



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107530085 A

(43)申请公布日 2018.01.02

(21)申请号 201680011943.1

(22)申请日 2016.03.03

(30)优先权数据

2015-041624 2015.03.03 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.08.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2016/056617 2016.03.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/140313 JA 2016.09.09

(71)申请人 株式会社钟化米迪克斯

地址 日本大阪府

(72)发明人 小笹均 小川笃志 山中康嗣

岩田博夫 儿玉智信

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 苗堃 金世煜

(51)Int.Cl.

A61B 17/12(2006.01)

A61M 37/00(2006.01)

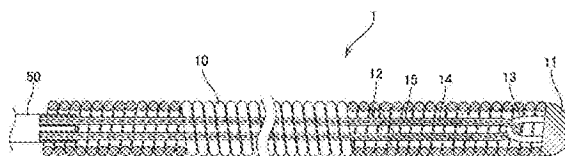
权利要求书1页 说明书12页 附图8页

(54)发明名称

血管栓塞用具及其制造方法

(57)摘要

一种血管栓塞用具,是在初级形状的线圈内具有抗伸展线,其中,使上述抗伸展线为具有芯层和至少1层的含有1种以上的树脂组合物和生化活性物质的外层的多层线,芯层由拉伸断裂强度高于外层的材料构成。该血管栓塞用具具有给药生化活性物质的功能,并且具有优异的柔软性。



1. 一种血管栓塞用具,在初级形状的线圈内具有抗伸展线,所述抗伸展线是具有芯层和至少1层的含有1种以上的树脂组合物和生化活性物质的外层的多层线,芯层由拉伸断裂强度高于外层的材料构成。

2. 根据权利要求1所述的血管栓塞用具,其中,所述血管栓塞用具由初级形状的线圈进一步卷绕而形成次级形状的结构构成。

3. 根据权利要求1或2所述的血管栓塞用具,其中,所述树脂组合物含有生物降解性树脂或乙烯-乙酸乙烯酯共聚物。

4. 根据权利要求3所述的血管栓塞用具,其中,所述生物降解性树脂的重均分子量为1000~200000。

5. 根据权利要求3所述的血管栓塞用具,其中,所述乙烯-乙酸乙烯酯共聚物的乙酸乙烯酯单元的重量%为10~50%。

6. 根据权利要求1~5中任一项所述的血管栓塞用具,其中,所述抗伸展线的粗度为0.01~0.10mm。

7. 根据权利要求1~6中任一项所述的血管栓塞用具,其中,所述抗伸展线的1根的断裂强度为0.05N以上。

8. 根据权利要求1~7中任一项所述的血管栓塞用具,其中,所述抗伸展线被赋予波浪形状或者螺旋形状。

9. 根据权利要求1~8中任一项所述的血管栓塞用具,其中,所述抗伸展线的自然长度比线圈的自然长度长5%以上。

10. 根据权利要求1~9中任一项所述的血管栓塞用具,其中,所述抗伸展线的芯层的材质为金属。

11. 根据权利要求1~9中任一项所述的血管栓塞用具,其中,所述抗伸展线的芯层的材质为树脂。

12. 根据权利要求10所述的血管栓塞用具,其中,所述抗伸展线的芯层的材质为金、铂、铱、钨、钽、钛、镍、铜、铁或者由它们任意的组合构成的合金。

13. 根据权利要求11所述的血管栓塞用具,其中,所述抗伸展线的芯层的材质为聚乙烯、聚丙烯、尼龙、聚酯、聚二噁烷酮、聚四氟乙烯、聚乙醇酸、聚乳酸、丝或者由来自它们的任意的组合构成的复合材料。

14. 根据权利要求1~13中任一项所述的血管栓塞用具,其中,最外侧的所述外层含有生化活性物质。

15. 根据权利要求1~14中任一项所述的血管栓塞用具,其中,生化活性物质包含他汀类药物。

16. 根据权利要求15所述的血管栓塞用具,其中,所述他汀类药物为辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀中的任一者或者它们的组合。

17. 一种权利要求1~16中任一项所述的血管栓塞用具的制造方法,包含下述3个工序:

(a) 在所述芯层用材料的表面上涂覆含有生化活性物质和树脂组合物的溶液的工序;

(b) 使所述溶液干燥而形成含有1种以上的树脂组合物的外层,制作抗伸展线的工序;

(c) 将所述抗伸展线插入线圈内腔而制作血管栓塞用具的工序。

血管栓塞用具及其制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及留置于血管内的规定部位而将该血管栓塞的血管栓塞用具。

背景技术

[0002] 作为侵袭性少的动脉瘤等的治疗法,在广泛使用将栓塞用具留置于瘤内的血管栓塞术(专利文献1、2)。该血管栓塞术中,留置于动脉瘤内的栓塞用具成为对血液流的物理性障碍,并且在该栓塞用具的周围形成血栓,从而能够降低动脉瘤破裂的危险性。作为留置于动脉瘤等血管中的规定部位的栓塞用具,已知由金属线圈构成的栓塞用具(以下,也称为“栓塞线圈”)(专利文献3~5)。上述栓塞线圈利用可脱离地连接在其端部的挤出机构(感应器)经由适当的导管导入动脉瘤内。

[0003] 但是,根据栓塞线圈留置的应用部位(病症)有时需要对该应用部位给药生化活性物质。

[0004] 例如,如果不给药生化活性物质,则留置于动脉瘤内的栓塞线圈的周围的生物体组织的形成不充分,血液进入动脉瘤内,可能会引起瘤再次变大的再通。因此,为了促进留置于动脉瘤内的栓塞线圈的周围的生物体组织的形成,优选向该动脉瘤内给药促进机化物质。

[0005] 专利文献6中作为可给药的生化活性物质、药剂的栓塞用具,记载了在金属线圈内整体具有含生化活性物质、药剂的树脂线材的栓塞用具。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:美国专利第4884579号公报

[0009] 专利文献2:美国专利第4739768号公报

[0010] 专利文献3:日本特表平5-500322号公报

[0011] 专利文献4:日本特表平8-501015号公报

[0012] 专利文献5:日本特表平7-502674号公报

[0013] 专利文献6:日本特开平11-76249号公报

发明内容

[0014] 然而,树脂线材含有生化活性物质时,柔软性变得不充分,在作为插入血管的血管血栓用具的操作容易性方面有改善的余地。

[0015] 本发明的目的在于提供一种具有给药生化活性物质的功能且具有优异的柔软性的血管栓塞用具。

[0016] 本发明人等为了解决前述的课题而进行了深入研究,结果完成了本发明。即本发明提供下述[1]~[10]的血管栓塞用具以及下述[11]的血栓用具的制造方法。

[0017] [1]一种血管栓塞用具,在初级形状(一级形状)的线圈内具有抗伸展线,上述抗伸展线为具有芯层和至少1层的含有1种以上的树脂组合物和生化活性物质的外层的多层线,

芯层由拉伸断裂强度高于外层的材料构成。

[0018] [2]根据上述[1]所述的血管栓塞用具,其中,上述血管栓塞用具由将初级形状的线圈进一步卷绕而形成次级形状(二级形状)的结构形成。

[0019] [3]根据上述[1]或[2]所述的血管栓塞用具,其中,上述树脂组合物含有生物降解性树脂或乙烯-乙酸乙烯酯共聚物。

[0020] [4]根据上述[3]所述的血管栓塞用具,其中,上述生物降解性树脂的重均分子量为1000~200000。

[0021] [5]根据上述[3]所述的血管栓塞用具,其中,上述乙烯-乙酸乙烯酯共聚物的乙酸乙烯酯单元的重量%为10~50%。

[0022] [6]根据上述[1]~[5]中任一项所述的血管栓塞用具,其中,上述抗伸展线的粗度为0.01~0.10mm。

[0023] [7]根据上述[1]~[6]中任一项所述的血管栓塞用具,其中,上述抗伸展线1根的断裂强度为0.05N以上。

[0024] [8]根据上述[1]~[7]中任一项所述的血管栓塞用具,其中,上述抗伸展线被赋予波浪形状或者螺旋形状。

[0025] [9]根据上述[1]~[8]中任一项所述的血管栓塞用具,其中,上述抗伸展线的自然长度比线圈的自然长度长5%以上。

[0026] [10]根据上述[1]~[9]中任一项所述的血管栓塞用具,其中,上述抗伸展线的芯层的材质为金属。

[0027] [11]上述[1]~[9]中任一项所述的血管栓塞用具,其中,上述抗伸展线的芯层的材质为树脂。

[0028] [12]根据上述[10]所述的血管栓塞用具,其中,上述抗伸展线的芯层的材质为金、铂、铱、钨、钽、钛、镍、铜、铁或者由它们的任意的组合构成的合金。

[0029] [13]根据上述[11]所述的血管栓塞用具,其中,上述抗伸展线的芯层的材质为聚乙烯、聚丙烯、尼龙、聚酯、聚二噁烷酮、聚四氟乙烯、聚乙醇酸、聚乳酸、丝或者由来自它们的任意的组合构成的复合材料。

