수 있다.
- [0117] 대조적으로, 둥글지 않은(non-round) 와이어(50,52,56,58)들은 유사한 질량(similarly-massed)을 가진 와이어(51)와 비교하여 유사한 칼럼 강도와 방사선불투과성을 제공할 수 있고 동시에 임플란트(11)의 내경을 증가시킨다. 또한, 일부 둥글지 않은 횡단면 와이어 형상은 유사한 질량을 가진 둉근 횡단면 와이어(51)와 비교하여 상대적으로 높은 칼럼 강도와 방사선 불투과성을 제공할 수 있다.
- [0118] 또한, 둥글지 않은(non-round) 와이어(50,52,56,58)들은, 특히 상기 둥글지 않은 와이어가 상기 임플란트(11)로부터 외측을 향하는 평평하지 않은(non-flat) 표면을 가질 때 상기 와이어(51)의 마찰 항력(frictional drag)과 유사한 마찰 항력을 제공할 수 있다. 예를 들어, 상기 와이어(50,52,56,58)들은 모두 평평하지 않거나 둥글지 않은 표면들을 포함하고, 상기 표면들은 상기 임플란트(11)로부터 외측을 향할 때 유사한 질량을 가진 와이어(51)와 비교하여 전달 카테터의 내부 루멘과 접촉할 수 있는 유사한 표면적을 제공할 수 있다.
- [0119] 임플란트의 원위 단부는 과정동안 가장 긴 시간동안 환자의 혈액과 접촉하게 된다. 종종, 상기 원위 노출은, 목표 영역으로 전진이동하는 동안 카테터속에 부분적으로 들어가는 혈액 및 처음에 상기 카테터로부터 가압되는(그리고 가장 긴 시간동안 완전히 노출되는) 원위 단부로부터 발생된다. 상기 팽창요소(1)의 팽창은 일정 시간동안 혈액에 노출되어 촉발될 수 있기 때문에, 임플란트의 원위 단부와 근접한 팽창 재료는 우선 완전히 팽창되고 다음에 환자내부에서 장치를 꺼내고 위치를 재설정하는 이용자의 능력을 제한할 수 있다.
- [0120] 도 19의 임플란트(60)는 임플란트의 원위 단부의 초기 팽창을 감소(즉, 팽창재료를 완전히 팽창시키기 위한 노출시간의 증가)시킬 수 있다. 구체적으로, 상기 임플란트(60)는 원위 단부(62)를 포함하고, 원위 단부내에서 원위 단부의 루프(loop)들은 ("개방되어- 감기거나(open-wound)" 근위 영역(64)의 간격을 가진 구조와 대조적으로) "밀착되어- 감기거나(close-wound)" 간격없이(gapless) 형성되도록 인접한 루프들과 바로 접촉하게 위치한다. 상기 구조는, 상기 임플란트(60)가 카테터로부터 완전히 전개되기 전에 혈액과 접촉하는 원위 단부와 근접한 위치에서 팽창요소(1)의 양을 감소시킬 수 있다.
- [0121] 또한, 상기 팽창요소(1)의 원위단부에 대한 초기 혈액 노출은, 상기 영역(62)의 근접한 위치에서 상기 팽창요소의 원위 단부를 종료하여 감소된다. 다시 말해, 상기 팽창요소(1)는 개방되어 감긴 근위 영역(64)내에만 위치한다. 이와 관련하여, 상기 팽창요소(1)의 원위단부에 대한 혈액 노출은 감소될 수 있어서, 위치설정하거나 위치 재설정하는 행위가 팽창요소(1)의 팽창에 의해 제한되기 전에, 사용자는 환자내에서 상기 임플란트(60)를 위치설정하거나 위치 재설정하기 위한 더 많은 시간을 가질 수 있다.
- [0122] 실시예에서, 근위 영역(64)은 약 0.001 인치 내지 약 0.010인치의 간격크기를 가진다. 좀더 구체적인 예에서, 상기 근위 영역(64)의 간격크기는 약 0.003인치이다.
- [0123] 또 다른 실시예에서 전달 부재(2)는 약 0.001인치 내지 약 0.010인치의 필라폭을 가지고 약 0.0005 인치 내지 약 0.008인치의 필라두께를 가진 비원형 와이어이다. 좀더 구체적인 예에서, 상기 전달 부재(2)는 약 0.0040인치의 필라 폭 및 약 0.0018인치의 필라 두께를 가진다.

[0124] 또 다른 실시예에서, 상기 임플란트(60)는 약 0.008인치 내지 약 0.026인치의 외경을 가진다. 상기 예의 치수가 임플란트(60)에 적용되는 반면에, 상기 치수들은 본 명세서에서 설명되는 다른 실시예들 특히 도 20 및 도 21에 도시된 실시예들에도 가능하다는 것이 이해해야 한다.

[0125] 도 20은 본 발명을 따르고 일반적으로 상기 실시예에서 앞서 설명한 장치들과 유사한 임플란트(70)의 일부분을 도시한다. 그러나, 상기 임플란트(70)는, 상기 임플란트(70)의 길이를 따라 배열되고 연결되거나 용융된(fused) 복수의 루프 영역(72)들을 포함한다. 그러므로, 상기 임플란트(70)는 개방되어 감기거나 간격을 가진 루프들과 영역들과 직접 연결된 루프(72)들의 영역들 사이에서 교대로 배열된다. 상기 영역(72)들은 (상기 영역(72)들 없는 유사한 임플란트와 비교하여) 상기 임플란트(70)의 전체 스프링 정수(spring constant)를 효과적으로 증가시켜서, 임플란트의 "가압능력(pushability)" 또는 좌굴(buckling) 또는 불필요한 유사 운동없이 카테터를 외부로 용이하게 밀어내는 작용을 개선시킨다.

[0126] 도 20에서 확인할 수 있듯이, 각각의 영역은 두 개의 연결된 루프들을 포함할 수 있다. 선택적으로, 2개 내지 6개와 같이 모든 갯수의 루프들이 서로 연결될 수 있다. 상기 루프들은, 납땜 조인트(solder joint)(74), 글루(glue), 용접 또는 유사한 결합기술에 의해 서로 연결될 수 있다. 상기 영역(72)들은, 도 20에 도시된 세 개의 루프 인터벌(loop interval)과 같이 서로 규칙적인 인터벌 또는 거리를 두고 배열될 수 있다. 선택적으로, 상기 임플란트(70)는 영역(72)들 사이에 서로 다른 이격 거리(예를 들어, 서로 다른 이산 영역(discretely regions) 또는 임플란트의 원위단부를 향해 임플란트의 길이를 따라 점진적으로 증가/감소하는 거리)를 가진 영역들을 가질 수 있다. 예를 들어, 상기 원위 및 근위 단부들은, 중간영역보다 서로 더욱 근접한 영역(72)들을 가질 수 있다. 또 다른 예에서, 상기 영역(72)들 사이의 길이는 상기 임플란트(70)의 근위 단부로부터 원위 단부까지 증가할 수 있다.

