

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-502774
(P2015-502774A)

(43) 公表日 平成27年1月29日(2015.1.29)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61B 17/12 (2006.01)	A 61 B 17/12	4 C 1 6 O
A61B 17/00 (2006.01)	A 61 B 17/00	3 2 O
A61B 17/42 (2006.01)	A 61 B 17/42	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願2014-540030 (P2014-540030)	(71) 出願人	509094919 アーセナル メディカル, インコーポレ イテッド
(86) (22) 出願日	平成24年10月31日 (2012.10.31)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成26年6月13日 (2014.6.13)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/062732	(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87) 國際公開番号	W02013/066970	(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87) 國際公開日	平成25年5月10日 (2013.5.10)		
(31) 優先権主張番号	61/554,181		
(32) 優先日	平成23年11月1日 (2011.11.1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	13/536,557		
(32) 優先日	平成24年6月28日 (2012.6.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分娩後出血の治療のための発泡体および送達システム

(57) 【要約】

本発明は、一側面では、子宮内に位置付けができる、事前に形成された圧潰可能および/または拡張可能発泡体本体を含む、出血の治療のための子宮インプラントおよび送達システムを提供することによって、前述の必要性に対処する。ある実施形態では、インプラントは、随意に、中空中心、発泡体インプラントを封入する膜、インプラントの除去のための1つ以上の引張ひも、および子宮への送達のための薬物を含む、1つ以上の特徴を含む。ある実施形態では、インプラントは、圧潰させ、下部生殖管を通して通過させることによって、使用後、除去され、ある実施形態では、インプラントは、通常の生理学的機序または外因性の要因の適用によって、分解、吸収、あるいは別様に、腐食される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

子宮出血を治療する方法であって、
患者の子宮壁と発泡体を接触させるステップ
を含む、方法。

【請求項 2】

前記発泡体は、複数の発泡体本体を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記複数の発泡体本体はそれぞれ、中心部分および縁部分を含み、前記中心部分は、前記縁部分の厚さを上回る厚さを有する、請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記発泡体は、50%圧縮時、100 kPa 未満の圧縮力偏向値を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記発泡体は、分娩後のヒトの子宮の体積の100% ~ 200% の体積を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記発泡体は、前記発泡体の外部表面の少なくとも一部を覆って配置される、少なくとも1つの多孔性膜を含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記発泡体は、血液凝固を助長する、薬物を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

使用後、前記発泡体の少なくとも一部を溶解させる薬剤を塗布するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記発泡体は、子宮壁に圧力を印加することによって、子宮の収縮を生じさせるように構成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記発泡体は、少なくとも 30 mmHg の圧力を子宮壁に印加するように構成される、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記発泡体は、前記患者の子宮内に形成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記発泡体は、事前に形成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

子宮出血を治療する方法であって、
患者の子宮内に発泡体を位置付けるステップであって、前記発泡体は、少なくとも1つのポリマー発泡体本体と、前記ポリマー発泡体本体の外部表面の少なくとも一部にわたって配置される、少なくとも1つの膜とを備える、ステップ
を含む、方法。

40

【請求項 14】

前記少なくとも1つのポリマー発泡体本体は、中心部分および縁部分を含み、前記中心部分は、前記縁部分の厚さを上回る厚さを有する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記発泡体は、分娩後のヒトの子宮の体積の100% ~ 200% の体積を有する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記少なくとも1つのポリマー発泡体本体は、50%圧縮時、100 kPa 未満の圧縮力偏向値を特徴とする、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

50

前記膜の第1の端部に張力を印加することによって、インプラントを除去するステップをさらに含む、請求項13に記載の方法。

【請求項18】

前記発泡体は、血液凝固を助長する、薬物を含む、請求項13に記載の方法。

【請求項19】

前記発泡体は、そこに圧力を印加することによって、子宮の収縮を生じさせるように構成される、請求項13に記載の方法。

【請求項20】

前記発泡体は、少なくとも30mmHgの圧力を子宮壁に印加するように構成される、請求項13に記載の方法。

10

【請求項21】

前記ポリマー発泡体本体は、前記患者の子宮内に形成される、請求項13に記載の方法。

【請求項22】

生体適合性ポリマー発泡体本体は、事前に形成される、請求項13に記載の方法。

【請求項23】

前記発泡体をアプリケータ内に圧縮するステップをさらに含む、請求項13に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

本願は、2011年11月1日に出願された、米国仮出願第61/554,181号に対する優先権を主張する、2012年6月28日に出願された、米国特許出願第13/536,557号に対する優先権を主張するものである。上記参照のそれぞれの開示の全体は、あらゆる目的のために、参照により本明細書中に援用される。

【0002】

本発明は、分娩後出血の治療のためのインプラントおよび方法に関する。

【背景技術】

30

【0003】

本願は、米国特許出願第12/862,362号に関し、参照することによって、その開示全体を組み込む。

【0004】

毎年、世界中で約1,400万人もの女性が、500mLを超える血液損失として定義され、出産後の罹患率および死亡率の最も一般的の原因の1つである、分娩後出血に悩まされている。1,000mLの過剰な血液損失を伴う、重度の分娩後出血は、全経産分娩および帝王切開による分娩のうちの約3%において生じている。例えば、Janice M. Anderson and Duncan Etches, Prevention and Management of Postpartum Hemorrhage, 75Am. Family Physician 875-882 (March 15, 2007) (非特許文献1)を参照されたい。合併症として、感染症、低血圧症、貧血、疲労、出血性ショック、および最終的には、死亡が挙げられ得る(同文献)。世界保健機関の統計によると、2011年には、世界中で約132,000例の分娩後出血による死亡例が確認されており、故に、迅速かつ効果的に、子宮出血を止める、治療の継続的必要性がある。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Janice M. Anderson and Duncan Et

50

ches, Prevention and Management of Postpartum Hemorrhage, 75 Am. Family Physician 875-882 (2007年3月15日)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

分娩後出血の一般的な原因として、子宮弛緩症、血液凝固障害、胎盤組織の滞留、および生殖管外傷が挙げられる。異なる治療が、これらの原因のそれぞれに適応され得、例えば、子宮マッサージが、子宮弛緩症による分娩後出血に適応され得る一方、裂傷閉鎖が、外傷による出血に適応され得、原因を識別し、好適な治療を選択するプロセスが、したがって、複雑性を増加させ、潜在的に、治療の送達を遅延させる。さらに、発展途上または地方環境では、あらゆる原因にわたる分娩後出血のための治療の可用性は、制限され得る。故に、その迅速に展開することができ、あらゆる原因にわたって状態を治療する際に有用である、分娩後出血を治療するためのシステムおよび方法の必要性が存在する。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、一側面では、子宮内に位置付けができる、事前に形成された圧潰可能および/または拡張可能発泡体本体を含む、出血の治療のための子宮インプラントおよび送達システムを提供することによって、前述の必要性に対処する。ある実施形態では、インプラントは、随意に、中空中心、発泡体インプラントを封入する膜、インプラントの除去のための1つ以上の引張ひも、および子宮への送達のための薬物を含む、1つ以上の特徴を含む。ある実施形態では、インプラントは、圧潰させ、下部生殖管を通して通過させることによって、使用後、除去され、ある実施形態では、インプラントは、通常の生理学的機序または外因性の要因の適用によって、分解、吸収、あるいは別様に、腐食される。

20

【0008】

別の側面では、本発明は、子宮に送達されると、子宮インプラントを形成するように作用する、調合物または複数の調合物と、そのような調合物を子宮に送達するための送達システムである。送達システムは、随意に、その形成および/またはその体内での常駐の間、膜によって封入されるインプラントを形成する。