[0030] [14]根据上述[1]~[13]中任一项所述的血管栓塞用具,其中,最外侧的上述外层含有生化活性物质。

[0031] [15]根据上述[1]~[14]中任一项所述的血管栓塞用具,其中,生化活性物质包含他汀类药物。

[0032] [16]根据上述[15]所述的血管栓塞用具,其中,上述他汀类药物为辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀中的任一者或者它们的组合。

[0033] [17]一种血管栓塞用具的制造方法,是上述[1]~[16]中任一项所述的血管栓塞用具的制造方法,包含下述3个工序:

[0034] (a)在上述芯层用材料的表面上涂覆含有生化活性物质和树脂组合物的溶液的工序;

[0035] (b)干燥上述溶液而形成含有1种以上的树脂组合物的外层,制成抗伸展线的工序;

[0036] (c)将上述抗伸展线插入线圈内腔而制成血管栓塞用具的工序。

[0037] 根据本发明,能够提供通过具有优异的柔软性而能够在各种血管内的应用部位发挥良好的栓塞效果,并且具有向上述应用部位给药所希望的生化活性物质的功能的血管栓塞用具。

附图说明

[0038] 图1是表示本发明的血管栓塞用具1的具体的构成的一个例子的截面图。

[0039] 图2是表示构成本发明的血管栓塞用具1的抗伸展线12的截面的说明图。

[0040] 图3是表示本发明的血管栓塞用具1线圈状地卷绕而成为次级形状的一个例子的说明图。

[0041] 图4是表示本发明的血管栓塞用具1连接有挤出机构30的状态的说明图。

[0042] 图5是表示本发明的血管栓塞用具1对人的使用方法的说明图。

[0043] 图6是表示实施例1、2和比较例1中制成的血栓栓塞用具的线圈柔软性的测定方法的说明图。

[0044] 图7是表示实施例1、2和比较例1中制成的血栓栓塞用具的线圈柔软性的测定结果的图。

[0045] 图8是表示实施例1和比较例1中制成的血栓栓塞用具和市售品的线圈柔软性的测定结果的图。

[0046] 图9是表示本发明的血管栓塞用具1的具体的构成的另一例子的截面图。

[0047] 图10是表示本发明的血管栓塞用具1的具体的构成的又一例子的截面图。

[0048] 图11是表示实施例4中进行的将担载药物的抗伸展线B、C浸渍在磷酸缓冲液中而定期对PBS中的药物量进行定量的溶出试验的结果的图。

具体实施方式

[0049] 以下,参照图对实施本发明的血管栓塞用具的1个形态进行详细说明,但本发明不受其限定。

[0050] (血管栓塞用具)

[0051] 图1是表示本发明的血管栓塞用具1的具体的构成的一个例子的截面图。

[0052] 该血管栓塞用具1在初级形状的线圈10内具有抗伸展线12。

[0053] 这里,线圈的初级形状是指线材以线圈状地卷绕而形成的形状。

[0054] 本发明的血栓栓塞用具1的特征是上述抗伸展线12是具有芯层14和至少1层的含有1种以上的树脂组合物和生化活性物质的外层15的多层线,芯层14由拉伸断裂强度高于外层15的材料构成。

[0055] (线圈)

[0056] 构成血管栓塞用具1的线圈10优选由铂、金、钨、铱、钽、铍、铟、铁、镍、钴、铬、锰、钼、铝、钛、铌、硅、金属磷化物、硫化物矿物、锆、铜、不锈钢以及它们的合金等X射线不透过的金属线材形成。

[0057] 这里,形成线圈10的线材的直径(裸线径),从插入或者留置于血管内的观点出发,优选0.02mm~0.12mm,更优选0.03mm~0.10mm。另外,作为线圈10的线圈直径,从插入或者留置于血管内的观点出发,优选0.1mm~1.0mm,更优选0.2mm~0.5mm。

[0058] 血管栓塞用具中的线圈10的长度优选1mm~1000mm,更优选1mm~500mm,特别优选10mm~500mm。

[0059] (抗伸展线)

[0060] 本发明中的抗伸展线12是具有芯层14和至少1层的含有1种以上的树脂组合物的外层15的多层线,芯层14由拉伸断裂强度高于外层15的材料构成。由此,将血管栓塞用具1留置于生物体内时,能够起到从抗伸展线12的外层15释放生化活性物质的同时还能够发挥防止线圈10伸展的功能的效果。

[0061] 作为抗伸展线12的构成,例如,可以如图2(a)所示在由一根线材构成的芯层14的表面形成含有1种以上的树脂组合物的外层15,也可以如图2(b)所示在由2根线材构成的芯层14的表面形成含有1种以上的树脂组合物的外层15。

[0062] 应予说明,作为构成芯层14的线材的根数,只要能够插入上述线圈10的内腔,就可以是3根以上。另外,作为构成外层15的树脂的数量,只要能够插入上述线圈10的内腔,就可以是2种以上。上述外层15的数量,只要能够插入上述线圈10的内腔,就可以是2层以上。

[0063] 另外,只要能够插入上述线圈10的内腔,构成芯层14的线材的直径、外层15的厚度也没有特别限定。

[0064] 另外,外层15由树脂组合物不同的2层以上的多层形成时,可以通过调整含有生化活性物质的层的位置、含量来调整生化活性物质的释放时间。例如,通过在含有生化活性物质的层的外侧仅形成树脂或者形成降低生化活性物质的含量的树脂组合物层,从而可以抑制生化活性物质的释放速度,能够进行在更长期的持续释放。

[0065] 抗伸展线12优选在前端折回以双层插入于线圈10的内腔。抗伸展线的粗度为能够插入线圈10的内腔的大小,没有特别限制,但从抗伸展性、柔软性等的特性平衡考虑,优选0.01mm~0.10mm,更优选0.01mm~0.06mm。

[0066] 从防止线圈10伸展的观点出发,上述抗伸展线12的断裂强度以每1根优选为0.05N以上,更优选为0.10N以上。

[0067] 应予说明,上述断裂强度可以利用拉伸试验机进行测定。

[0068] 另外,上述抗伸展线12如图1所示为直线状即可,可以在其一部分或者整体赋予波浪形状或者螺旋形状。

[0069] 通过在上述抗伸展线12的一部分或者整体赋予波浪形状或者螺旋形状,抑制矫直(较小地折叠线圈10而留置于体内时,抗伸展线12的长度变得不足,线圈10的末端撑起的现象)的产生,能够配合体内的状况而采用更多样的留置形态。另外,波浪形状或者螺旋形状的抗伸展线12与直线状相比,抗伸展线12的总长变长,因此能够在上述线圈10内含有更多的生化活性物质。

[0070] 作为上述波浪形状,可举出大致正弦波浪形状,大致矩形波浪形状等。例如,可举出像图9所示的血管栓塞用具1那样,在上述抗伸展线12的整体赋予大致正弦波浪形状。另外,图10所示的血管栓塞用具1具有如下构成:除了在芯片11不具有环部13,在连接部50具备环部23之外,与图9所示的血管栓塞用具1实质上相同。