[0127] 도 21은 임플란트(70)의 유사한 변형예를 도시한다. 그러나, 상기 임플란트는 정해진 거리(fixed distance)의 영역(82)들을 포함하고, 상기 영역에서 기다란 고정 부재(fixture member)(84)는 인접한 루프들을 서로 정해진 거리로 유지시킨다. 상기 고정부재(84)들은, 상기 영역(82)의 루프들 사이에서 상대운동을 방지하기 위해 인접한 루프들에 납땜되거나 용접되거나 부착되거나 결합된다. 상기 정해진 거리의 영역(82) 다음에, 비고정(non-fixed) 영역들(즉 원위 및 근위 위치에서)이 배열된다. 단지 두 개의 연결된 루프들이 영역(82)의 일부분으로서 도시되지만, 모든 갯수(예를 들어, 3,4,5,6,7,8,9 또는 10)의 루프들이 연결될 수 있다. 상기 영역(82)의 루프들은 임플란트(80)의 다른 루프들과 유사하게(즉 대략 동일하게) 서로 이격거리를 가져서, 임플란트의 모든 루프들은 상대적으로 균일한 이격거리를 가진다. 선택적으로, 상기 영역(82)의 루프들은 고정 부재(82)와 접촉하지 않는 루프들과 다른(즉 상대적으로 크거나 작은) 이격 거리를 가질 수 있다.

[0128] 상기 임플란트(70)에서와 같이, 상기 영역(82)은 다수의 서로 다른 구조들에서 상기 장치(80)의 길이를 따라 이격될 수 있다. 예를 들어, 상기 영역(82)들은 단지 장치 길이의 일부분을 따라 규칙적으로 증가/감소하는 인터벌을 가지거나 서로 다른 이격거리의 분산된 부분들로 배열될 수 있다. 다시 한번, 상기 고정부재(84)는 (상기 영역(82)을 가지지 않는 유사한 장치와 비교하여) 상기 임플란트(80)의 전체 스프링정수를 효과적으로 증가시켜서, 장치의 "가압능력(pushability)" 또는 좌굴(buckling) 또는 불필요한 유사 운동없이 카테터를 외부로 용이하게 밀어내는 작용을 개선시킨다.

[0129] 도 22 내지 도 24는, 본 발명을 따르는 임플란트(90)의 선택적 실시예를 도시한다. 나선형 전달 부재(2)는 도 22에 도시된 것처럼 초기의 구속되지 않은 상태의 불구속 직경(예를 들어, 코일은 초기 나선 형태로 열성형된다)을 가진다. 팽창요소(1)는, 상기 전달 부재(2)의 내부에 배열되고 UV 접착제 또는 상기 다른 방법에 의해 상기 전달 부재(2)에 고정된다. 상기 팽창요소는, 상기 팽창요소의 반경 방향 프로파일을 감소시키고 이에 따라 도 23에 도시된 것과 같이 상기 팽창요소(1)에 고정되고 부착된 전달 부재의 반경 방향 프로파일을 감소시키기 위해 예를 들어, 신장(stretching)에 의해 인장상태로 배열된다. 상기 임플란트가 생리학적으로 적합한 매

체(즉 혈액 또는 인산염 완충액(phosphate buffer solution))내에 배열될 때, 팽창요소는 부풀게 되고 도 24에 도시된 것처럼 구속된 전달부재 직경은 팽창하고 구속되지 않은 상태로 돌아간다.

- [0130] 상기 전달 부재의 서로 다른 부분들은, 다양한 구속상태의 구속 직경을 형성하기 위해 서로 다른 정도의 인장상태로 구속될 수 있다. 예를 들어, 상기 전달 부재의 원위 또는 근위 단부는 다른 단부보다 더 큰 정도의 인장상태로 구속되거나 상기 인장 정도는 상기 전달 부재에 걸쳐서 축 방향으로 변화할 수 있다. 그 결과, 상대적으로 다양한 기하학적 형상들로 충진되는 공간에 유용한 가변적으로 구속 및 가변적으로 팽창/불구속된 임플란트 형상이 허용된다.
- [0131] 실시예에서, 팽창요소의 팽창량을 최대화하기 위해, 상기 팽창요소는 전달 부재에 고정되기 전에 상당한 정도로 신장되지 않는 것이 선호된다. 예를 들어, 팽창하는 동안 폴드(fold)들이 형성되는 것을 방지하기 위해 상기 일부 실시예들은, 전달 부재에 부착되기 전에 팽창요소를 신장하는 것을 설명한다. 그러나 상당한 정도까지 신장하는 것은, 팽창요소가 생리학적으로 적합한 매체에 노출되는 한 팽창요소의 팽창량을 제한할 수 있다.
- [0132] 상기 실시예는 프레이밍 코일(framing coil)로서 효과적으로 작동할 수 있고, 구속되고 상대적으로 작은 임플란트의 크기에 의해 임플란트의 배열은 용이해지며, 시간경과에 따라 부풀고 구속되지 않은 상대적으로 큰 임플란트의 크기에 의해 동맥류(aneurysm) 또는 혈관 변형부의 주변부에서 상대적으로 안전한 배열이 허용된다. 상기 실시예는 또한 충진 또는 마무리(finishing) 코일로서 효과적으로 작용할 수 있어서, 구속된 임플란트 직경에 의해 임플란트의 배열은 (특히 좁은 공간에서) 더욱 용이해지며 부풀어오르고 구속되지 않은 직경은 공간충진을 최대화할 것이다.
- [0133] 본 발명의 선호되는 실시예들이 본 명세서 및 첨부된 도면들에서 설명되는 반면에, 다수의 변형예들과 수정예들이 관련 분야의 당업자들에게 제시될 수 있다. 따라서, 본 발명의 범위는 본 명세서에 설명된 특정 실시예들과 예들로 한정되는 것이 아니며 선택적 실시예들과 동등예들을 포함하는 것으로 간주되어야 한다.
- [0134] 다르게 표시되지 않는다면, 본 명세서와 청구범위에서 이용되는 문자량, 반응조건 등과 같은 성분량, 특성을 표시하는 모든 숫자들은 모든 경우 "약"에 의해 수정되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 표시되지 않는다면, 본 명세서와 첨부된 청구범위에 공개된 숫자로 표시된 변수들은, 본 발명에 의해 구해지는 목표 특성에 따라 변화할 수 있는 대략치이다. 균등론을 청구범위에 적용하려는 노력으로서 최소한 그리고 전혀, 각각의 숫자로 표시된 변수들은 적어도 보고된 중요한 단위(digits)의 갯수를 고려하고 통상적인 반올림(rounding) 방법에 의해 해석되어야 한다. 본 발명의 넓은 범위를 공개하는 숫자적 범위와 변수들이 대략치임에도 불구하고, 특정 예들에서 공개된 숫자값은 가능한 정확하게 보고된다. 그러나, 숫자값은 본래 각각의 시험 측정값에서 발견되는 표준 편차로부터 필수적으로 일부 오차들을 포함한다.
- [0135] 본 발명에 관한 설명을 고려(특히 하기 청구범위를 고려)하여 이용되는 "하나", "하나의" 및 "상기" 및 유사한 지시어는, 다르게 표시되거나 명백하게 반대로 설명되지 않는 한, 단수 및 복수를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에서 범위의 언급은 단지, 범위내에 해당하는 각각의 별도 값들을 개별적으로 언급하기 위한 단축방법으로서 이용되는 것으로 파악해야 한다. 본 명세서에서 다르게 표시되지 않는 한, 각각의 개별 값은 본 명세서에서 개별적으로 언급되는 것처럼 명세서에 포함된다. 본 명세서에서 설명된 모든 방법은, 본 명세서에서 다르게 표시되거나 명백하게 반대로 설명되지 않는 한, 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서에서 모든 예들 또는 예시적인 용어(예를 들어, "와 같은")의 이용은 단지, 본 발명을 더욱 양호하게 설명하기 위한 것이며, 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다. 본 명세서의 용어들은, 본 발명의 실시에 필수적이고 청구되지 않은 요소들을 표시하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0136] 본 명세서에 공개된 본 발명의 실시예들과 선택적 요소들의 그룹핑(grouping)은 제한적으로 해석되지 말아야 한

다. 각 그룹의 부재는, 본 명세서에서 발견되는 상기 그룹 또는 다른 그룹의 다른 부재들과 조합하거나 개별적으로 참고하거나 청구될 수 있다. 그룹에 속하는 한 개이상의 부재들이 편의(convenience) 및/또는 특허성을 위해 하나의 그룹으로 제거되거나 포함될 수 있다. 상기 포함과 제거가 수행될 때, 본 명세서는, 그룹은 수정된 것으로서 포함하는 것으로 해석하여 청구범위에 이용된 마르쿠시(Markush) 그룹의 설명을 이행하는 것으로 간주된다.