30

【0009】

別の側面では、本発明は、子宮出血を治療する方法である。ある実施形態では、本方法は、子宮壁と、生体適合性ポリマー発泡体を備える、インプラントを接触させるステップを含む。インプラントは、随意に、縁部分およびより厚い中心部分を有する、複数の発泡体本体を含んでもよい。ポリマー発泡体は、50%圧縮時、100kPa未満の圧縮力偏向値を有することができる、または少なくとも30mmHgの圧力を子宮壁に印加することができる。インプラントは、種々の実施形態では、分娩後のヒトの子宮の100%~200%の体積を有することができ、および/または1つ以上の多孔性膜または血液凝固を助長する薬物を含むことができる。本方法はまた、使用後、インプラントの少なくとも一部を溶解する薬剤を塗布するステップを含んでもよい。インプラントは、圧力を子宮壁に印加することによって、子宮の収縮を生じさせてもよく、発泡体は、患者の子宮内に形成されてもよく、または事前に形成されてもよい。他の実施形態では、本方法は、患者の子宮内に、少なくとも1つの生体適合性発泡体ポリマー本体と、インプラントの外部表面を覆って配置される、1つ以上の膜とを含む、子宮インプラントを位置付けるステップを含む。種々の実施形態では、インプラントは、随意に、縁部分およびより厚い中心部分を有する、複数の発泡体本体を含んでもよい。ポリマー発泡体は、50%圧縮時、100kPa未満の圧縮力偏向値を有することができ、または少なくとも30mmHgの圧力を子宮壁に印加することができる。本方法はまた、張力を多孔性膜の第1の端部に印加することによって、インプラントを除去するステップを含んでもよい。

40

【図面の簡単な説明】

50

【0010】

本明細書に提供される図は、必ずしも、正確な縮尺で描かれておらず、本発明の原理の例証に強調が置かれている。

【図1】図1は、本発明のある実施形態による、インプラントを作製するための鋳型の概略図を含む。

【図2】図2は、本発明の実施形態による、異なるインプラント設計の一連の断面を含む。

【図3】図3は、本発明のある実施形態による、事前に形成されたインプラントのためのアプリケータの断面を含む。

【図4】図4は、本発明のある実施形態による、インプラントの送達、使用、および除去を示す、一連の断面を含む。 10

【図5】図5は、本発明のある実施形態による、インプラントの送達、使用、および除去を示す、一連の断面を含む。

【図6】図6は、本発明のある実施形態による、インプラントの送達、使用、および除去を示す、一連の断面を含む。

【図7】図7は、本発明のある実施形態による、インプラントの送達、使用、および除去を示す、一連の断面を含む。

【図8】図8は、本発明のある実施形態による、発泡体を原位置で形成するためのアプリケータ先端の一連の概略図を含む。

【図9】図9は、1つ以上の発泡体円盤体を備える、本発明のインプラントの一連の写真による例証を含む。 20

【図10】図10は、本発明のある実施形態による、事前に形成された発泡体インプラントのためのアプリケータの描写を含む。

【図11】図11は、本発明のある実施形態による、インプラントの一連の写真による例証を含む。

【図12】図12は、本発明のある実施形態による、インプラントの一連の写真による例証を含む。

【図13】図13は、本発明のある実施形態による、インプラントの一部の写真による例証を含む。

【図14】図14は、本発明のある実施形態による、インプラントの一部の写真による例証を含む。 30

【図15】図15は、本発明のある実施形態による、送達デバイスの写真による例証を含む。

【図16】図16は、本発明の実施形態による、送達デバイスの写真による例証を含む。

【図17】図17は、本発明の実施形態による、インプラントの概略図および展開されたインプラントの血管造影図を含む。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、ポリウレタン発泡体インプラントおよび送達アプリケータを含む。ポリウレタン発泡体インプラントは、柔軟性であって、50%圧縮時、好ましくは、100kPaを下回る、より好ましくは、10kPa未満の圧縮力偏向（「CFD」）値を伴う。発泡体の弾性特性は、圧縮状態から拡張し、不規則であり得る、または種々の困難な形態を有し得る、子宮壁上の出血の部位または複数の部位に適合することを可能にする。本発明の発泡体インプラントは、好ましくは、疎水性であって、展開される間、水または血液の吸収を防止するのに役立つ。本発明のインプラントにおいて使用される発泡体は、閉細胞または開細胞であることができる。本発明の発泡体インプラントは、好ましくは、復元値80%～100%を有し、本発明の発泡体が、後述のように、子宮からの除去の間、例えば、引張することによる力の印加に耐えることができるよう、高引張強度を有する、バルク材料から作製される。加えて、本発明の発泡体インプラントは、非常に柔軟性であって、子宮破裂を誘発することなく、子宮の体積の最大50～100%以上まで拡張すること 40

10

20

30

40

50

を可能にする。インプラントの発泡体はまた、以下に論じられるように、吸収性であることもできる。

【0012】

(発泡体：)

インプラントを構成する発泡体は、好ましい実施形態では、生体適合性であって、ある実施形態では、弾力性または粘弾性である。好ましい実施形態では、発泡体インプラントは、単純除去機構（タンポンの除去と同様）を介して、身体から除去されることができ、付着を誘発させない。いくつかの実施形態では、発泡体は、少なくとも部分的に、吸収性、分解性、または腐食性、および／または少なくとも部分的に、以下により詳細に論じられるように、膜によって包被される。

10

【0013】

本発明の発泡体は、好ましくは、ポリウレタンから作製されるが、限定ではないが、ポリオレフィン（例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン酢酸ビニルコポリマー等）、天然および合成ラテックス、シリコーン、フッ素ポリマー（例えば、PTE等）、ポリスチレン、エポキシ、ポリ（塩化ビニル）（PVC）、またはフェノールポリマーを含む、任意の好適な組成物であることもできる。ポリオレフィン発泡体、ポリスチレン、エポキシ、PVC、およびフェノール発泡体は、可撓性であることができるが、概して、ポリウレタン発泡体より剛性であって、これは、圧縮力偏向等のある特性に影響を及ぼし得、故に、以下により詳細に論じられる機構を介して、生物恒常性を達成する際のその性能に影響を及ぼし得る。ポリオレフィン発泡体は、限定ではないが、ポリマー溶融物中に分散されたガス状膨張剤による拡張、ポリマーマトリクス内の凝縮相の浸出、または熱および圧力下で小樹脂粒子をともに焼結することを含む、任意の好適な手段によって作製されることができる。ラテックス発泡体もまた、限定ではないが、前駆体を空気によって泡立たせ、次いで、加熱、加硫、および硬化することを含む、任意の好適な手段によって作製されることができる。

20

【0014】

いかなる理論にも拘束されることを所望するわけではないが、本発明者らは、本発明のインプラントが、3つの独立するが、相乗的機構：形式形態、タンポン挿入、および子宮収縮の誘発を介して、出血を停止させると考える。

30

【0015】

発泡体形態に関して、サイズ、形態、および蛇行性を含む、発泡体の細孔構造は、血液が、発泡体に流入することを可能にするが、血流に抵抗することができる。重度の出血の場合、高流量または高血液速度によって、増大する機会を有する前に、活性化された凝固因子を希釈させ、フィブリン塊を分裂させることにより、通常の凝固に干渉すると考えられる。加えて、大塊は、大きな傷害を閉鎖するために要求されるものであって、大塊の形成のために要求される時間は、小塊より長い。対照的に、小さな傷害では、凝固は、活性化された凝固因子の濃度が、急速に増大および持続されるため、かつフィブリン塊が、脈管壁内の小さな破損を密閉するために十分なサイズおよび強度に急成長可能であるため、より効率的に生じると考えられる。ある実施形態では、本発明のインプラントは、出血血液を小細孔中に吸収させ、それを通して、血液は、ゆっくりと、かつ比較的に高圧力で運動し、通常凝固を促進し、止血を加速させる。発泡体はまた、血小板および細胞付着および活性化ならびに凝固カスケードの開始のための広範な表面積を提供する。好ましい実施形態では、発泡体は、細孔サイズ0.01～1mmおよび高表面対体積比を伴う、閉細胞構造を有するが、本発明はまた、閉細胞構造とも互換性がある。理論によって拘束されることを所望するわけではないが、高細孔密度を伴う、低質量密度発泡体は、特に、血流の割合を減速させ、凝固因子を集結させ、それによって、より高速の凝固を助長するために好適であると考えられる。開および閉細胞形態の両方を有する発泡体も、本発明と互換性がある。

40

【0016】

ある実施形態では、発泡体は、以下により詳細に論じられるように、凝固を助長する、

50

ポリウレタンまたは他のポリマーを含む。凝固を改善または助長する、ポリマーの使用は、発泡体の形態および後述の他の要因の効果と相乗し、より効率的または高速の凝固をもたらし得る。