[0071] 另外,作为上述螺旋形状,是螺旋缠绕线状且收纳于上述线圈10的内腔的大小即可。

[0072] 另外,从上述线圈10柔软地变形且防止过度伸展的观点出发,优选上述抗伸展线

12的自然长度比线圈10的自然长度长5%以上地调整,更优选长10%以上地调整。

[0073] 应予说明,抗伸展线12的自然长度是抗伸展线12的长边方向的长度,例如,如图1所示,是在环部13与连接部50之间的抗伸展线12的长度。

[0074] 作为能够用于本发明中的芯层14的材料,由金属或者树脂组合物构成即可。例如,可举出铂、金、钨、钽、铌、钼、铯、铟、铁、镍、钴、铬、锰、钼、铝、钛、铈、硅、金属磷化物、硫化物矿物、锆、铜、不锈钢以及它们的合金等金属,聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚酰胺、聚酯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物、聚羟基丁酸、聚羟基丁酸酯戊酸、3-羟基丁酸与3-羟基己酸的共聚聚酯等聚合物以及纤维素、聚二噁烷酮、蛋白质、乙烯基聚合物等来自生物降解高分子的聚合物等等,从抗伸展功能方面考虑优选金属,特别优选与线圈相同成分的金属。

[0075] 其中,从对生物体的适合性的观点出发,上述抗伸展线12的材质为金属时,优选金、铂、铌、钨、钽、钛、镍、铜、铁或者由它们的任意的组合构成的合金。另外,出于与上述金属的情况相同的理由,上述抗伸展线12的材质为树脂时,优选为聚乙烯、聚丙烯、尼龙、聚酯、聚二噁烷酮、聚四氟乙烯、聚乙醇酸、聚乳酸、丝或者由来自它们的任意的组合构成的复合材料。

[0076] 作为构成抗伸展线12的外层15的树脂组合物,优选从不对生物体造成负面影响的物质中选择。

[0077] 例如,作为上述树脂组合物,可以使用聚乳酸、聚乙醇酸、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物、聚己内酯、聚羟基丁酸、聚氨基酸、纤维素、聚羟基丁酸酯戊酸、3-羟基丁酸与3-羟基己酸的共聚聚酯以及聚原酸酯等生物降解性树脂,或者乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、苯乙烯-异丁烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-乙烯-丙烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-乙烯-乙炔-丙烯-苯乙烯嵌段共聚物等柔软的合成高分子物质等。

[0078] 其中,从可靠地保持所需充分量的生化活性物质且通过与血液接触而能够适当释放该生化活性物质的观点出发,作为树脂,优选生物降解性树脂、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物,更优选聚(乳酸-乙醇酸)共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物。

[0079] 使用上述生物降解性树脂作为树脂组合物时,从树脂的机械特性和在溶剂中的溶解性的平衡优异的方面考虑,树脂的重均分子量优选为1000~200000,更优选为2500~100000,特别优选为5000~24000。

[0080] 另外,使用上述乙烯-乙酸乙烯酯共聚物作为树脂组合物时,从对有机溶剂的溶解性方面考虑,共聚物中的乙酸乙烯酯单元的重量%优选为10重量%~50重量%,更优选为30重量%~50重量%。

[0081] 作为保持在上述树脂组合物中而构成抗伸展线12的外层15的生化活性物质,根据所希望的目的,可以举出促进机化物质、促凝血物质、抗肿瘤药等药剂。

[0082] 例如,通过使上述树脂组合物含有促进机化物质而构成抗伸展线12,从而能够在所得到的血管栓塞用具1进行栓塞的动脉瘤内促进生物体组织的形成。作为上述促进机化物质,可以优选使用辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、罗苏伐他汀等他汀类药物,特别优选使用辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀中的任一者或者它们的组合。

[0083] 另外,通过使上述树脂组合物含有促凝血物质而构成抗伸展线12,从而能够在所得到的血管栓塞用具1进行栓塞的血管中促进血管的关闭。作为上述促凝血物质,可以例示植物甲萘醌、鱼精蛋白硫酸盐、蛇毒血凝酶、四烯甲萘醌等促凝药类,海藻酸钠、明胶、氧化纤维素等外用止血药类,依他凝血素 α 、辛凝血素 α 、妥罗凝血素 α 、乙酸去氨加压素水合物、凝血酶、Rurioctocog alfa等凝血因子制剂类,油酸单乙醇胺、聚多卡醇等食管静脉曲张硬化药类,氨甲环酸等抗纤溶酶药类,抗坏血酸、卡巴克络、植物甲萘醌、卡络磺钠水合物、肾上腺素红单氨基胍甲烷磺酸盐(Adrenochrome Monoaminoguanidine Mesilate)等血管稳定药类等。

[0084] 另外,使上述树脂组合物含有抗肿瘤药而构成抗伸展线12,从而能够促进在所得到的血管栓塞用具1进行栓塞的血管周边的癌组织的缩小和消失。作为上述抗肿瘤药,可以例示紫杉醇、细胞松弛素、多西他赛、长春新碱、长春花碱、长春瑞滨、依托泊苷、替尼泊苷、顺铂、长春地辛、伊立替康等生物碱类,丝裂霉素、阿霉素、多柔比星、更生霉素、柔红霉素、伊达比星、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素、阿柔比星、吡柔比星、表柔比星、培洛霉素、新制癌菌素、净司他丁斯酯(Zinostatin stimalamer)等抗生物类,氮芥、二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、乙烯亚胺、噻替哌、甲基三聚氰胺、白消安、卡莫司汀、链脲佐菌素、达卡巴嗪、甲基苄肼、卡波醌、尼莫司汀、雷诺司汀、二溴甘露醇、替莫唑胺等烷化剂类,氨甲喋呤、氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、仪器他汀、氯脱氧腺苷、羟基脲、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐(STARASID ocfosfate)、依诺他滨、氟达拉滨、吉西他滨、去氧氟尿苷、替加氟、替加氟尿嘧啶、左亚叶酸盐、卡莫氟、甲氨蝶呤、TS-1(注册商标)、卡培他滨等抗代谢药物类,顺铂、卡铂、奈达铂等铂系类,亮丙瑞林、戈舍瑞林、甲羟孕酮、他莫昔芬、枸橼酸托瑞米芬、法倔唑、雌莫司汀磷酸酯钠、氟他胺、比卡鲁胺等激素系类,维甲酸等维甲酸类,以及伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、吉非替尼、亚叶酸、莫扎伐普坦(Mozavaptan)、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、拉帕替尼、硫唑嘌呤、环孢霉素、他克莫司、西罗莫司、佐他莫司、依维莫司、BioLimus A9、霉酚酸酯、咪唑立宾、卡泊三醇、胍立莫司、莫罗单抗CD3、沙利度胺、来那度胺、比卡鲁胺、醋葡萄糖内酯、奥曲肽、喷司他丁、索布佐生、吐菲尔钠、曲尼司特、金硫丁二钠、青霉胺、氯苯扎利、布西拉明、氯沙坦钾、坎地沙坦酯、缬沙坦、赖诺普利、卡托普利、西拉普利、依那普利、盐酸替莫普利、盐酸喹那普利、群多普利、地拉普利盐酸盐、哌道普利、硝苯地平、尼伐地平、盐酸依福地平、非洛地平、秋水仙碱等。

[0085] 相对于构成外层15的树脂组合物100重量份,作为抗伸展线12的外层15中的生化活性物质的含量优选1重量份~99重量份,更优选1重量份~60重量份,特别优选1重量份~50重量份。

[0086] 这里,本发明中,“含有生化活性物质的抗伸展线”包含:(1)生化活性物质均匀地溶解·分散在构成外层15的树脂组合物中而成的抗伸展线,(2)生化活性物质在外层的树脂组合物的表面附近集中的抗伸展线(例如,在树脂组合物的表面涂布生化活性物质而成),(3)生化活性物质在树脂组合物的内侧集中的抗伸展线(例如,生化活性物质(内部)被树脂被膜(外部)包含而成)等。

[0087] 应予说明,图1中示出了呈直线状延伸的初级形状的血管栓塞用具1,该形态是例如在导管内移动时的形态,在未被导管的管壁等拘束时,如图3所示,呈线圈10进一步卷绕的2级线圈状。在线圈10的后端连接固定有包含线圈切断用的树脂线材的连接部50。