[0137] 본 발명의 일부 실시예들은 본 명세서에서, 본 발명을 실시하기 위해 발명자들에게 공지된 가장 양호한 모드(mode)를 포함한다. 물론, 본 명세서에 설명된 실시예들에 관한 변형예들은 상기 설명을 확인할 때 당업자들에게 명확해 진다. 발명자는 상기 변형예들을 적절하게 이용하기 위한 기술자들로서 예상되고, 상기 발명자들은 본 발명이 본 명세서에 구체적으로 설명된 것보다는 다르게 실시하려는 의도를 가진다. 따라서, 본 발명은 적용 범위에 의해 허용된 바에 따라 본 명세서에 첨부된 청구항들에 설명된 요소의 모든 수정예들과 동등예들을 포함한다. 또한, 모든 변형예들에서 상기 요소들의 모든 조합은, 본 명세서에서 다르게 표시되거나 명백하게 반대로 설명되지 않는 한, 본 발명에 포함된다.

[0138] 또한, 본 명세서에서 특허들과 인쇄물들을 다양하게 참고한다. 본 명세서는 각각의 상기 참고문헌과 인쇄물을 참고한다.

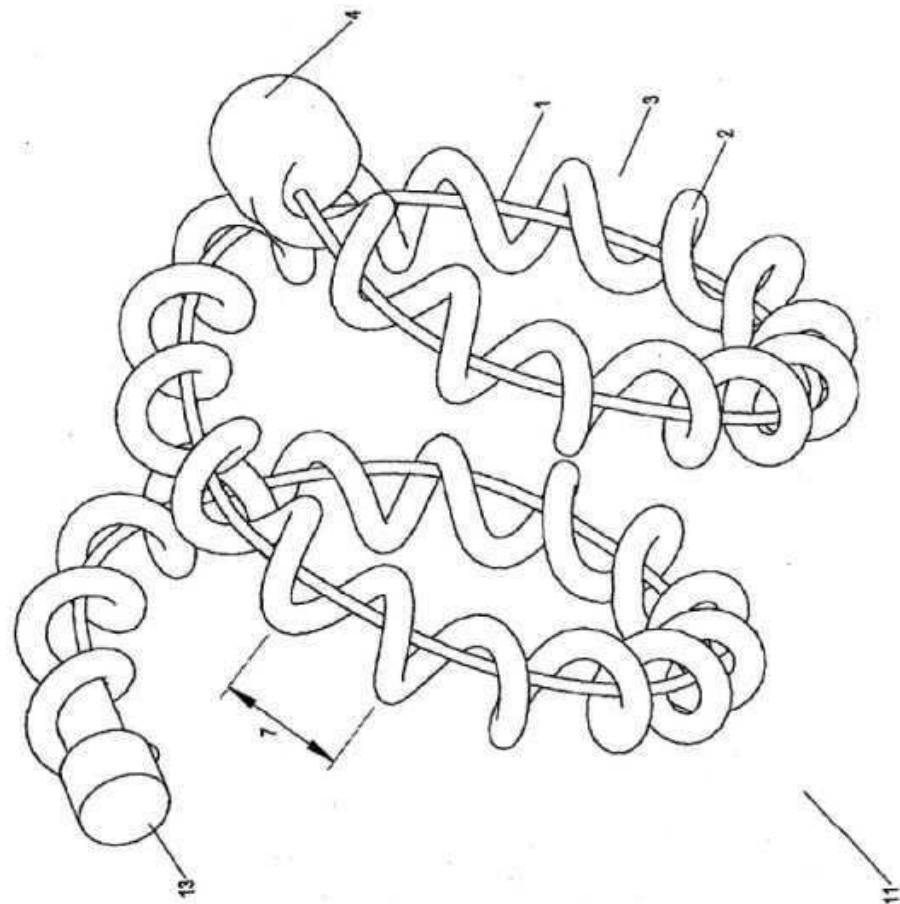
[0139] 마지막으로, 본 명세서에 공개된 본 발명의 실시예들은 본 발명의 원리를 설명하는 것임을 이해해야 한다. 이용될 수 있는 다른 수정예들이 본 발명의 범위에 속한다. 따라서 예를 들어 그러나 본 발명을 제한하지 않고 본 발명의 선택적인 구조가 본 명세서의 설명에 따라 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 도시되고 설명된 예들로 한정되지 않는다.

부호의 설명

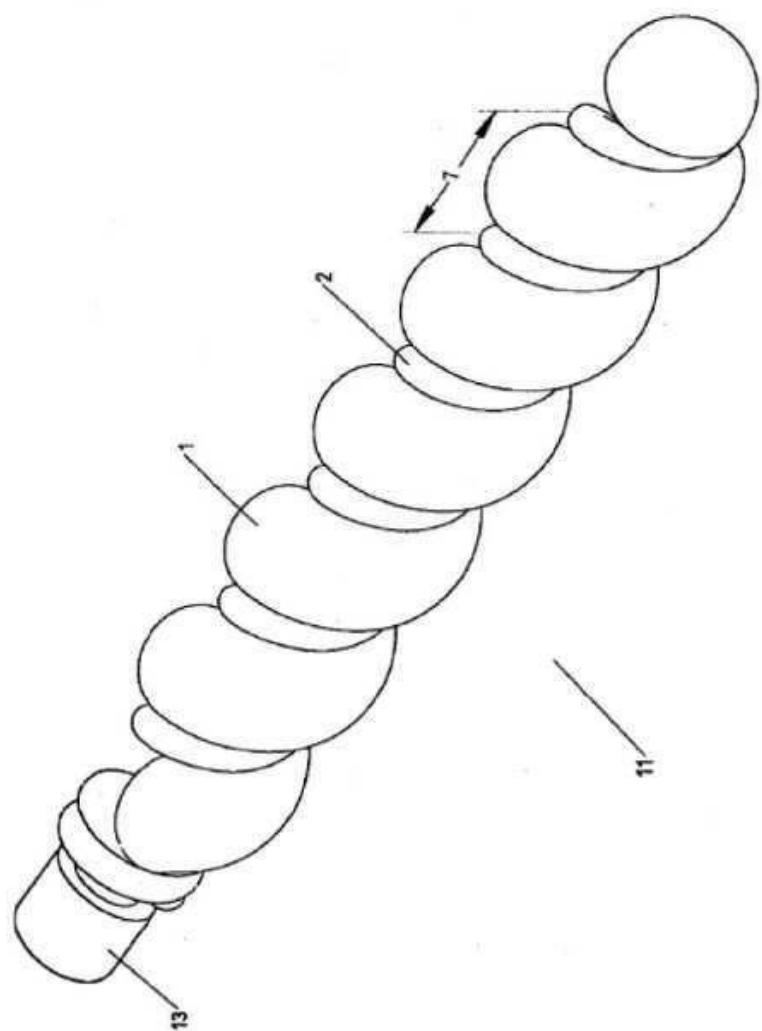
- [0140] 1....팽창 요소,
- 2....전달 부재.