【0017】

ある実施形態では、発泡体を作製するために使用されるポリウレタンの特性は、前述のように、参照することによって組み込まれる、米国特許出願第12/862,362号に論じられるように、血栓形成性を改善するように調整される。あるいくつかの実施形態では、発泡体は、傷害の部位における凝固を助長するための前凝血剤を含む。本発明において有用な前凝血剤として、限定ではないが、グルコサミン系材料、セルロース、コラーゲン、ゼラチン、フィブリノゲン、トロンビン、フィブリン、生物性物質、RADA等の合成止血ペプチド、凍結乾燥血小板、凍結乾燥プラズマ、ゼラチン、シリカ粒子、カオリン、ガラスピーズ、抗線溶剤、およびゼオライトが挙げられる。有用グルコサミン系材料として、限定ではないが、キチン、キトサン、およびポリ-N-アセチルグルコサミンが挙げられる。有用生物性物質として、限定ではないが、第VII因子、第XII、第XI因子、第VII因子、第IX因子、あるいはヒトまたは動物源からの他の凝結因子が挙げられる。限定ではないが、トラネキサム酸およびアミノカプロン酸を含む、抗線溶剤が、本発明のある実施形態では使用される。本発明のいくつかの実施形態は、エピネフリン、ノルエピネフリン、アンフェタミン、バソプレッシン、フェニレフリン、プソイドエフェドリン、プロシビン、および同等物等の血管収縮薬を含み、主要血管の狭窄を誘発させる。

10

20

30

【0018】

いくつかの実施形態では、発泡体は、焼灼作用を通して、凝固を助長し、抗菌性効果を有する、硝酸銀(AgNO_3)を含む。

【0019】

抗生素質、前凝血剤、または AgNO_3 等の外因性の要因は、事前に形成または原位置形成発泡体インプラントを作製するために使用される、バルク調合物にそれらを添加することによって、発泡体全体を通して組み込まれることができる。薬剤もまた、事前に形成された発泡体の外側表面および/または当技術分野において公知の任意の好適な手段によって、本発明の発泡体インプラントを封入または部分的に封入する膜の表面に塗布することができる。

【0020】

いくつかの実施形態では、インプラントが展開された後、血液と接触する発泡体の部分は、優先的に、血液から水分を吸収し、溶剤濃度を低下させ、それによって、活性化された凝固因子の濃度を増加させ、止血を加速させる。発泡体マトリクス(細孔を分離する壁)は、随意に、細胞と血清との間に細胞分離を提供し、優先的に、水分を吸収させる、または水分が細孔の壁を通して流動することを可能にし、凝固因子を発泡体表面にさらに集結させ、止血に寄与する。

【0021】

いくつかの実施形態では、インプラントは、加熱または冷却要素、あるいはインプラントの展開に応じて、強い発熱または吸熱反応を受ける、化学混合物、例えば、(限定ではないが)硝酸銀を含む。インプラントの発泡体壁が、子宮の内壁に接触すると、血管の閉鎖が、インプラントの加熱または冷却によって生じる焼灼効果または冷凍焼灼効果によって、加速される。

40

【0022】

いくつかの実施形態では、拡張した発泡体は、選択的に、基底膜が暴露されている、傷害および出血組織を結合させることができる。傷害組織は、通常、非傷害組織内においてアクセス可能ではなく、限定ではないが、ラミニン、フィブロネクチン、I型およびIV型コラーゲン、線維芽細胞成長因子、非傷害組織中に暴露されない、損傷マトリクスタンパク質またはペプチド(例えば、第3コラーゲン)、および細胞が破裂すると暴露される、細胞内タンパク質を含む、基底膜タンパク質の存在を特徴とし得る。傷害組織はまた、

50

第VII因子を含む、凝固に関するタンパク質の存在を特徴とし得る。これらの実施形態における発泡体は、前述のタンパク質または当技術分野において公知の類似タンパク質を選択的に結合可能な分子を含む。そのような分子として、限定ではないが、ペプチド、タンパク質、糖質、およびRNAアプタマーが挙げられ、それらは全て、アミンまたはチオール基あるいは他の反応性または官能化可能な基を介して、発泡体を作製するために使用され、プレポリマーに共有結合される。

【0023】

本発明のインプラントの別の作用機序は、子宮に及ぼすタンポン挿入効果である。ある実施形態では、発泡体は、拡張し、子宮壁に圧力を印加し、血管を圧縮し、血流を減少させ、前述の機序を介して、凝固を助長する。発泡体インプラントは、好ましくは、十分な圧力を印加し、血圧によって開放されたまま保持される小脈管を閉鎖させる。非限定的実施例として、生理学的に正常な拡張期血圧80mmHgを伴う患者では、本発明のインプラントは、展開されると、80mmHg（または、約1.5PSI）を上回る圧力を子宮壁に印加し、開放した動脈血管の閉鎖を助長することができる。本発明者らは、より低い圧力、例えば、40mmHgの印加もまた、有意な（80%以上の）流動減少を達成することを見出している。タンポン挿入圧力を印加するインプラントは、必ずしもではないが、好ましくは、疎水性発泡体を含み、子宮壁への圧力の印加を可能にする一方、有利には、血液の吸収に抵抗する。吸収されない血液が、子宮空間内に蓄積する程度に、付加的血液の体積が、インプラントによって子宮壁に付与される圧力に追加され、タンポン挿入効果を向上させ、出血を減少させる。

10

20

30

40

【0024】

本発明のインプラントの別の作用機序は、子宮収縮の誘発である。ある実施形態では、発泡体が、前述のように、拡張し、子宮壁に圧力を印加すると、子宮壁内の子宮筋平滑筋線維を伸展させ、収縮を刺激する。平滑筋線維が収縮するにつれて、小子宮脈管の直径が、減少され、それによって、前述のように、血流を減少させ、凝固を助長する。本発明のある実施形態は、有利には、正常子宮収縮力に応答して、圧縮し、患者の不快感を最小限にする。ある実施形態では、圧縮は、1つ以上の空隙空間を有するように、インプラントを形成する、および/または低CDFを有する発泡体からインプラントを形成することによって支援される。患者不快感が大き過ぎる場合、インプラントは、単に、除去され、より小さいインプラントまたはより少ない圧縮力を子宮壁に印加するインプラント、例えば、より低いCDF値を有する発泡体を備えるインプラントと交換することができる。ある実施形態では、本発明は、子宮収縮を誘発するための薬物、好ましくは、オキシトシンおよびミソプロストールのうちの1つを含む。

30

【0025】

子宮収縮を誘発することができるため、本発明の実施形態は、子宮弛緩症による分娩後出血を治療する際に有用であり得る。本発明の実施形態はまた、流動の減少、高凝固表面積、および本発明の他の側面が、患者が凝固欠陥を有する場合、凝固のための状態を改善するため、血液凝固障害による分娩後出血を治療する際にも有用であり得る。本発明のインプラントはまた、子宮収縮の誘発が、インプラントと子宮壁との間の共形接触の確立を促進するため、子宮筋腫および子宮隔膜等の異常子宮生体構造を伴う患者において、分娩後出血を治療する際に有用であり得る。

40

【0026】

感染症は、分娩後出血の潜在的合併症である。本発明のある実施形態では、感染症のリスクは、AgNO₃および/または1つ以上の抗菌剤を発泡体中に組み込むことによって低減される。前述のように、抗菌剤は、形成され、形成の際に発泡体のバルク内に組み込まれ、および/または発泡体を封入する膜内に組み込まれた後、発泡体インプラントの表面上に堆積される。抗菌剤は、随意に、発泡体および/または膜から放出され、患者に送達される。本発明と有用な抗菌剤として、限定ではないが、硝酸銀、スルファジアジン銀、ゲンタマイシン、ペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、硫酸フラジオマイシン、エリスロマイシン