[0088] 这里,作为次级线圈直径,根据应用部位(例如动脉瘤)的内径适当地选择,优选1mm~40mm,更优选1.5mm~20mm。

[0089] (芯片)

[0090] 本发明的血管栓塞用具1中,从固定在前端的抗伸展线的观点出发,优选在上述线圈10的前端部设置有芯片11。

[0091] 这里,从在将线圈10留置于血管内的应用部位时防止线圈10伸展的观点出发,插入于初级形状的线圈10的内腔的上述抗伸展线12优选至少被固定在固定于上述线圈10的前端的芯片11和线圈10的后端部这2个位置。

[0092] 如图1所示,上述芯片11在线圈10的内腔侧具有用于固定抗伸展线12的环部13。

[0093] 另外,从防止血管内的应用部位的损伤的观点出发,芯片11的外表面优选形成为光滑的球状或者半球状。

[0094] 芯片11可以通过使上述线圈10的前端部的线材熔融而成形为所希望的形状,也可以将与线圈10不同的芯片形成用的部件与线圈10通过使用粘合剂的粘合或者利用加热的熔接等来进行固定。

[0095] 应予说明,本发明的血管栓塞用具1中可以不设置上述环部13而如图10所示将抗伸展线12固定于芯片11。此时,在位于线圈10后端侧的连接部50设置环部23,对该环部23施加抗伸展线即可。

[0096] 另外,本发明中,例如,将螺旋形状的抗伸展线12通入线圈10内腔时,可以同时设置上述环部13、23(未图示)。

[0097] (挤出机构)

[0098] 如图4所示,线圈10的后端部经由连接部50安装于挤出机构30上。

[0099] 如图1所示,上述线圈10和抗伸展线12固定于上述连接部50。

[0100] 应予说明,抗伸展线12在上述连接部50中的固定位置没有特别限定,可以是表面,也可以是内部。

[0101] 另外,上述连接部50具有能够脱离与其相比更靠前的血管栓塞用具1的构成。

[0102] 作为脱离上述血管栓塞用具1的方法,有各种方式。作为代表性的脱离方式,可举出利用热将连接部50的树脂线材溶解而脱离,或者将连接部50的金属线材通过电分解而脱离,或者利用水压挤出而脱离,或者解除机械锁而脱离等。其中,优选使用溶解连接部的线材而将线圈10脱离的方法,作为构成线圈切断用的树脂线材的树脂的具体例,可以例示聚乙烯醇(PVA)、PVA交联聚合物、PVA吸水凝胶冻融弹性体,乙烯乙二醇共聚物等聚乙烯醇系聚合物等合成高分子物质的亲水性树脂。

[0103] 其中,从通过与水接触而在保持一定的强度的同时溶胀并不引起生物体损伤的程度的加热下溶解的观点出发,优选聚乙烯醇系的聚合物。

[0104] 图4表示在本发明的血管栓塞用具1(图1所示的构成的血管栓塞用具1)连接有作为感应器的挤出机构30的状态。图4所示的挤出机构30在芯线的外周面上具有形成有树脂覆盖层的线部分31和与该线部分31相连的前端造影部分32,该前端造影部分32连接固定于构成固定在线圈10的后端部10B的连接部50的树脂线材的后端部50B上,从而该挤出机构30与血管栓塞用具1连接。这里,线圈10的后端部10B与构成线圈切断用的连接部50的树脂线材的前端部50A的固定方式,以及,挤出机构30的前端造影部分32与构成连接部50的树脂线

材的后端部50B的固定方式没有特别限定,例如可以使用利用粘合剂的固定、焊接、利用物理力的连结、其他方式。

[0105] 挤出机构30的外径优选0.1mm~2.0mm。另外,挤出机构30的长度优选0.1m~2.0m。

[0106] 作为构成挤出机构30的芯线,可以优选使用由不锈钢等导电性材料构成的线。

[0107] 挤出机构30的线部分31中的树脂覆盖层,例如可以通过将氟树脂、亲水性树脂等涂覆在芯线的外周面上而形成。该树脂覆盖层由氟树脂或者亲水性树脂形成时,能够减小表面的摩擦系数,在这点上优选。

[0108] 在线部分31的外端部形成有芯线露出的端子部分33,可以经由该端子部分33借助电连接器、插头、夹子等适当的导电部件供给电力。该端子部分33的长度为1cm~3cm左右就足够。

[0109] 挤出机构30的前端造影部分32的构成是在芯线的外周面上将卷绕线进一步卷绕成线圈状而具有次级形状。作为构成前端造影部分32的卷绕线可以使用由铂、银、金、钨、不锈钢等金属形成的线材。

[0110] 连接有图4所示的挤出机构30的本发明的血管栓塞用具1经由适当的导管被导入生物体内的应用部位。

[0111] 具体而言,如图5所示,在以前端开口位于生物体41的应用部位P的方式先行插入的导管42内,以血管栓塞用具1作为前端,从手动操作部43插入。由此,血管栓塞用具1边被挤出机构30挤压边以呈直线状延伸的状态在导管42内移动,从导管42的前端开口向应用部位P内挤出。进而,在连接部50到达导管42的前端开口的时刻,在生物体41的适当的皮肤表面安装接地电极44后,在挤出机构的端子部分33连接高频电源装置45,例如将单极高频电流供给到挤出机构30。

[0112] 其结果,构成血管栓塞用具1与挤出机构30的连接部50的树脂线材的后端部50B在高频电流作用下发热而熔融·切断,血管栓塞用具1与挤出机构30分离,实现在应用部位P的血管栓塞用具1的留置。

[0113] 这样,作为构成连接部50的树脂线材的构成树脂,选定熔点为100℃以下的树脂,从而能够通过高频电流的供给将该树脂线材的后端部50B在短时间的内加热切断。

[0114] 具体而言,构成形成连接部50的树脂线材的亲水性树脂由聚乙烯醇系聚合物形成时,利用3秒以内这样极短的时间的高频电流的供给就能够使树脂线材的后端部50B熔融切断。

[0115] 因此,对做手术的人和被实施手术的生物体的负担都非常轻,能够大幅降低留置操作中生物体发生不测的情况的可能性。

[0116] 具有以上的构成的血管栓塞用具因良好的线圈传输性、良好的栓塞功能、药物输送功能而能够起到优异的治疗效果。

[0117] 以下,对本发明的血管栓塞用具的制造方法进行说明,本发明不受此限定。

[0118] 本发明的血管栓塞用具的制造方法包含下述(a)、(b)、(c)这3个工序:

[0119] (a)在上述芯层用材料的表面上涂覆含有生化活性物质和树脂组合物的溶液的工序;

[0120] (b)干燥上述溶液而形成含有1种以上的树脂组合物的外层,制成抗伸展线的工序;