도면

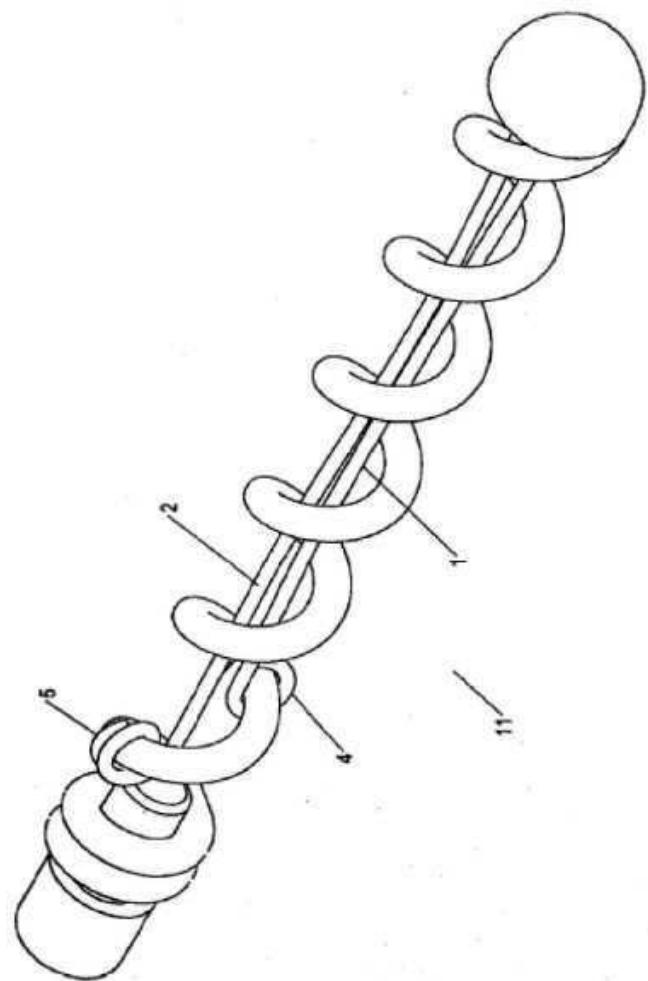
도면1



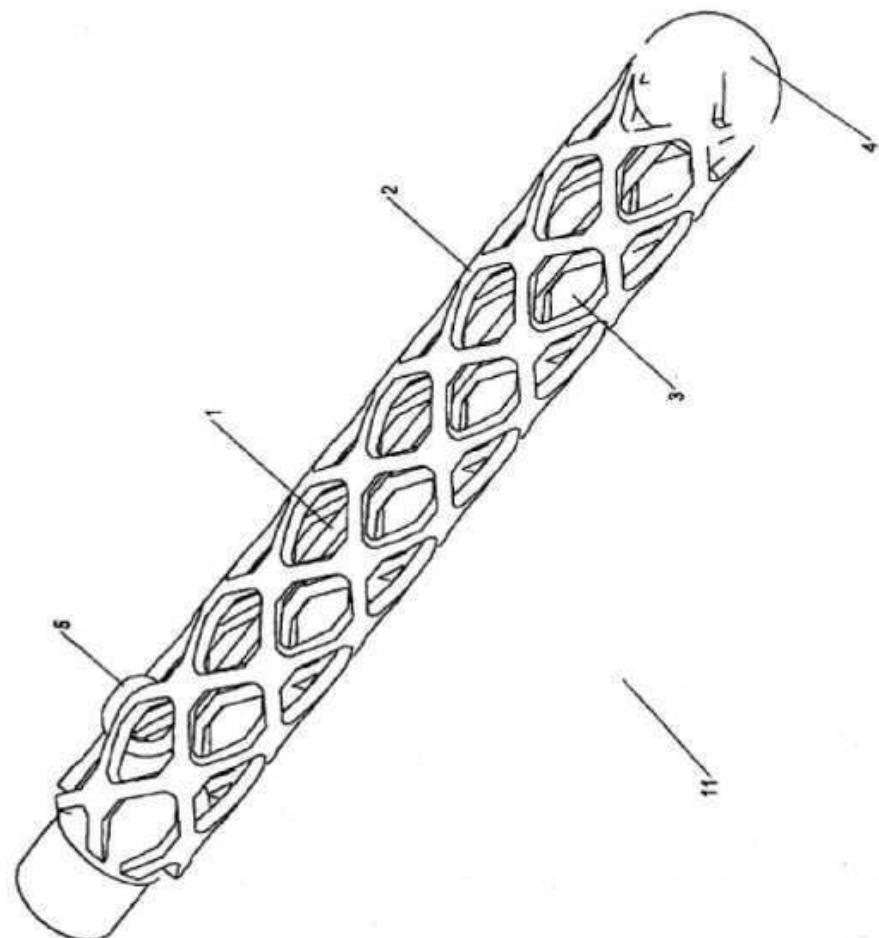
도면2



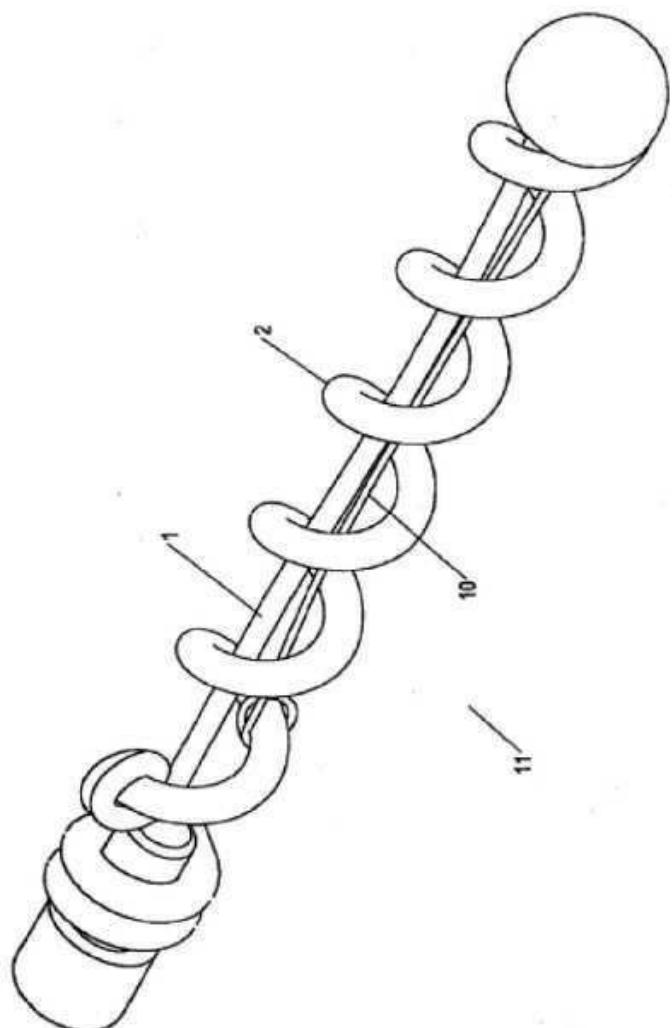
도면3



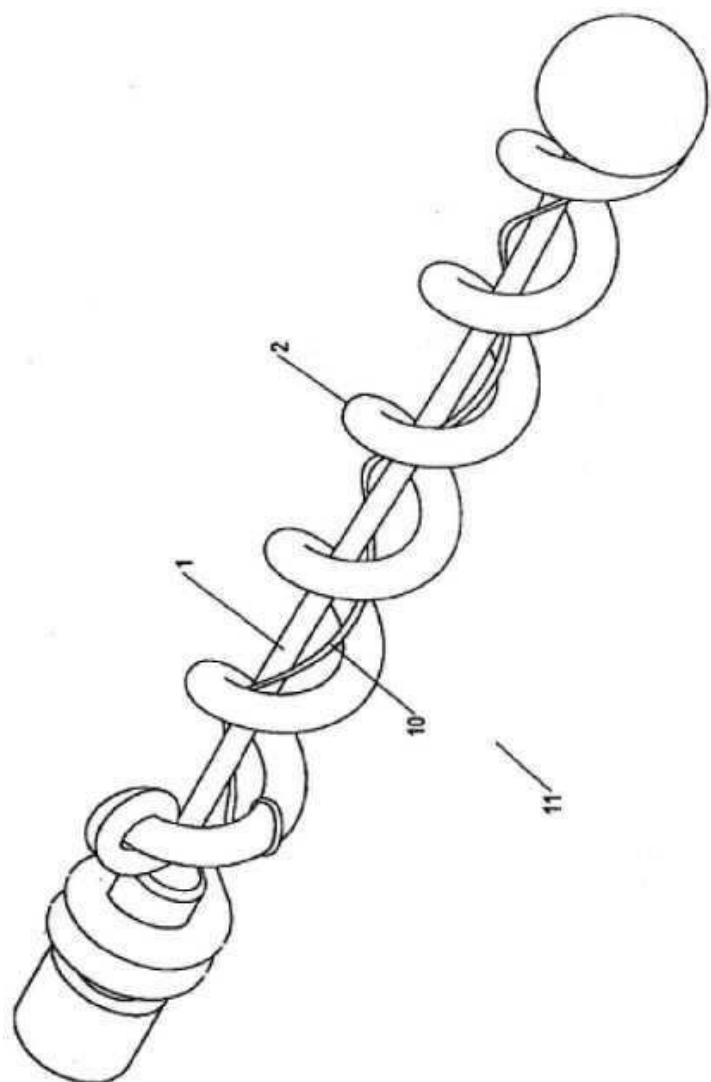
도면4