50

、およびクロラムフェニコールが挙げられる。

【0027】

好ましい実施形態では、本発明の発泡体インプラントは、図1に示されるように、特に設計された鋳型100の周囲に事前に形成される。発泡体は、ポリオールおよびイソシアネートの混合を伴う、2部化学反応を通して生成される。本発明において有用なポリオールとして、限定ではないが、エチレングリコール、ジエチレングリコール、1,4ブタンジオール、トリメチロールプロパン、ポリ(エチレングリコール)(PEG)、ポリ(プロピレングリコール)(PPG)、PEG-PPGランダムおよびブロックコポリマー、ポリ(乳酸)(PLA)、ポリ(グリコール酸)(PGA)、PLGA、ポリ(カプロラクトン)(PCL)、ならびにPEG/PPGおよびPLGA、PCL、およびそのコポリマーの種々のブロックコポリマーが挙げられる。本発明において使用されるイソシアネートとして、限定ではないが、ジフェニルメタンジイソシアネート、トルエンジイソシアネート、およびヘキサメチレンジイソシアネートが挙げられる。ポリウレタン発泡体は、好ましくは、米国特許出願第12/382,362号に説明される方法に従って形成される。本発明のインプラント、中実または中空部分を備えるかどうかにかかわらず、限定ではないが、機械加工および成形を含む、当技術分野において公知の任意の好適な手段によって作製されることができる。形成後、中空部分は、当技術分野において公知の任意の好適な手段を使用して、形成された発泡体の一部をくり抜くことによって、生成されることができる。代替として、中空発泡体インプラントは、成形することによって作製されてもよい。すなわち、ポリオールおよびイソシアネート相が、混合され、鋳型に注がれ、発泡させることができる。鋳型は、チャンバ120および空気入口/出口110から成る。成形後、発泡体は、随意に、それを成形するために、または、例えば、鋳型との接触による、望ましくない細孔構造を有し得る、外側層を除去することによって、表面を処理するために、さらに加工される。これらの技法は、当業者には公知であろう。以下に論じられるように、引張ひもが、随意に、形成または事後処理の際に、発泡体内に組み込まれる。

10

20

30

40

【0028】

(インプラント：)

子宮は、典型的には、反転した梨に類似する。子宮空洞の上側部分は、比較的に広い一方、頸部を含む、下側部分は、狭く、若干、細長い。分娩後相では、子宮は、不規則な内部輪郭を有し、可変形状(長く狭いまたは短く広い)にあり得るが、概して、その反転した梨形状の比率は、留保する。分娩後の子宮のサイズは、前後方向5~13cm、長さ14~25cm、および幅7~14cmに及び得る(例えば、Mimi C. Berman and Harris L. Cohen, 1997, Diagnostic Medical Sonography: Obstetrics and Gynecology (1997)参照)。分娩後の子宮の事実上の内部体積は、分娩後出血のためのRuschバルーン治療の研究において報告される流体体積に基づいて、250~1,000mLと推定される。例えば、R. Keriaikos and A. Mukhopadhyay, The use of the Rusch balloon for management of severe postpartum haemorrhage, 26 J. Obstetrics and Gynaecology 335-338 (May 2006)を参照されたい。好ましい実施形態では、本発明のインプラントは、若干、子宮体積より大きくなるように定寸される。好ましくは、インプラントは、1%~300%、子宮に対して過大定寸される。より好ましくは、インプラントは、7.5%~150%、過大定寸される。インプラントの過大定寸は、不規則な子宮壁に共形接觸し、圧力を印加し、子宮収縮およびタンポン挿入効果を誘発させるその能力に寄与する。子宮壁に共形接觸する能力は、過大定寸、高順応性、または他の要因によるものであるかどうかにかかわらず、有利には、限定ではないが、子宮筋腫または子宮隔膜を伴う患者を含む、異常子宮生体構造を伴う患者の治療を可能にする。

50

【0029】

図2および4-6の実施形態に関して、本発明のインプラントは、分娩後の子宮内に嵌

50

合するように成形され、したがって、ある実施形態では、分娩後の子宮と同一の反転された梨の比率を有する。図2に示されるように、インプラント200は、好ましくは、厚さ0.2~7cm、より好ましくは、0.5~3cmを有する、発泡体壁210を有する。本厚さ範囲は、本厚さの発泡体が、以下に論じられるように、血液を吸収し、凝固を助長し、かつ子宮収縮およびタンポン挿入を誘発するために必要な外向き力を提供するが、容易に圧潰可能なままであって、頸部を通して、送達および除去を促進するために十分な体積を有するため、好ましい。

【0030】

図2Aの実施形態では、インプラント200は、子宮の内側表面に類似するように成形された発泡体壁210を含む。図2に描写される実施形態では、インプラントは、中空中心250を有する。いくつかの実施形態では、インプラントは、発泡体本体内に複数の凹を含む、または、好ましくは、図2B-Dに示されるように、下面に開口部240を含む。インプラント200はまた、いくつかの実施形態では、引張ひも220の端部が、体外からアクセス可能であるように、好ましくは、頸部および下部生殖管を通して、インプラントの下方に垂下する、少なくとも1つの引張ひも220を含む。3つの引張ひも220が、図2には描写されるが、任意の好適な数の引張ひもが、本発明のインプラントにおいて使用されることができる。引張ひも220は、その拡張された状態において、発泡体壁に引張ひも220を通す、成形する、縫合する、または発泡体形成の際に、発泡体壁210内にひもを包接することを含む、当技術分野において公知の任意の好適な手段によって、発泡体壁210またはその中に固着される。

10

20

30

40

【0031】

本発明の中空インプラントは、支持を提供し、完全拡張を助長し、除去を促進するための拡張可能編組構造を含むことができる。本発明と互換性がある編組構造として、限定ではないが、前述のように、形状記憶材料から成る編組ワイヤまたは繊維が挙げられ、一実施例では、拡張可能編組構造は、発泡体展開後、別個に、発泡体の中空空洞内に展開される。編組は、自己拡張する、または手動で拡張され、子宮壁との発泡体接触を改善し、次いで、その除去を促進するように、発泡体インプラントとともに圧潰されることができる。

【0032】

図2B-Dに描写されるもの等、ある実施形態では、インプラントは、支柱または複数の支柱等の補強部材230を含み、圧縮に対する支持を提供する。補強部材230は、発泡体壁210と同一の材料から形成される、または限定ではないが、金属またはプラスチックを含む、任意の好適な材料から形成される。好適な金属として、限定ではないが、ステンレス鋼、スプリングテンバー処理されたステンレス鋼、MP35N、およびニチノールが挙げられる一方、好適なプラスチックとして、超高分子量ポリエチレン、PEEK、PTFE、および類似材料が挙げられる。発泡体壁210より韌性の発泡体調合物もまた、補強部材230のために使用されてもよい。ある実施形態では、発泡体壁210は、ニチノールから作製される、圧潰可能な傘状構造の周囲に構築され、発泡体壁に強度を提供し、子宮壁への接触および圧力の印加を促進する。これらの実施形態におけるインプラントの除去は、傘状構造を圧潰させ、それによって、インプラントの断面積を減少させ、下部生殖管を通した除去を促進することによって達成される。これらの実施形態におけるニチノールの使用はまた、展開の際のインプラントの拡張を助長する。すなわち、ニチノールは、形状記憶を有するため、インプラントは、以下に論じられるように、アプリケータ内に圧縮され、次いで、展開されると、事前に設定された形状に戻ることができる。

【0033】

発泡体壁210が閉鎖体を形成する、図2Aの実施形態とは対照的に、図2B-Dの実施形態は、好ましくは、下側端に、開放端240を有する。これらの実施形態では、引張ひも220は、可撓性補強部材230に取着されてもよい。インプラント200は、図2Bに示されるように、発泡体壁210が拘束されていないとき、補強部材230が、完全に延在され、開口部240が、その最大となるように製造される。インプラント200に

50

かかる外部圧力が存在しないとき、好ましくは、その鋳造形状を採用する。インプラント200が、子宮内に展開されると、発泡体壁210は、子宮壁に接触し、補強部材230が圧縮され、開口部が狭窄する。引張ひも220は、補強部材230に取着されるため、これらの実施形態では、引張ひも220の引張は、補強部材230を屈曲させ、インプラント200の壁210を圧潰させ、開口部240を閉鎖し、インプラント200の子宮壁からの分離および下部生殖管を通した除去を促進する。代替として、本発明のいずれのインプラントも、任意の好適な技法を使用して、外科手術で除去されることができる。

【0034】

図2E-Fに示される別の実施形態では、インプラント200が、展開されると、発泡体壁210の一部が、その上に折畳される。発泡体壁210の折畳された部分は、発泡体壁210の折畳されていない部分を補強し、子宮壁との接触およびそこへの圧力の印加を促進する。引張ひも220が引張されると、引張ひも220に接続された発泡体壁210の折畳された部分は、張力の方向に移動し、インプラント200を拡開させ、下部生殖管を通したその圧縮および除去を促進する。