- [0121] (c) 将上述抗伸展线插入线圈内腔而制成血管栓塞用具的工序。
- [0122] 上述(a)~(c)工序的详细内容可以根据血管栓塞用具的构成适当地调整。
- [0123] 例如,图1、4所示的血管栓塞用具1可以按以下的工序制作:
- [0124] (a1) 绞线加工工序,将成为芯14的线材绞线化;
- [0125] (a2) 涂覆工序,在绞线的表面上涂覆含有生化活性物质和树脂组合物的溶液;
- [0126] (b) 干燥工序,干燥上述溶液而在芯14上形成生化活性物质含有层(外层15);
- [0127] (c) 组装工序,将形成了生化活性物质含有层的抗伸展线12插入线圈10内腔;
- [0128] (d) 芯片制作工序,在线圈10前端部形成前端芯片11;
- [0129] (e) 粘合工序,将线圈切断用的树脂线材(连接部50)粘合在线圈10的基端部和挤出机构30的线前端部;
- [0130] (f) 修剪工序,将从线圈10的基端部多余出来的抗伸展线12截断。
- [0131] 另外,也有代替上述(a1)、(a2)进行下述(a3)、(a4)后,进行上述(b)、(c)、(d)、(e)、(f)工序的方法:
- [0132] (a3) 波浪线或者螺旋缠绕线加工工序,对成为芯14的线材施加波浪形状或者螺旋形状;
- [0133] (a4) 涂覆工序,在波浪线或者螺旋缠绕线的表面上涂覆含有生化活性物质和树脂组合物的溶液。
- [0134] 以下,对各工序进行详细说明。
- [0135] (a1) 绞线加工工序
- [0136] 用绞线机边使卷绕了所希望直径的线材的绕线管2个旋转边将成为抗伸展线12的芯14的线材引出而制成绞线,将该绞线卷绕在另一个绕线管。
- [0137] (a2) 涂覆工序
- [0138] 在X载台和分配器、模具、喷雾器等上以直线状安装的绞线的表面上涂覆含有生化活性物质和树脂组合物的溶液。
- [0139] (b) 干燥工序
- [0140] 用真空加热炉在40~80℃下减压干燥1~24小时,得到具备生化活性物质含有层(外层15)的波浪状的抗伸展线12。
- [0141] (c) 组装工序
- [0142] 显微镜观察下,将形成了生化活性物质含有层的抗伸展线12插入线圈10内腔。
- [0143] (d1) 芯片制作工序
- [0144] 用YAG激光照射装置在线圈10前端对准焦点进行激光照射而制作芯片11。
- [0145] 另外,在线圈10的内腔侧形成环部13。使抗伸展线12在该环部13通过,折回抗伸展线12。
- [0146] (e1) 粘合工序
- [0147] 显微镜观察下,用分配器在线圈10的基端部插入线圈切断用树脂线材50,用瞬间粘合剂将两者粘合。同时,将抗伸展线12也粘合在线圈切断用树脂线材50的表面。粘合剂固化后,同样将从线圈10引出的线圈切断用树脂线材50与挤出机构30的线前端部用瞬间粘合剂粘合。
- [0148] (f) 修剪工序

[0149] 显微镜观察下,将从线圈10的基端部多余出来的抗伸展线12截断。

[0150] (a3) 波浪线或者螺旋缠绕线加工工序

[0151] 用波浪形状的金属模具夹持成为抗伸展线12的芯14的线材而施加波浪形状并卷绕于绕线管。

[0152] 另外,可以将成为抗伸展线12的芯14的线材卷绕于直线状或者曲线状的芯材的表面而形成。

[0153] (a4) 涂覆工序

[0154] 在X载台和分配器、模具、喷雾器等上安装的直线状的波浪线的表面上涂覆含有生化活性物质和树脂组合物的溶液。

[0155] (b) 干燥工序

[0156] 在真空加热炉中40~80℃下减压干燥1~24小时,得到具备生化活性物质含有层(外层15)的波浪状的抗伸展线12。

[0157] (c) 组装工序

[0158] 将具备生化活性物质含有层的波浪状的抗伸展线12插入线圈10内腔。

[0159] (d2) 芯片制作工序

[0160] 显微镜观察下,将具备生化活性物质含有层的波浪状的抗伸展线12以距线圈10的前端成为规定的长度的方式引出,涂布粘合剂而将抗伸展线12与线圈10粘合,从而形成芯片11。

[0161] (e2) 粘合工序

[0162] 显微镜观察下,用分配器在线圈10的基端部插入线圈切断用树脂线材50,将两者用粘合剂粘合。粘合剂固化后,同样将从线圈10引出的线圈切断用树脂线材50和挤出机构30的线前端部用瞬间粘合剂粘合。

[0163] 应予说明,只要能够在医疗机器的制造中使用则对上述工序中使用的绞线机、X载台、分配器、模具、喷雾器、真空加热炉、显微镜、YAG激光照射装置、瞬间粘合剂等没有特别限定。

[0164] 实施例

[0165] 以下,通过实施例对本发明进行更具体的说明。应予说明,本发明不受下述的实施例限定。

[0166] <实施例1>

[0167] 制成铂92%—钨8%的直径0.01mm的裸线2根的绞线,在上述绞线表面,室温下涂覆将0.30g的阿托伐他汀(AV)和0.30g的聚(乳酸50%—乙醇酸50%)共聚物(PLGA)(重均分子量10000,熔融粘度0.122~0.143g/dl)溶解在1.8mL的丙酮而得到的溶液,加热减压干燥使丙酮蒸发,制成具有搭载了药物的树脂组合物的外层抗伸展线A(阿托伐他汀含量0.56μg/mm)。

[0168] 用数字显微镜观察制成的抗伸展线A的侧面,确认到了在基材的线材(芯层)表面形成由厚度约0.01mm的药物含有层(最外层)。另外,用拉伸试验机测定抗伸展线A的1根的断裂强度,结果为0.5N。

[0169] 在裸线径0.045mm、线圈初级直径0.30mm、线圈次级直径4mm的金属线圈的内腔插入抗伸展线A,实施上述(c)工序、(d)工序、(e)工序以及(f)工序而制成具有图1、4所示的结

构的血管栓塞用具1。

[0170] 对得到的血管栓塞用具1进行线圈柔软性的评价。评价是在形成与试验的线圈的次级直径相同的直径4mm的环的状态下固定,测定从线圈环的上顶点压入规定的距离时的负载而进行的(图6)。将其结果示于图7。

[0171] <实施例2>

[0172] 将阿托伐他汀含量变更为 $1.32\mu\text{g}/\text{mm}$,除此以外,用与实施例1相同的方法制作具有抗伸展线的血管栓塞用具,进行线圈柔软性的评价。将其结果示于图7。

[0173] <比较例1>

[0174] 未形成搭载了药剂的树脂组合物的外层以外,用与实施例1相同的方法制作栓塞线圈,进行线圈柔软性的评价。将其结果示于图7。

[0175] 线圈柔软性是以相同的压入距离进行比较,压入负载越大,表示线圈的刚性越高,柔软性越低。

[0176] 由图7所示的实施例1和2、比较例1的测定结果可知,实施例1和2的血管栓塞用具具有与未搭载药物和树脂的比较例1的栓塞线圈同等的柔软性,能够安全留置于血管中的所希望的应用部位。另外,实施例1和2的血管栓塞用具中,在配置于线圈内的抗伸展线的表面设置的生物降解性树脂层中含有阿托伐他汀,因此在留置于血管内的状态下从生物降解性树脂层缓慢释放阿托伐他汀,所以具有良好的栓塞效果。

[0177] <试验例>

[0178] 与上述同样地进行实施例1中制成的血管栓塞用具、比较例1中制成的栓塞线圈以及一般的市售的栓塞线圈(TargetTM HELICAL ULTRA, Cat.No.543408)的柔软性的评价。将其结果示于图8。应予说明,图中,将市售品作为“比较例2”表示。

[0179] 由图8所示的结果可知,实施例1中制成的血管栓塞用具与市售的栓塞线圈相比更具有柔软性,能够进行更安全的留置等手术。

[0180] 另外,可知实施例1中制成的血管栓塞用具,具有与未实施药剂和树脂组合物的涂覆的比较例1的栓塞线圈几乎同等的柔软性。

[0181] <实施例3>

[0182] 在直径0.03mm的聚丙烯(PP)裸线形成波长0.3mm、振幅0.05mm的波浪形状,在带上上述波浪形状的PP裸线表面,室温下利用喷雾器涂布将阿托伐他汀(AV)和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(EVA)(乙酸乙烯酯(AV)含量40重量%:/EVA28重量,平均分子量180000)按4:6的比例溶解在四氢呋喃(THF)中而得到的溶液,加热减压干燥使THF蒸发,制成具有搭载了药物的树脂组合物的外层的波浪形状的抗伸展线B(阿托伐他汀含量 $20.0\mu\text{g}/\text{cm}$)。

[0183] 用数字显微镜观察制成的抗伸展线B的侧面,确认到了在基材的线材(芯层)表面形成有厚度约0.015mm的药物含有层(外层)。

[0184] 另外,用拉伸试验机测定抗伸展线B的1根的断裂强度,结果为0.4N。

[0185] 在裸线径0.035mm、线圈初级直径0.25mm、线圈次级直径2mm的金属线圈的内腔插入抗伸展线B,在上述(c)工序后接着依次实施(g)线圈前端部固定处理工序、(h)前端部粘合工序、(i)线圈基端部固定处理工序、上述(e)工序,制成具有图9所示的结构血管栓塞用具。应予说明,在设置于上述头的线圈内腔侧的环部使用9-0PP缝合线。