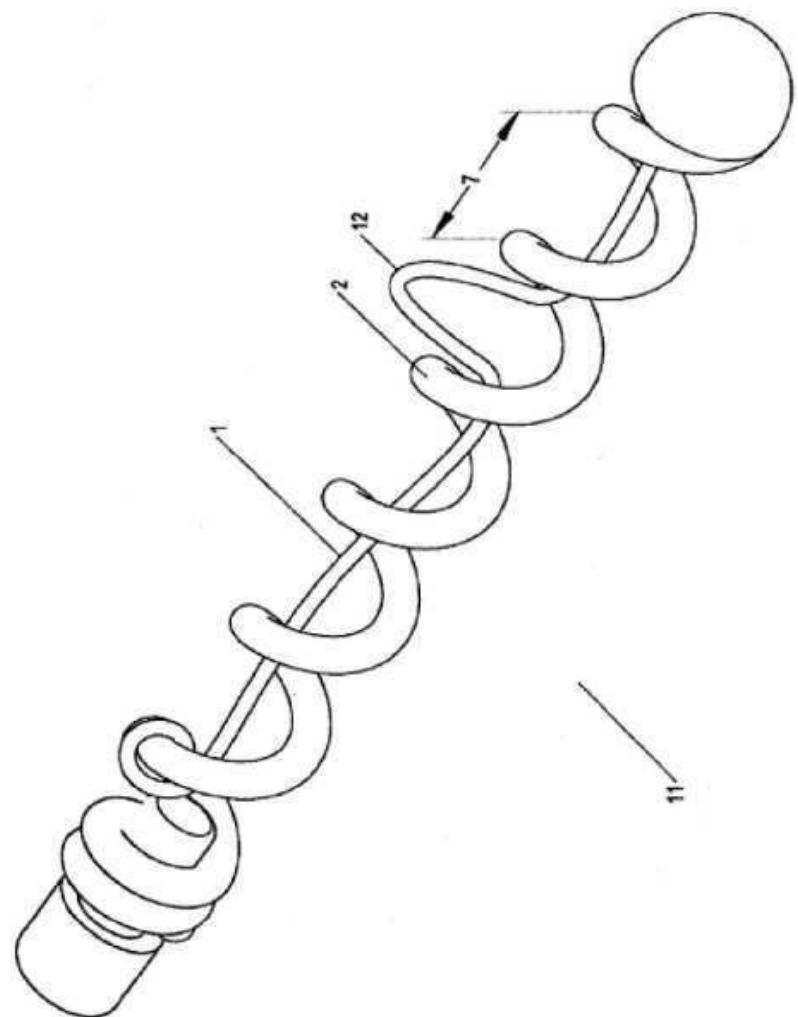
도면5



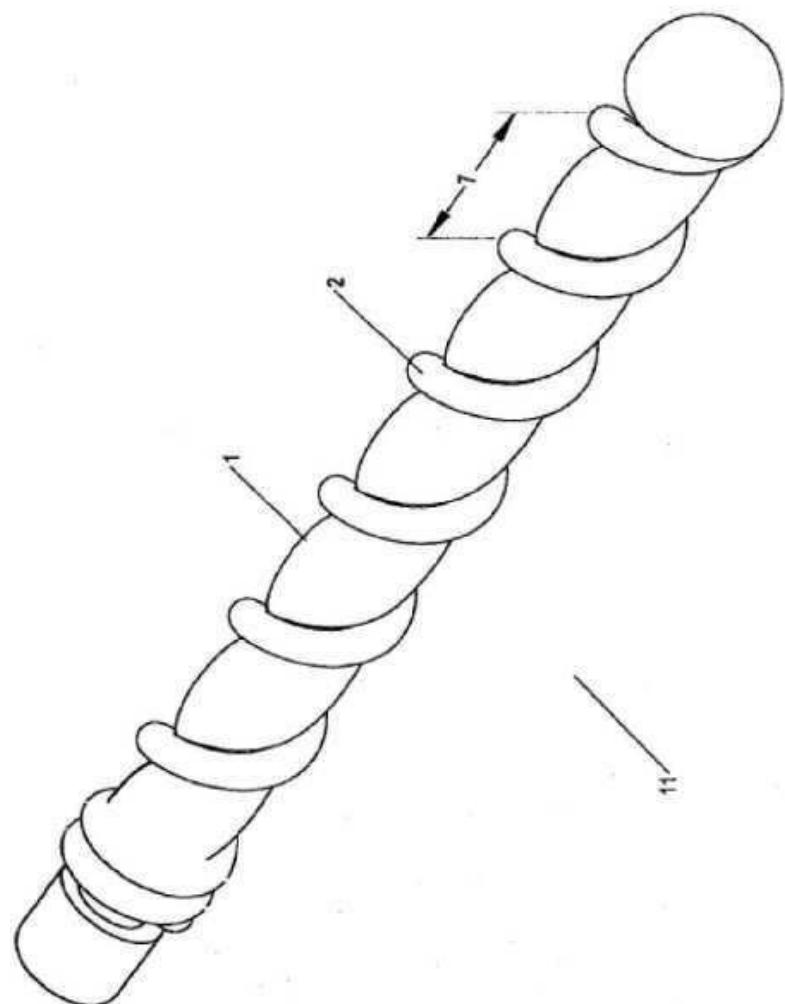
도면6



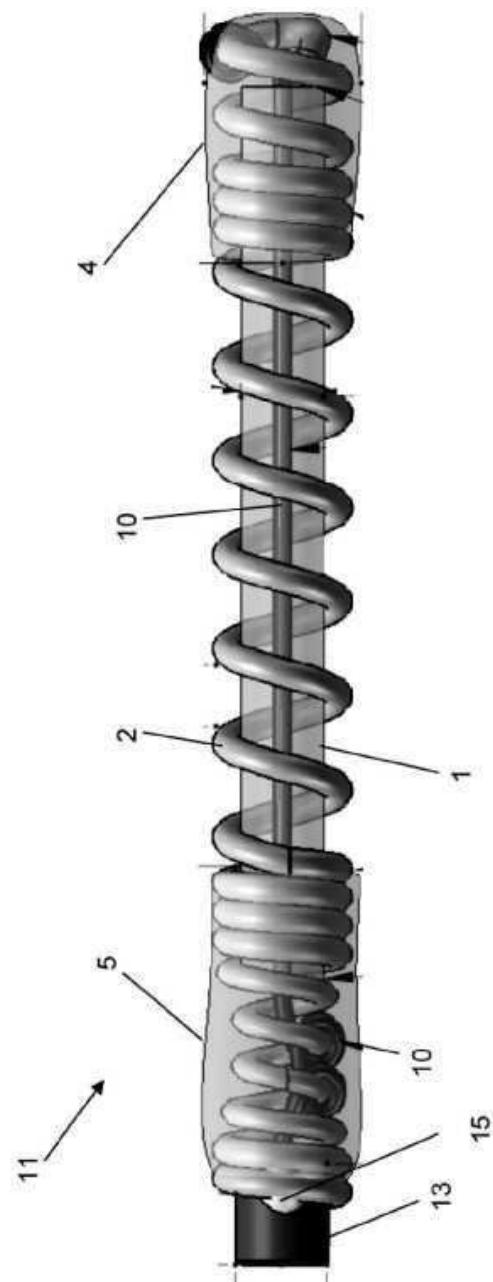
도면7



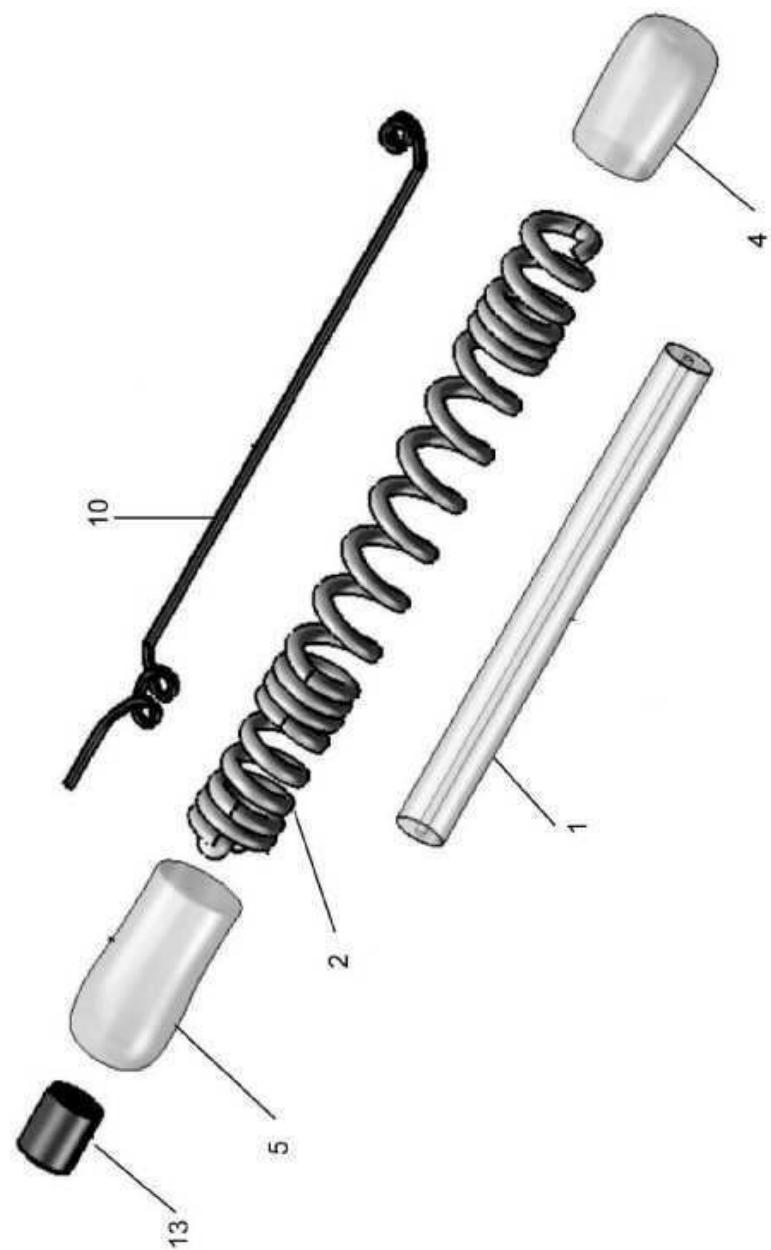
도면8