10

【0035】

図9に示されるもの等のいくつかの実施形態では、インプラント200は、1つ以上の発泡体円盤体270を含む。円盤体は、随意に、例えば、図9Aに示されるように、引張ひも220等の共通糸を介して、または以下に論じられるように、それらを共通膜内に包み込むことによって、相互に接続あるいは結合される。インプラント200が、展開されると、複数の円盤体270は、有利には、子宮壁の不規則な形状に適合するように、子宮内で相互に対して移動可能である。好ましい実施形態では、円盤体は、完全対称ではないが、例えば、中央がより厚く、縁がより薄い。中央がより厚いことは、円盤体270が、より効率的に、インプラントの軸に沿って、子宮の体積を充填することを可能にする一方、より薄い縁は、インプラント200が、一部の患者において、不規則な形状であり得る、子宮壁との共形接觸を達成することを可能にする。円盤体270は、任意の有用形状を有し、平坦または湾曲表面あるいは両方を組み込むことができる。いくつかの実施形態では、インプラント200は、異なるサイズ、形状、または組成物の円盤体270を含むことができる。インプラント200の複数の円盤体270は、医師または他の介護者が、有利には、使用される円盤体の数および/またはサイズを患者の子宮のサイズならびに形状および/または患者の出血度に対して調整することができるよう、全て1度にではなく、連続して挿入されることができる。

20

【0036】

好ましい実施形態では、円盤体270は、中心より縁が薄く、効率的空間充填と、同時に、前述のように、子宮壁との共形接觸を可能にする。いくつかの実施形態では、円盤体270は、積層されると、円盤体270が、単に、比較的に小体積を伴う均一な構造を形成せず、代わりに、相互に対して不規則に配列するように、第1の略平坦表面と、平坦表面の反対の凸状または円錐状表面とを有する。子宮内に位置付けられると、そのような構造を有する円盤体270は、有利には、子宮壁の不規則な面積との共形接觸を達成し得る一方、対称かつ均一な円盤体は、そうではない。いくつかの実施形態では、複数の直径、厚さ、および/または形状の円盤体が、使用されてもよい。

30

【0037】

引張ひも220の任意の好適な配列が、1つ以上の円盤体270を備える、インプラント200を圧潰するために使用されることができる。図9Bに示されるように、円盤体270は、巾着ひも配列において、引張ひも220によって包囲されることができ、それによって、引張ひも220の遊離端への張力の印加は、円盤体270への円周方向圧縮力の印加をもたらし、インプラント200によって占有される空間量を減少させ、頸部または下部生殖管等の狭窄された空間を通して、その通過を促進する。図9AおよびC-Eに示される他の実施形態では、引張ひもは、円盤体または複数の円盤体の中心を通して通過してもよい。円盤体270および膜280(以下により詳細に論じられる)を備える、同一のインプラント200の2つの図を表す、図9DおよびEに描写される実施形態に關し

40

50

て、複数の引張ひも 220 は、円盤体 270 の円周を中心として、個々の点において、膜 280 および / または円盤体 270 に固着される。張力が、ひもに印加されると、引張ひも 220 の係留点が、引張ひも 220 が円盤体を通して通過する点に向かって引っ張られ、円盤体 270 を圧縮し、頸部または下部生殖管等の狭窄された空間を通して、その通過を促進する。

【0038】

図 11B に示されるもの等のいくつかの実施形態では、インプラント 200 は、随意に、共通引張ひも 220 に繫着される、複数の小発泡体球体 271 を含む。非限定的実施例として、小発泡体球体 271 は、図に示されるように、一連の真珠のように、各球体 271 の中心を通して延設される、単一引張ひも 220 に繫着されることができる、または引張ひも 220 は、球体 271 のうちの 1 つ以上を通して、中心から離れて通されることができる。球体 271 は、ユーザが、球体の数および配列を患者の必要性に対して調整するように、任意の選択された様式において、任意の選択された数の球体 271 を 1 つ以上の共通引張ひも 220 に通すことを可能にする形式で提供されることができる。いくつかの実施形態では、インプラント 200 は、異なるサイズおよび / または組成物を有する、球体を含むことができる。複数の球体を含む、本発明のインプラントは、有利には、その形状に適合するように、効率的に、子宮の周囲を移動することができると考えられる。

10

【0039】

いくつかの実施形態では、インプラント 200 は、1 つ以上の発泡体ロープ 272 を含む。ロープは、限定ではないが、織布または平坦を含む、任意の有用形式であることができる、任意の選定された長さおよび他の寸法であってもよい。ロープ 272 を備える、インプラント 200 は、インプラントの寸法を各患者に対して調整するために、埋込に先立って、適切なサイズに切断されてもよい。1 つ以上のロープ 272 を備える、インプラント 200 はまた、好ましくは、高圧縮性発泡体調合物を備え、子宮または他の構造内における密充填を可能にする。

20

【0040】

図 9-11 に示されるもの等のいくつかの実施形態では、本発明のインプラントは、少なくとも部分的に、薄膜 280 によって封入され、発泡体表面を子宮壁から分離する。膜 280 は、好ましくは、生体適合性、随意に、生体分解性または生体吸収性である。膜 280 は、限定ではないが、ナイロンを含む、任意の好適な材料から構成されてもよく、多孔性または非多孔性、および浸透性、半浸透性、または非浸透性であってもよい。膜は、非付着性であることができる、あるいは非付着性領域または層を含むことができる。例えば、膜は、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) または延伸 PTFE (ePTFE) を含んでもよい。いくつかの実施形態では、PTFE または ePTFE コーティングが、子宮壁に接触するであろう膜の表面に塗布される。膜 280 の内側および外側表面は、テクスチャ加工または平滑にされてもよく、完全に拡張されたインプラントを弛緩させて封入する、あるいは完全または部分的に拡張されたインプラントの周囲にぴったりと嵌合するように定寸されてもよい。

30

【0041】

膜 280 は、折畳または層化されてもよく、同一のまたは類似材料の複数の層あるいは異なる材料の層を含んでもよい。折畳または層は、随意に、相互に固着され、相互に対してその移動を制限し、かつインプラント除去または調節を容易にする。限定ではないが、縫着、糊着、溶融、溶融圧着、溶剤接合等を含む、膜の折畳または層を相互に固着するための任意の好適な手段が、使用されてもよい。いくつかの実施形態では、膜 280 の層または折畳は、別個であって、相互に対して自由に移動する。層または折畳を含む、膜 280 では、少なくとも 1 つの層が、潤滑性である、または別様に、低摩擦を特徴とすることが好ましい。膜 280 の個々の層は、膜 280 およびインプラント 200 の物理的特性を調整するために、穿孔または襞等の個別の構造特徴を有してもよい。

40

【0042】

いくつかの実施形態では、膜 280 は、ナイロン布地である。膜 280 は、1 つ以上の

50

引張ひも 220 を組み込んでもよい。引張ひもは、直接、膜 280 に、または発泡体インプラント 200 および膜 280 の両方に係留されてもよく、その場合、膜 280 は、インプラント除去を阻止する程度に、断裂または変形を伴わずに、力の印加に耐えるために十分な強度および / または可撓性を呈するであろう。

【 0043 】

複数の円盤体、球体、または他の下位構造を備える、インプラントでは、各下位構造は、別個の膜 280 によって被覆されてもよく、および / または単一膜 280 が、インプラント 200 全体を包囲してもよい。同様に、各下位構造は、別個の引張ひも 220 を有してもよく、複数の引張ひもは、相互に編組または別様に固着され、抜去を促進し、絡まりを防止することができる。引張ひもは、随意に、直接、材料を通してそれらを挿入することによって、あるいはフック、リング、縫合糸、ステープル、または任意の他の好適な機構等の固着特徴の使用を通して、インプラント 200 もしくは膜 280 に固着される。