[0186] 实施例3中制成的血管栓塞用具中,线圈的长度与实施例1中制成的血管栓塞用具

几乎相同,与此相对,配置于线圈内腔的抗伸展线B的自然长度为10cm,因此与实施例1的血管栓塞用具中抗伸展线A的自然长度11.2cm相比,长10%以上。

[0187] 因此,可知与实施例1的血管栓塞用具相比,实施例3的血管栓塞用具的抗伸展线中含有的药剂的量更多。

[0188] 另外,对实施例3中制成的血管栓塞用具,也根据上述试验例中记载的方法调查了其线圈的柔软性,结果具有与实施例1的血管栓塞用具几乎同等的柔软性。

[0189] <实施例4>

[0190] 实施例3中在PP裸线涂布AV和EVA的混合溶液(溶剂:THF)后,室温下用喷雾器涂布相同的EVA的THF溶液,加热减压干燥使THF蒸发,制成具有搭载了药物的树脂组合物的外层的波浪形状的抗伸展线C(阿托伐他汀含量 $20.0\mu\text{g}/\text{cm}$)。

[0191] 用数字显微镜观察制成的抗伸展线C的侧面,确认到了在抗伸展线B表面形成有厚度约 0.005mm 的EVA层。

[0192] 实施将搭载了药物的抗伸展线B、C浸渍在 37°C 的磷酸缓冲液(PBS)中而定期对PBS中的药物量进行定量的溶出试验,结果根据图11所示的结果,与抗伸展线B相比,在最外层具有EVA层的抗伸展线C的药物释放速度慢。