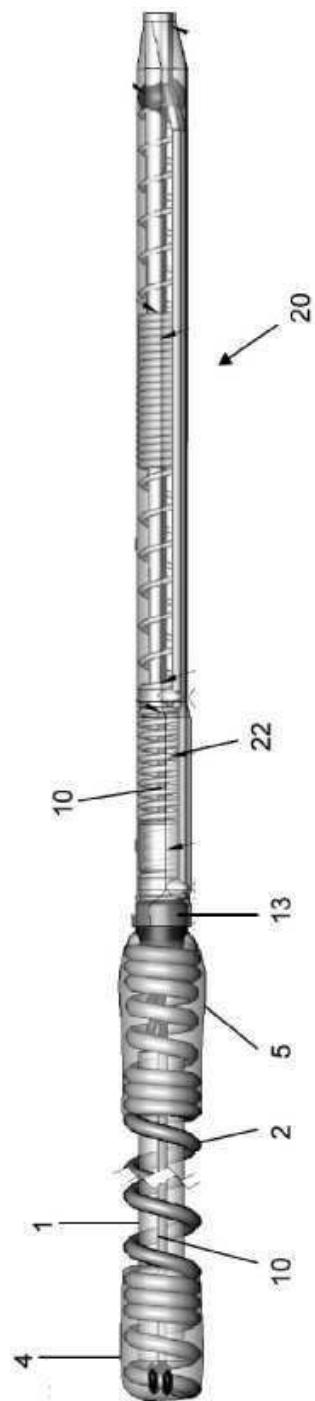
도면9



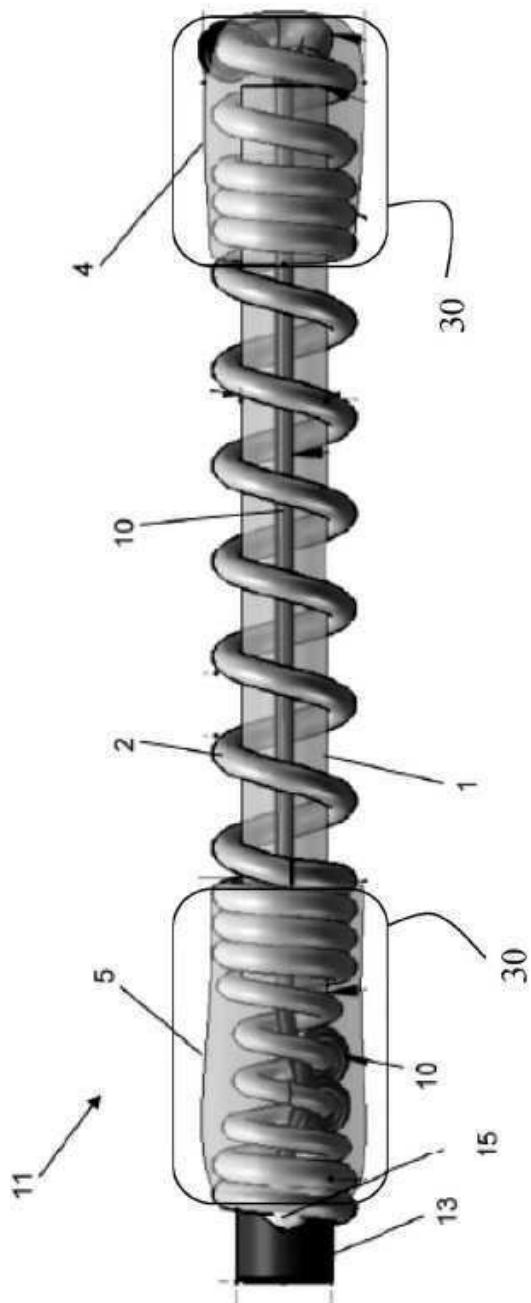
도면10



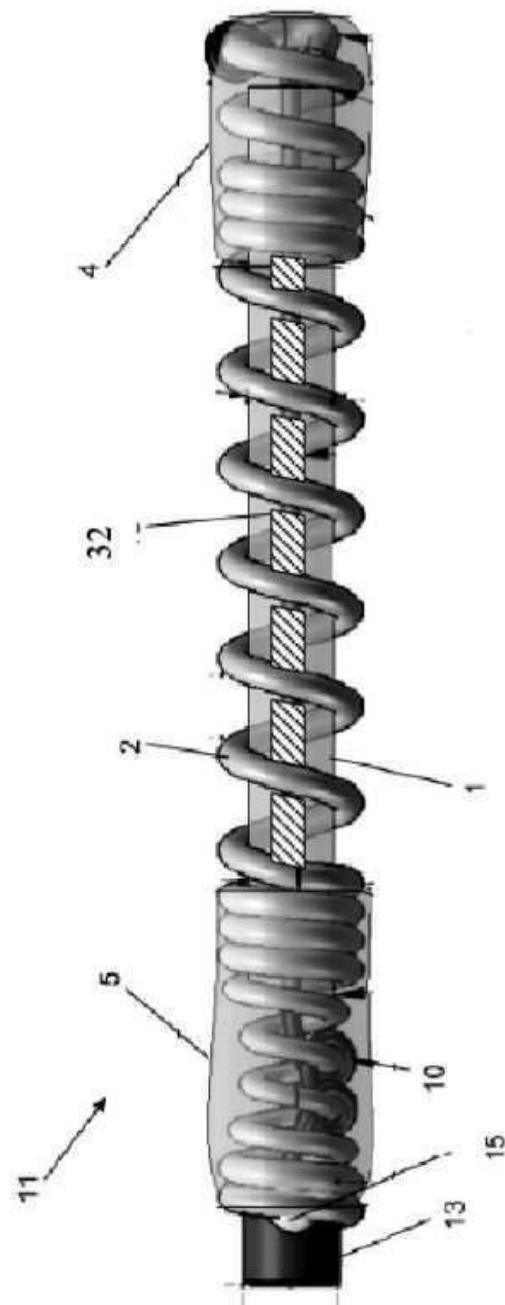
도면11



도면12



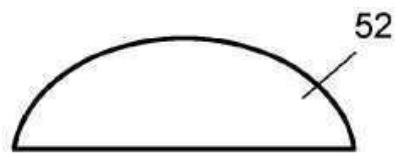
도면13