10

【 0044 】

ある実施形態では、インプラント 200 は、インプラント 200 を包囲する、またはそこに固着される、膜 280 に張力を直接印加することによって、患者から抜去される。好ましい実施形態では、インプラント 200 は、図 12 に示されるように、少なくとも部分的に、管状または袋形状の膜 280 内に封入される。好ましい実施形態では、膜 280 は、中央で締め付けられ、端部間で取着される、第 1 および第 2 の袋状構造（「袋」）を形成する、略管状形式を有する。インプラントは、締付点に隣接する第 1 の袋内に位置付けられ（図 12A）、次いで、インプラント 200 が、両袋によって被覆されるように、第 2 の袋が、インプラントおよび第 1 の袋の上部を覆うように引っ張られる。使用時、インプラントは、好ましくは、第 1 および第 2 の袋の両方の端部が、子宮から下部生殖管内および体外に延在するように、子宮内に位置付けられる。使用後、インプラントは、下部生殖管内および / または体外に延在する、第 1 の袋の一部に張力を印加することによって抜去されてもよい。本手技では、第 2 の袋は、円盤体の全てが、下部生殖管を通して、体外に通過するまで、実質的に、定位置に残留する。膜 280 の外側表面は、好ましくは、低摩擦を有する、または潤滑性である、あるいは潤滑剤が、第 1 と第 2 の袋状構造との間の膜 280 の表面に添加され、インプラント 200 および第 1 の袋が、除去の間、第 2 の袋に対して容易に摺動することを可能にし、有利には、子宮壁を剪断および摩擦力から保護する。代替として、膜 280 は、図 13 に示されるように、潤滑性ポリエチレン層またはシートを組み込むことができる。好ましい実施形態では、本潤滑性層は、穿孔され、効率的に、低摩擦を提供する一方、重量およびかさを最小限にする。膜 280 内に組み込むために好適な他の低摩擦材料の実施例として、限定ではないが、PTFE、FEP、ePTFE、PE、PP および他のポリマーが挙げられる。膜 280 に塗布され得る、好適な潤滑性コーティングとして、限定ではないが、MDXシリコーン、または K-Y (登録商標) Jellly (McNeil-PPC, Morris Plains, NJ) 等の水溶性潤滑剤が挙げられる。

20

【 0045 】

図 14 に示されるようなもの等のいくつかの実施形態では、複数の円盤体 270 を備える、インプラント 200 は、前述のものと同様に、袋状設計に配置される、膜 280 を利用する。すなわち、それぞれ、随意に、平坦面と、平坦面の反対の凸状または円錐状面とを有する、または別様に、前述のように、非対称である、円盤体 270 が、一列に置かれ、随意に、表向きおよび裏向きが交互する。膜 280 は、次いで、円盤体の列の周囲に巻着され、それ自体に巻着され（例えば、ともに縫着される、溶着される、熱接合される、糊着される、タック留めされる等）、外筒を形成し、次いで、一端で、好ましくは、円盤体 270 のうちの 1 つの近傍で閉鎖され、第 1 の袋を形成する。膜 280 は、その端部をとも合わせるように固着され、外筒または袋を形成してもよく、付加的タックまたは継目が、随意に、各円盤体を中心として置かれ、図 14A および B に示されるように、相互および膜 280 に対して、円盤体 270 の移動を制限する。好ましい実施形態では、第 1 の袋の開放端は、円盤体 270 の最後のものを越えて延在する一方、第 2 の袋は、図 15B

30

40

50

およびCに示されるように、第1の袋の閉鎖端に取着される。円盤体270は、次いで、図14Cに示されるように、相互に積層され、第2の袋は、円盤体270および第1の外筒の外側を覆うように引っ張られ、図14Dに示される配列をもたらす。インプラント200は、好ましくは、第1の袋の少なくとも一部が、下部生殖管内に延在するように展開され、好ましくは、第1の袋に張力を印加することによって、使用後、除去される。膜280が、円盤体270のそれぞれを中心として、複数の場所において、それ自身に固着されるように、第1の袋が形成される場合、抜去の際、円盤体は、子宮から1つずつ摺動し、それらが、全て一緒に抜去される場合より小さい直径開口を通して、抜去することを可能にする一方、2つの袋の使用は、除去の間、子宮壁を剪断力から保護する。前述のように、膜は、層または潤滑剤を含むことができる。

10

【0046】

(展開：)

ある実施形態では、インプラント200は、図3に示されるように、アプリケータ300等の任意の好適な送達デバイスまたは方法を用いて送達される。一実施形態では、アプリケータ300は、好ましくは、長さ約14センチメートル、および直径約1.5cmを伴う、略円筒形形状を有する。好ましい実施形態では、アプリケータ300は、異なる直径の2つの同軸シリンドを含む。外側シリンド310は、圧縮形式におけるインプラント200および外側シリンド310内で摺動可能な内側シリンド320を包囲する。図4に示されるように、アプリケータ300が、圧縮されたインプラント200を保持する、外側シリンド310の端部が、頸部に近接する、またはそれを通して通過するように位置付けられるとき、内側シリンド320は、外側シリンド310を通して前進され、インプラント200を子宮内に排出し、そこで、前述のように、拡張し、内側子宮壁内にぴったりと嵌合し、圧力をそこに印加する。アプリケータ300は、次いで、引っ張り出され、引張ひも220を露出させる。

20

【0047】

アプリケータ300は、直線として、図3に描写されるが、ある実施形態では、湾曲され、および/または剛性および可撓性両方の区画を含み、挿入されるにつれて、下部生殖管の天然曲率に適合するように、湾曲し、挿入される容易性を改善することを可能にする。ある実施形態では、内側シリンド320は、ネジ機構を用いて、外側シリンド310内を前進する。ネジ機構は、子宮空洞へのインプラントの低速漸増送達を促進する。代替として、アプリケータ300は、インプラントを保定および/または排出するためのバネ荷重要素を含むことができる。一実施形態では、バネ荷重要素は、プッシュボタンを用いて作動され、使用を容易にするために、単一ボタン押下を用いて、子宮内への圧縮されたインプラント200の解放を可能にする。図10に示されるもの等のいくつかの実施形態では、圧縮されたインプラント200は、フックまたはタブ等の1つ以上の変形可能要素320あるいは穿孔壁によって、アプリケータ300内に固着され、意図された子宮場所外での偶発的展開を防止する。変形可能要素は、随意に、例えば、発泡体と一体型である、あるいは成形または機械加工等の製造の間に追加される、引張ひも220またはループの端部において、インプラント200に固着される。変形可能要素は、例えば、スイッチ、レバー、またはひも等のアプリケータ300の一部によって、あるいはアプリケータから吐出されるにつれて、インプラント自体によって、付与され得る、力の印加に応答して、変形し、インプラント200の排出を可能にする。最後に、いくつかの実施形態では、内側シリンド320は、外側シリンド310を通して、手動で押動され、インプラント200を展開することができる。

30

【0048】

いくつかの実施形態では、アプリケータ300は、(患者およびユーザの一方または両方の)使いやすさおよび/または快適性を改善するための1つ以上の特徴を含む。これらは、非限定的実施例として、ハンドルまたはグリップ、非外傷性先端、下部生殖管および頸部を通して、より容易な操作を可能にするための湾曲または角度が付けられた形式、および同等物が挙げられ得る。

40

50

【0049】

アプリケータ300は、ある好ましい実施形態では、直径約3センチメートルおよび長さ16～22インチまたは別様に好適な長さを有し、ユーザが、同時に、(i)アプリケータ300を十分にしっかりと握った状態を維持し、(ii)患者の下部生殖管および/または頸部内あるいはそれを通して、もしくは必要に応じて、インプラント200が展開される患者の子宮内に、アプリケータ300の先端を挿入することを可能にする。

【0050】

ハンドルおよびグリップに関して、いくつかの実施形態では、アプリケータ300の端部は、粗面および/または把持可能表面を含む。そのような実施形態における把持可能端部は、好ましくは、長さ10～20センチメートルを有する、または別様に、典型的ユーザの手の幅に合致する。ハンドルおよびグリップは、(限定ではないが)アプリケータ300の表面のエッチング、シリコーンゴム、ラテックス、ポリウレタン等のハンドル材料内への外側シリンドラ310等のアプリケータ300の一部の端部の浸漬、あるいはアプリケータへのハンドル材料の接合または被覆成形を含む、任意の好適な方法によって形成される。グリップまたはハンドルは、フランジを含み、ユーザの握りをさらに改善してもよい、人間工学的方式で成形されてもよい等が考えられる。グリップ部分を含む、例示的アプリケータ300は、図16に示される。