[0193] 符号说明

[0194] 10 线圈

[0195] 11 芯片

[0196] 12 抗伸展线

[0197] 13 环部

[0198] 14 芯层

[0199] 15 外层

[0200] 23 环部

[0201] 30 挤出机构

[0202] 31 线部分

[0203] 32 前端造影部分

[0204] 33 端子部分

[0205] 41 生物体

[0206] 42 导管

[0207] 43 手动操作部

[0208] 44 接地电极

[0209] 45 高频电源装置

[0210] 50 连接部

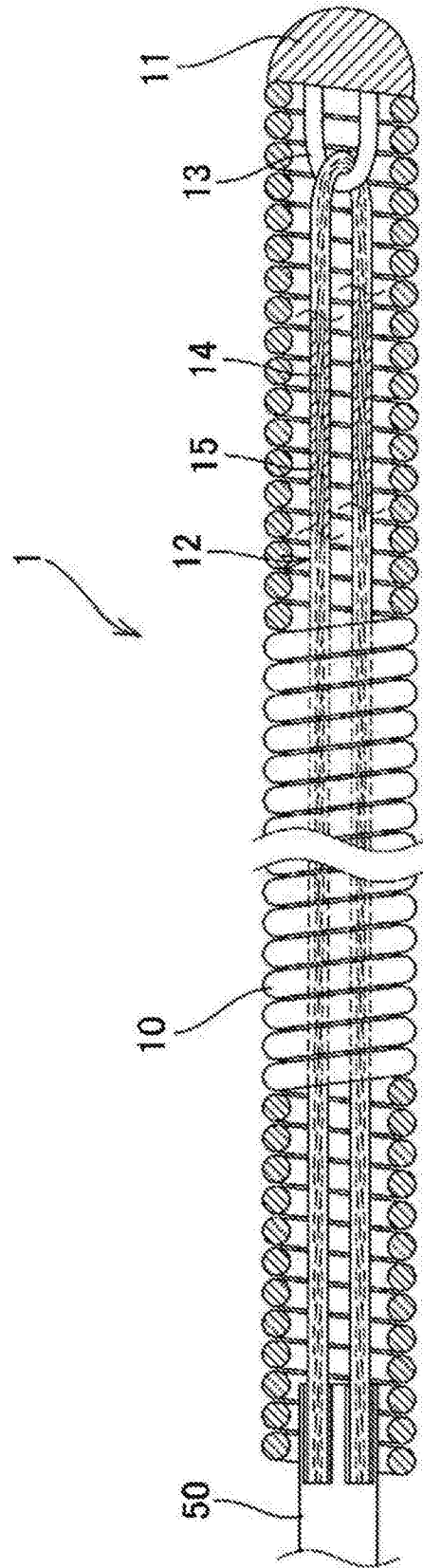


图1

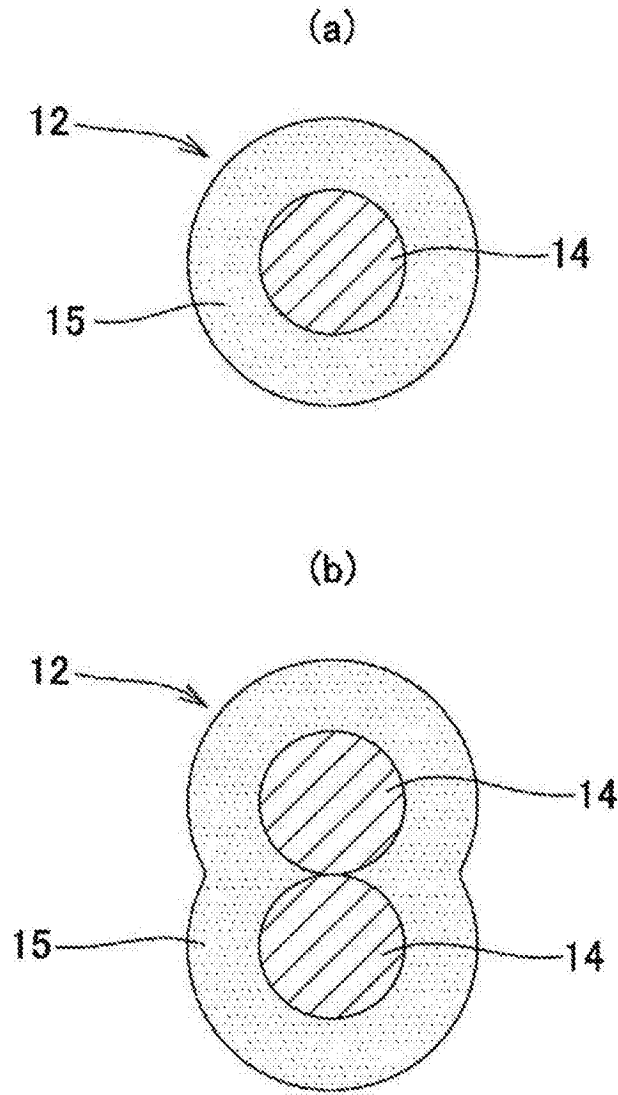


图2

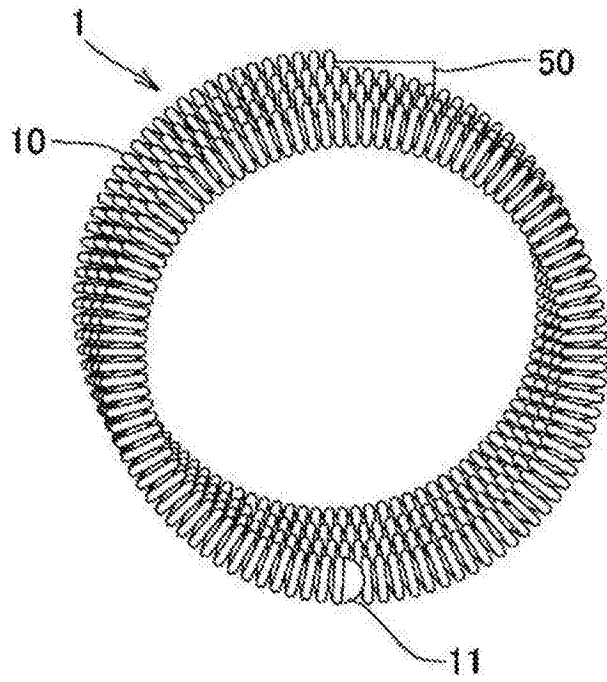