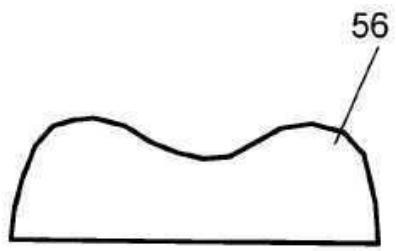
도면14



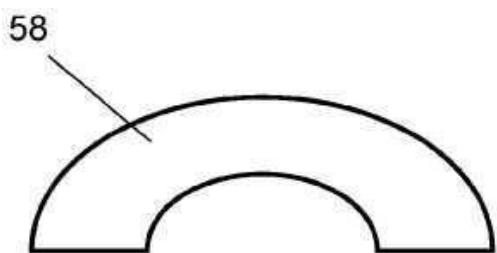
도면15



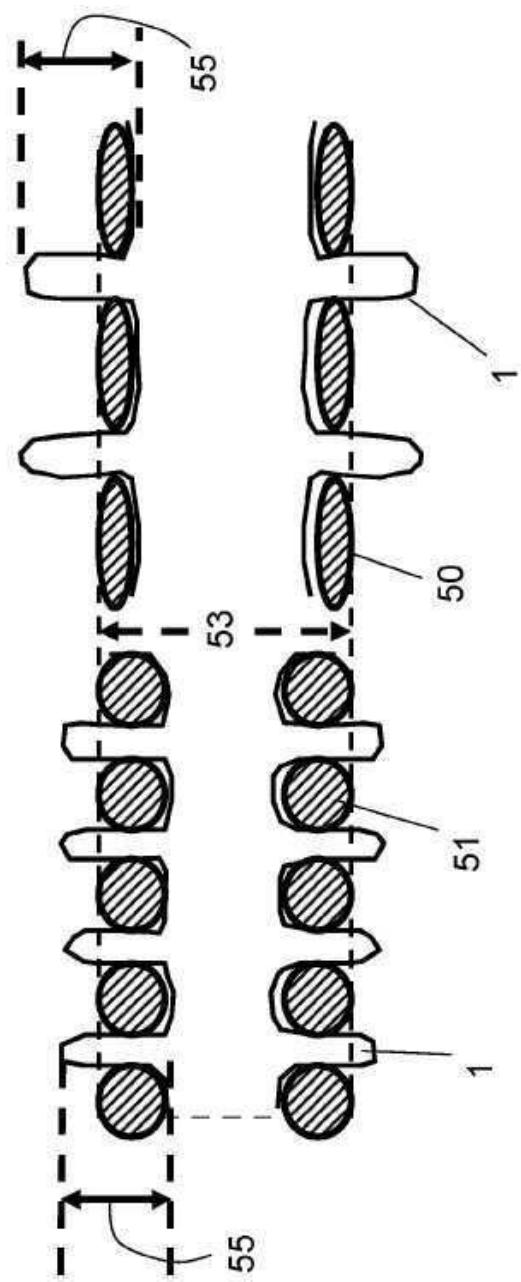
도면16



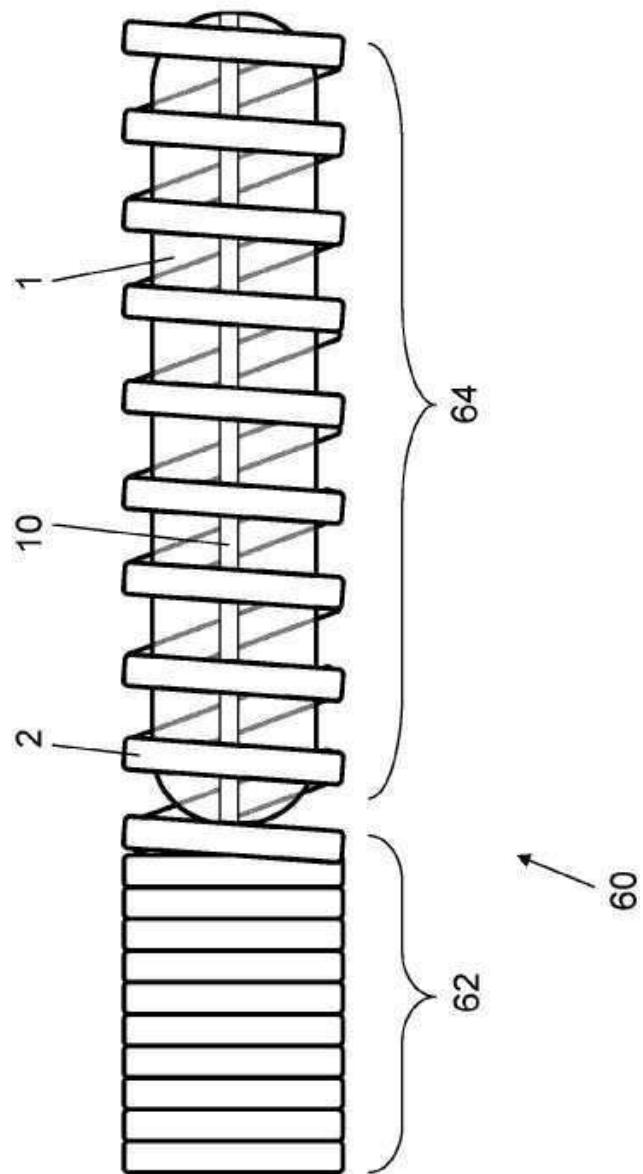
도면17