10

【0051】

アプリケータ先端に関して、いくつかの実施形態では、アプリケータ300は、好ましくは、図15に示されるもの等の星形または花弁形状の開口を含む、非外傷性先端を含む。使用時、アプリケータ300の先端の縁は、インプラント200に固着し、アプリケータ300内へと後方に押動されないように防止するが、インプラント200が、先端を通して前方に押動されると、外向きに広がり、アプリケータ300からスムーズに吐出されることを可能にすることができる。非外傷性先端の外径は、潤滑性外部表面またはコーティング等、頸部内へのおよび/またはそれを通したその挿入を容易にするための付加的特徴、あるいはアプリケータ300の他の部分より狭い外径を含んでもよい。いくつかの実施形態では、開口を形成する先端の縁は、傾斜または円唇化され、挿入の際、切断あるいは挟着の可能性を低減させる。先端はまた、それが接続されるアプリケータ300の一部の残部、例えば、外側シリンドラ310より薄くおよび/または軟性である、壁厚を有してもよい。例えば、いくつかの実施形態では、外側シリンドラ310は、先細壁厚を有し、非外傷性先端から離れるほど厚く、開口に近いほど薄い。いくつかの実施形態では、非外傷性先端は、アプリケータ300の残部と異なる材料を含み、例えば、より低い硬度材料が、より高い硬度材料に被覆成形または別様に接続され、外側シリンドラ310等のアプリケータの別の部分を形成してもよい。いくつかの実施形態では、インプラント200の端部は、図16Bに示されるように、アプリケータ300の先端を越えて延在する。アプリケータ300を越えて延在する、インプラント200の部分は、随意に、非外傷性特徴または複数の特徴を含む。非限定的実施例として、インプラント200は、インプラント200が、アプリケータ300内に位置付けられると、非外傷性先端として形成される、ボールまたは他の構造を含んでもよく、ボールまたは他の構造は、インプラントの一部として残留し、または展開されると、インプラントに繋着されたままである。代替として、インプラント200自体が、アプリケータ300内に位置付けられると、円唇またはボール状構造を形成してもよい。

20

30

40

【0052】

アプリケータは、ユーザによって、アプリケータ内への発泡体インプラントの装填を可能にするように設計されてもよい。いくつかの実施形態では、アプリケータは、先端の反対に大径チャンバを含み、展開に先立って、完全または部分的に、圧縮された状態に発泡体インプラントを保持する。シャフトは、アプリケータが、より大きな直径チャンバから、挿入のために設計された長さに遷移するにつれて、狭小化または漏斗を形成する。このようなより大きな区画の直径は、挿入のために設計されたシャフトより最大で数倍大きくあり得、これは、装填後または保管の間に発泡体インプラントにかかる歪みを制限する。

50

いくつかの発泡体は、非常に圧縮された状態に維持される場合、その拡張寸法を復元するためにより長い時間がかかり得る。別の実施形態では、単に、先端から離れたアプリケータの端部に、漏斗または先細部分が存在する。本漏斗の長さは、2～20センチメートルであってもよく、直径は、最大で数倍、挿入のために設計された部分から増加してもよい。ユーザは、患者が治療される間際に、本漏斗状部分を使用して、発泡体インプラントをアプリケータ内に装填するであろう。これは、発泡体インプラントを漏斗に対して保持し、インプラントを展開するために提供されるプッシュアロッドを用いて、反対端から押動することによって、達成されることがある。

【0053】

発泡体インプラント200は、随意に、1つ以上のポリマーまたは金属形状記憶材料を含み、概ね、インプラント200が子宮内に展開されるときの所望の構造に加工される。好適な形状記憶材料として、限定ではないが、*Witold Sokolowski, Shape Memory Polymer Foams For Biomedical Devices, 2 Open Med. Devices J., 20-23 (2010)* (開示全体が、参照することによって本明細書に組み込まれる)によって説明されるような83:17PLA/PCLまたは70:30PLA/PTMCランダムポリマーおよび冷冬眠弹性メモリポリウレタンが挙げられる。概して、好適な形状記憶材料は、50を上回る結晶溶融温度および室温から体温のガラス遷移温度を有するであろうが、任意の好適な形状記憶材料が、本発明と互換性がある。

【0054】

インプラント200は、アプリケータ300内に嵌合するように圧潰されることがある。インプラント200が、アプリケータ300から排出されると、形状記憶材料の含有は、インプラント200によるその所望の展開された形状への復元を促進する。好ましい実施形態では、発泡体は、室温(25)～体温(37)のガラス遷移温度を有する。例示的実施形態では、発泡体インプラント200は、37を上回る温度で加工され、次いで、アプリケータ300内への送達のための構造に圧縮され、そのガラス遷移点を下回って、好ましくは、室温まで冷却される。インプラント200が、子宮内に排出されると、形状記憶材料は、そのガラス遷移点を上回って加熱され、インプラント200のその形成時点の構成への拡張を駆動し、内側子宮壁との接触およびそこへの圧力の印加を促進するであろう。

【0055】

いくつかの実施形態では、発泡体インプラント200は、硬化後、圧潰および収縮するが、子宮内で展開され、出血血液を含む、子宮流体と接触すると、拡張するような組成物を有する。概して、好適な組成物として、高発熱発泡体調合物から產生されるものが挙げられるが、本発明と別様に互換性がある、任意の組成物も、使用されることができる。いくつかの実施形態では、発泡体インプラント200は、乾燥時は、コンパクトであるが、水分を吸収し、拡張する、ヒドロゲルを含む。

【0056】

本発明の発泡体インプラントは、随意に、例えば、インプラントが、展開されると、その鑄造形状を復元する能力を損なわせず、長期間、圧縮されたままであることを可能にする、発泡体を備える、ポリマー中の高架橋結合密度のため、非常に弾力性である。発泡体インプラント200は、随意に、真空圧縮によって圧縮され、アプリケータ300内に嵌合し、随意に、子宮内の水分に接触すると、崩壊する、水浸透性膜によって定位置に保持される。

【0057】

ある実施形態では、発泡体壁210は、異なる特性を有する、2つの層を有する。発泡体壁210の外側層は、優れた止血特性および高度の軟性または柔軟性を有し、接触する子宮壁への傷害を低減させる。発泡体壁210の内側層は、より高いCDF値を有し、機械的支持を提供し、子宮壁との並置を保つ。複数の層を伴う実施形態は、優れた止血特性を有する発泡体が、最適機械特性を有していない場合、有用であり得る。

10

20

30

40

50

【0058】

いくつかの実施形態では、発泡体壁210は、長い破断伸びならびに高結晶化度および低Tgを伴う、ポリマーから作製される。インプラント200は、細長い首部分が、下部生殖管を通して、随意に、患者の体外に延在するように成形される。インプラントを除去するために、ユーザは、単に、細長い首部分を握持し、引張する。長い破断伸びのため、発泡体は、抽出の間、無傷のままである。

【0059】

インプラント200はまた、展開時は固体であるが、数時間または数日かけて、溶解する材料、例えば、異なる分岐度($2 < n < 6$)を伴う、PTMC、PLGA、ならびにPEGおよびPPGとの他のコポリマーから作製することができる。調合物として、PEG/PPGコポリマー、グリコサミノグリカン、および/または他の多糖類、アルブミン、ゼラチン、または他のタンパク質含有調合物、ポリビニルピロリドンおよびポリビニルアルコール、あるいは他の好適な水溶性ポリマー等、PVA等のPEG以外の水溶性ポリマーも同様に含むことができる。代替として、発泡体は、別の薬剤(例えば、酢剤)を投与することによって、溶解または腐敗されることができる。

10

【0060】

(バルーン支援拡張:)

図5に示されるもの等のある実施形態では、本発明は、アプリケータ300と、バルーン350を含む、インプラント200とを含む、子宮出血を治療するためのシステムである。バルーン350の端部は、インプラント200の中空空間250内に嵌合するように定寸される。インプラント200の送達の間、バルーン350は、随意に、インプラント200の壁210が、子宮壁と接触するように、インプラント200の拡張を助長するように膨張される。バルーン350は、インプラント200の使用の全持続時間の間、膨張されることができる、または、収縮され、必要に応じて、周期的に、再膨張され、さらに出血を停止させる、または発泡体拡張をさらに支援することができる。代替として、図6に示されるように、バルーン350は、膨張され、インプラント200の拡張を促進し、次いで、収縮および除去される一方、インプラント200が定位置に残留する。図5Bに描写される実施形態では、インプラント200が、定位置に来て、バルーン350が、好適なサイズに膨張され、インプラント200の所望の拡張および発泡体壁210による子宮壁への所望の力の程度の印加を達成した後、例えば、アプリケータ330の一部を捻転させ、バルーン350および引張ひもまたは複数のひも220を定位置に係止することによって、定位置に係止されることができる。インプラント200の除去が所望されると、アプリケータ300は、逆捻転され、バルーン350の収縮を促進する。

20

【0061】

いくつかの実施形態では、RuschまたはFoleyカテーテル等のバルーンカテーテル350が、中空空間250内に挿入され、インプラント200の完全拡張を助長することができる。バルーンカテーテル350は、定位置に残されてもよい一方、インプラント200は、展開される、または抜去され、前述のように、インプラント200を定位置に残す。カテーテルはまた、インプラント200が展開され、材料を子宮に提供する、または材料を子宮から抜去する間に使用されてもよい。