图3

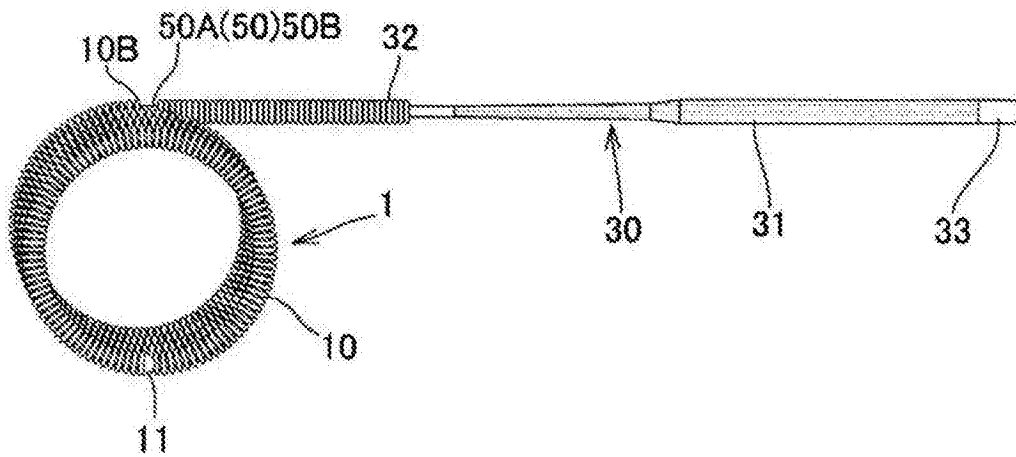


图4

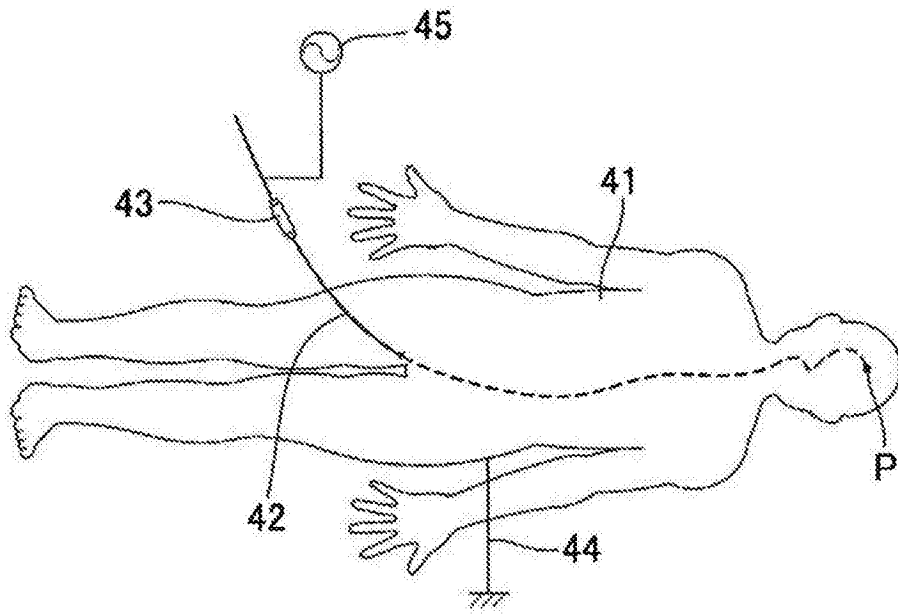


图5

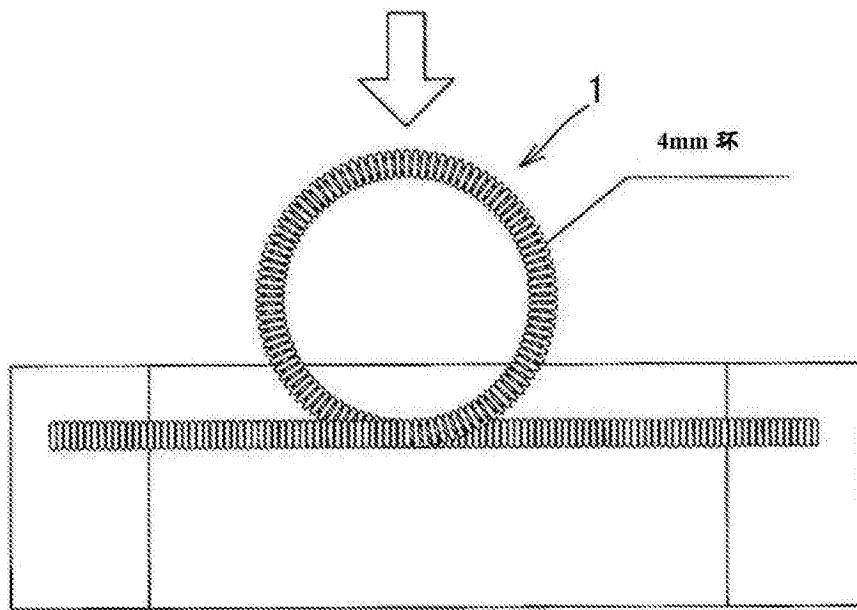


图6

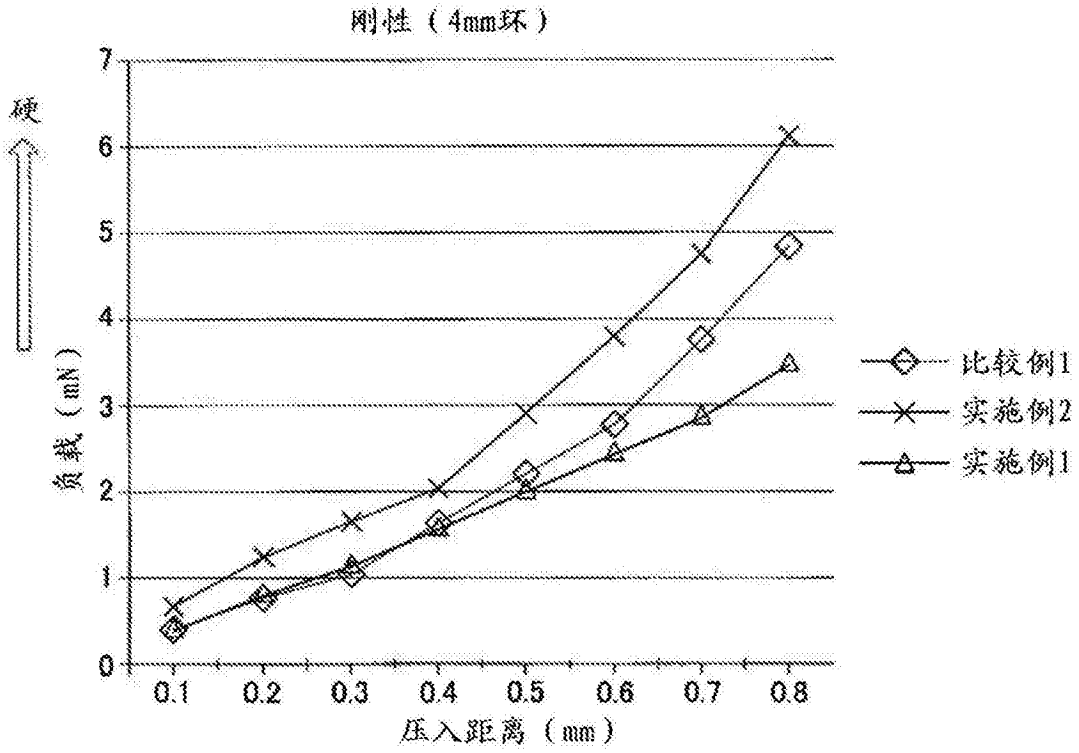


图7

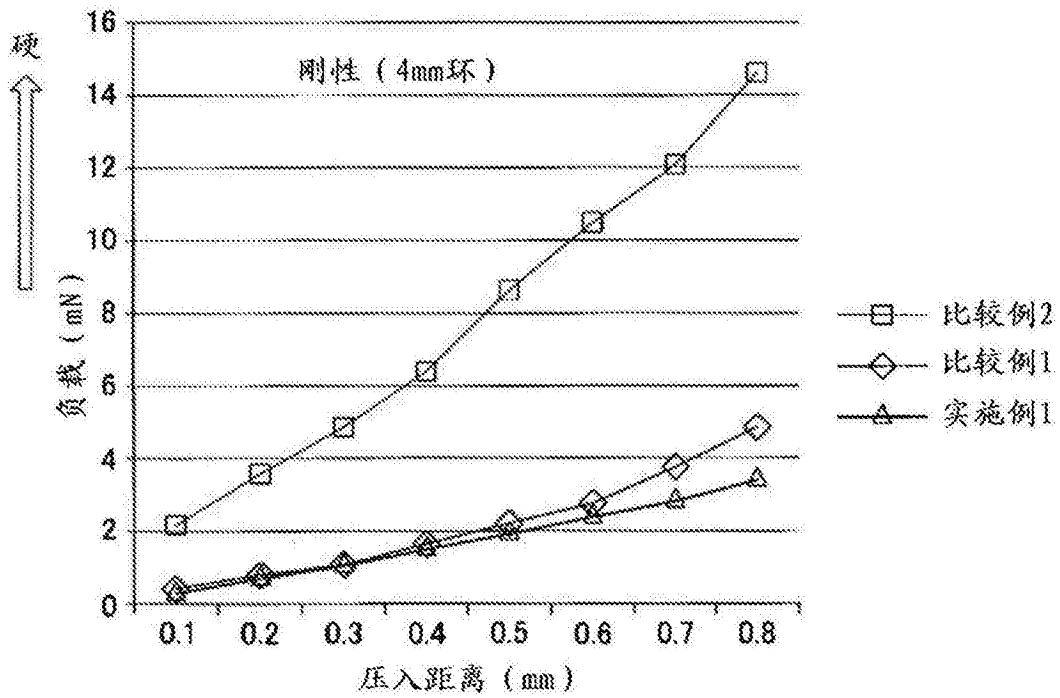


图8

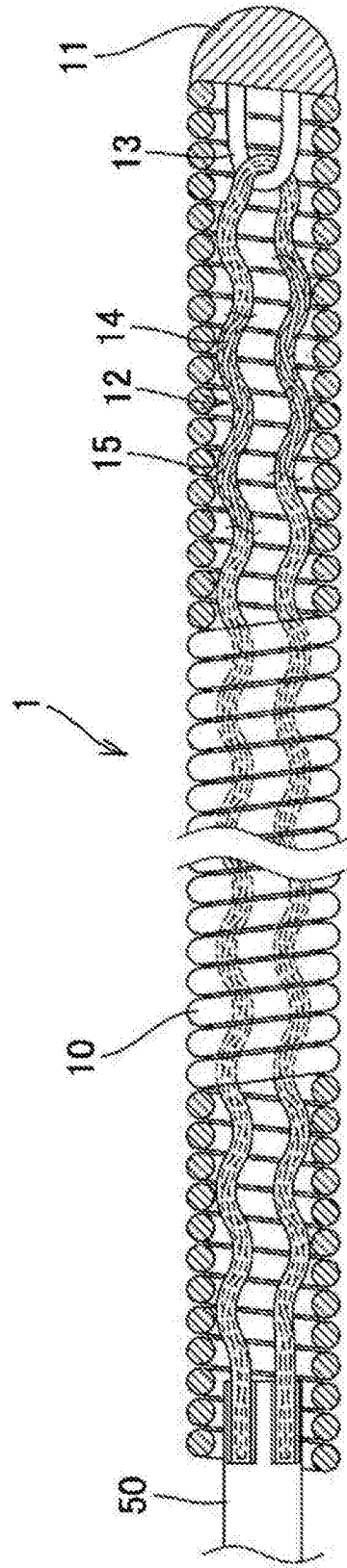


图9

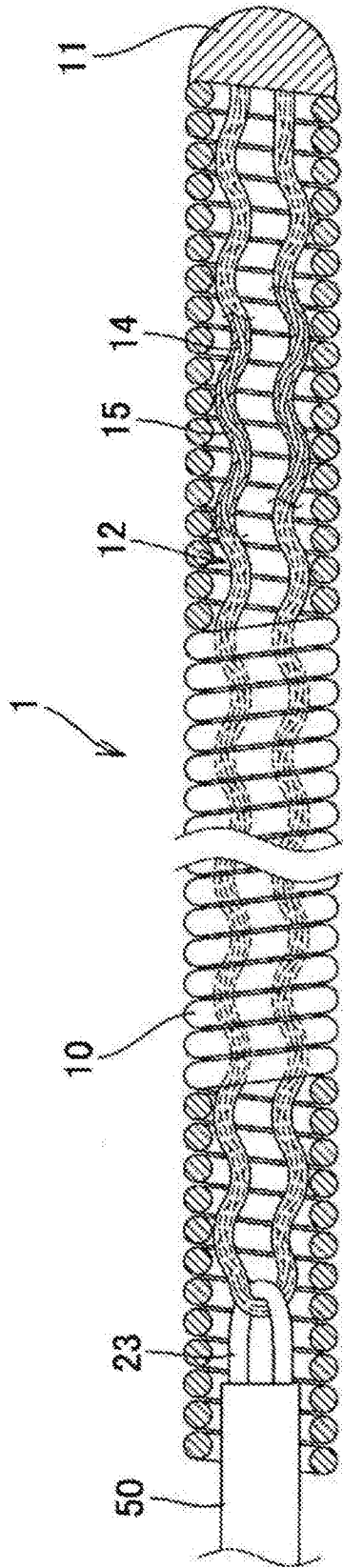


图10

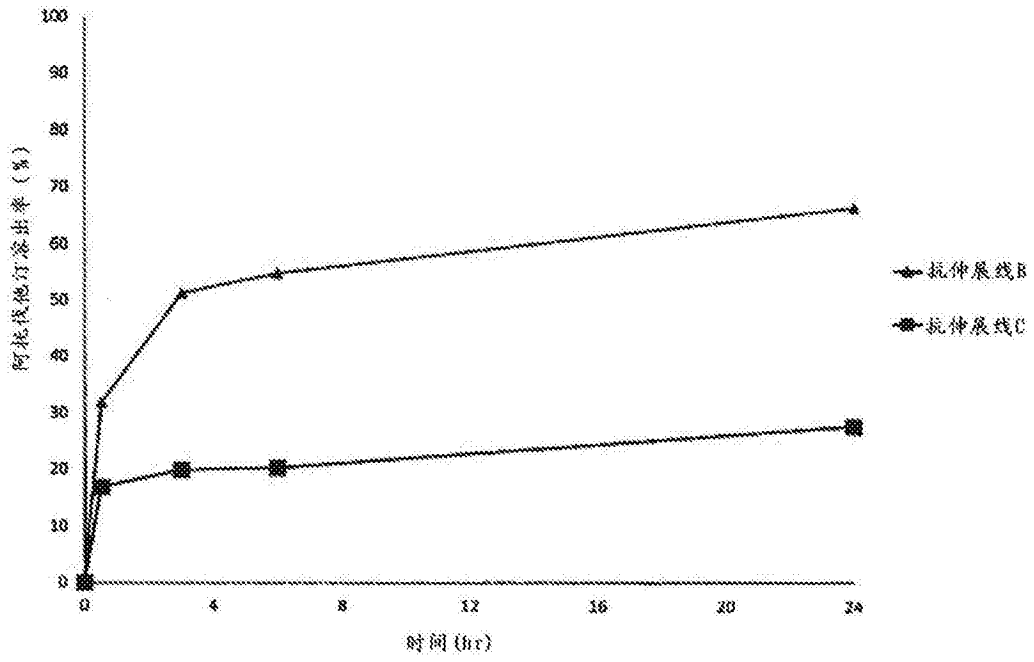


图11