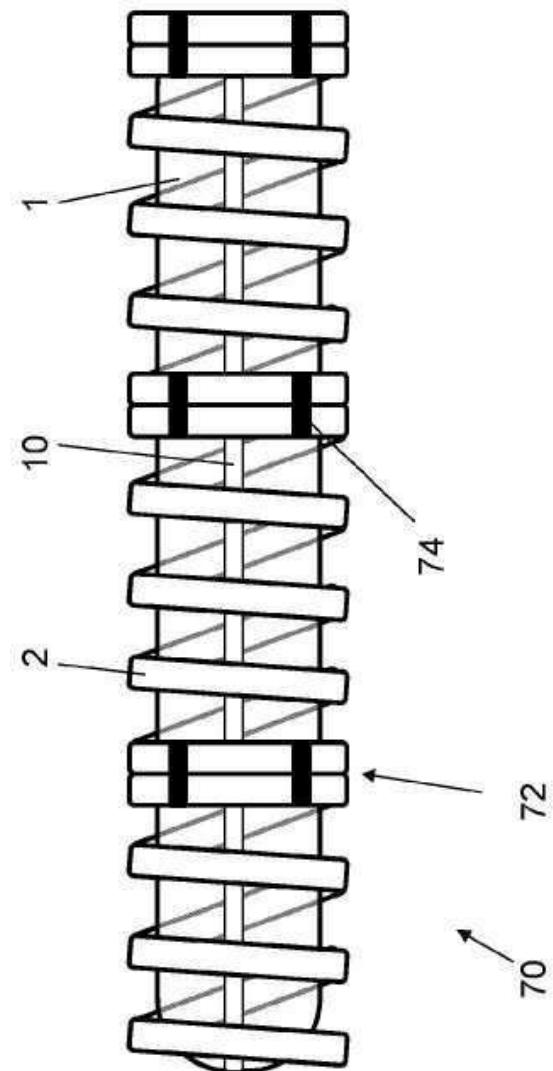
도면18



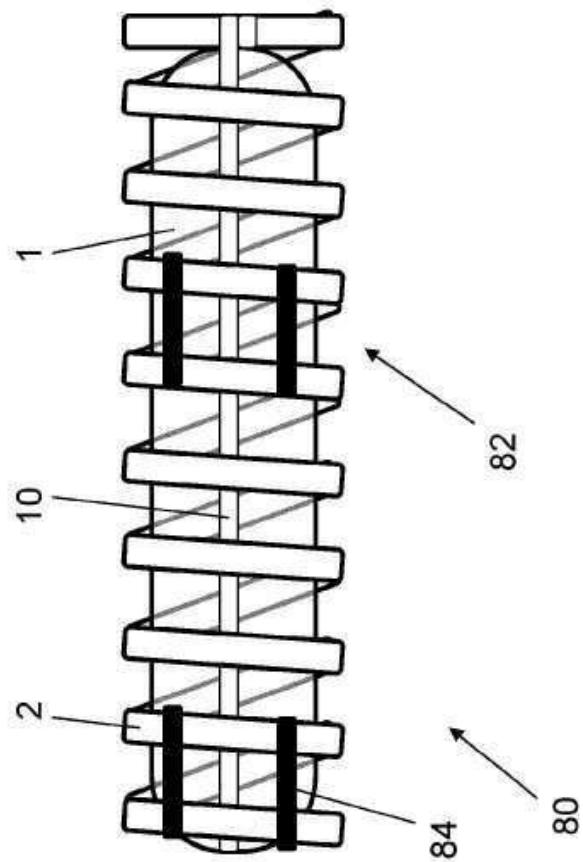
도면19



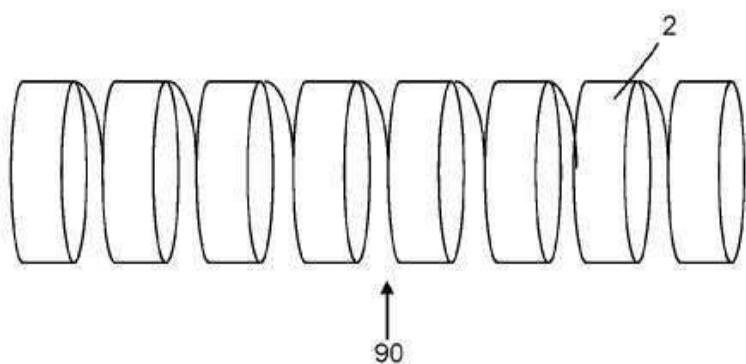
도면20



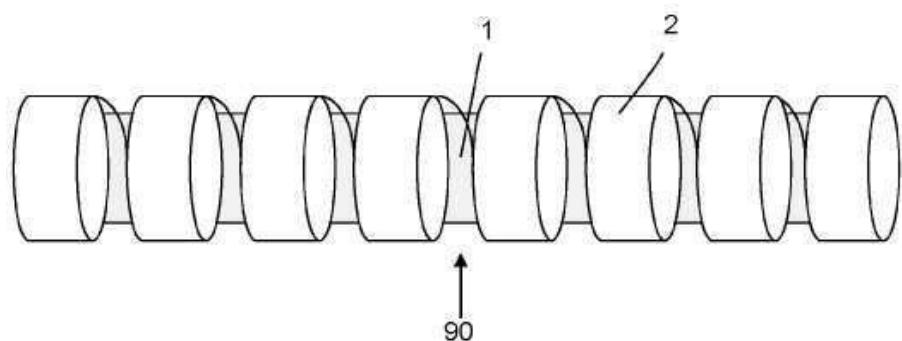
도면21



도면22



도면23



도면24