30

【0062】

ある実施形態では、気密膜が、インプラント全体が、膨張可能および収縮可能であるように、発泡体壁210の真下またはその中に接着あるいは埋入される。

40

【0063】

(原位置でのインプラントの形成:)

図7に図示されるいくつかの実施形態では、本発明は、米国特許出願第12/862,362号に説明されるようなインプラントを原位置で形成するためのシステム700である。システム700は、混合されていない2部調合物を液相中に含有する2つのチャンバー711、712を有する、2部アプリケータ710と、アプリケータ先端713と、混合要素714とを含む。アプリケータ先端713は、随意に、前述の引張ひも220に類似

50

する様式において、使用後、インプラント 200 の抜去を促進することができる、ポリマー繊維またはニチノールから作製される、可撓性メッシュ 730 で被覆される。インプラントを形成するために、アプリケータ先端 713 は、下部生殖管を通して子宮内に挿入される。2部アプリケータ 710 のプランジャ 715 が、押下されると、アプリケータ中の液体が、空気および相互に混合され、発泡体 750 が、アプリケータ先端 713 で形成され、発泡体 750 は、メッシュ 730 によって包囲される。発泡体の液体成分の初期体積は、ある実施形態では、5～40mL である。本流体体積は、25～100倍まで拡張し、500～1000mL の体積を伴うインプラントをもたらす。好ましくは、液体成分は、調合物が、容易に分注されることを可能にするために、1～2000cP、より好ましくは、50～500cP に及ぶ粘度を有する。分注時間は、緊急分娩後出血を迅速に停止するために、好ましくは、約1分未満、より好ましくは、1～10秒である。発泡開始時間（混合から小さい微細な泡の出現までの時間）は、発泡体調合物が、発泡化前に、子宮内に分注されるために十分な時間を有するように、5～60秒、好ましくは、20～40秒の範囲内である。展開されると、調合物は、メッシュ 730 の周囲で発泡化を開始し、発泡体およびメッシュの一部の両方を子宮壁と接触するように圧接する一方、メッシュ 730 の別の部分は、アプリケータ先端 713 に係留され、下部生殖管内に残留する首部を形成する。発泡体 750 の除去の時が来ると、メッシュ 730 の首部分への張力の印加によって、発泡体 750 をその元の液体体積に圧縮して戻し、容易な除去を促進する。

【0064】

これらの実施形態では、2部アプリケータ 710 内の液体成分内への空気の導入の混合は、液体成分の混合の面積が、アプリケータ先端 713 から出現するときに、試薬の体積に対して最大限にされるように、図 8A に示されるように、複数の相互嵌合チャネルを通して、液体成分の流動を指向させることを含む、当技術分野において公知の任意の好適な機構を介して達成される。ある実施形態では、アプリケータ先端は、液体成分を混合し、随意に、空気を混合物に添加するために、インペラ 716 を含む。インペラ 716 は、ある実施形態では、プロペラ形状であって、いくつかの実施形態では、管の壁内に窓を有する、中空管である。これらの実施形態では、インペラは、図 8 に示されるように、混合を促進するように回転する。インペラは、外部電源、例えば、バッテリによって給電ができる、あるいは、例えば、2部アプリケータ 710 のプランジャの圧縮によって、または当技術分野において公知の任意の他の好適な手段によって、手動で給電ができる。

【0065】

ある実施形態では、低粘度調合物が、圧搾および/または震盪によって、アプリケータ 710 内で混合されてもよい。これらの実施形態では、調合物は、以下により完全に論じられるように、好ましくは、混合された調合物が、子宮または袋内へのさらなる給気を伴わずに、アプリケータ先端 713 を通して排出され得るように、自己推進発泡体を形成する。

【0066】

いくつかの実施形態では、送達システム 700 は、完全に形成されたインプラント 200 が、前述のように、膜 280 によって包囲されるように位置付けられる、袋 760 を含む。展開の間、混合および給気された（または、自己推進）調合物は、アプリケータ先端 710 から、随意に、可撓性メッシュ 730 の内側または外側にある（またはそれに取着される）、膜によって形成された袋 760 内に排出されてもよい。混合物は、次いで、発泡化、拡張、および子宮壁に適合するインプラントに固化するであろう。いくつかの実施形態では、袋が、アプリケータ先端 713 上に位置付けられ、好ましくは、2つのチャンバ内の調合物が、インペラ 716 によって、または前述のように、震盪および圧搾によって、排出および混合される、混合チャンバ 770 と流体連通するが、物理的にそこから分離される。袋 760 と混合チャンバ 770 の物理的分離は、インペラ 716 の運動が、袋 760 を損傷または断裂しないように防止する。

【0067】

10

20

30

40

50

前述のように、膜280は、好ましくは、生体適合性であって、随意に、生体分解性または生体吸収性である。膜280はまた、好ましくは、半浸透性であって、水分および/またはタンパク質等の他の要素が、膜を横断し、子宮から発泡体に侵入することを可能にする一方、形成されるにつれて、およびその後、発泡体を完全に含有する。膜280が、完全浸透性である場合、生成されるにつれて、調合物および/または発泡体の漏出を可能にし得る一方、膜280が、不浸透性である場合、単に、バルーンとして作用し、発泡体と子宮壁との間のいかなる相互作用も防止するであろう。膜280は、全て前述のように、限定ではないが、ナイロン布地を含む、任意の有用材料または複数の材料から作製されてもよく、テクスチャ加工または平滑等であってもよい。

【0068】

10

(除去または腐食：)

本発明のインプラントは、鉗子を用いて、または子宮鏡下を含む、任意の好適な外科手術または非外科手術手段を使用して展開後、子宮から除去されてもよい。本発明のインプラントはまた、除去または腐食を促進するための特徴を組み込んでもよい。例えば、インプラント200は、引張ひも220を引張することによって、下部生殖管を通して除去されてもよい。前述のように、引張ひも220は、直接、膜280または発泡体インプラント200内に組み込まれてもよく、あるいは固着部材を用いて、膜280およびインプラント200の一方もしくは両方に係留されてもよい。

【0069】

20

容易な抜去を促進するために、引張ひも220は、有利には、張力が引張ひも220に印加されると、インプラント200の圧縮を最大限にすることによって置かれてもよい。図11Aに示されるもの等のある実施形態では、張力が引張ひも220の遊離端に印加されると、圧力が、インプラント200の複数の軸を中心として印加され、抜去の間、安定性を改善し、高度な圧縮力を提供するように、2つ以上の引張ひもが、インプラントの周囲でループ状にされ、1つ以上の点で交差することができる。引張ひも220は、随意に、例えば、結目を用いて、または外部固着部材の使用を通して、それらが交差する場所において、相互固着される。

【0070】

30

図11Aの実施形態および同様の実施形態を具体的に参照すると、インプラントは、ある実施形態では、3つ以上の折目に沿って、折畳可能であって、好ましくは中空中心を含有する。これらの実施形態では、インプラントが、アプリケータ内に挿入されると、折畳および圧縮された構成で挿入される。展開に応じて、インプラントは、子宮壁との共形接觸の確立を支援する、等半径方向拡張を受ける。張力が、引張ひも220に印加されると、拡張のプロセスは、本質的に、逆にされる。すなわち、インプラントは、等半径方向圧縮を受け、下部生殖管を通したその除去を促進する。

【0071】

40

ある実施形態では、引張ひもは、前述のように、材料に通すことによって、またはOリング等の1つ以上の固着特徴によって、発泡体インプラント200の外側壁210および/または補強部材230および/または膜280に固着されてもよい。引張ひも220は、1つ以上のOリングを通して通過し、具体的部位において、あるいはインプラント200の具体的軸に沿って、張力および/または圧縮力の印加を助長してもよい。

【0072】

いくつかの実施形態では、1つ以上の引張ひも220は、巾着ひも配列で通され、インプラント200の外側壁210の一部を相互に近接して並置させ、下部生殖管を通した通過を促進する。

【0073】

50

1つ以上の円盤体を利用する実施形態では、前述の巾着ひもまたは交差引張ひも配列が、使用されてもよく、あるいは複数の引張ひも220は、円盤体の周縁および/または円盤体の周縁を被覆する膜280の一部に固着され、円盤体の中心部分内の孔に通され、再び、張力が引張ひも220に印加されると、高度な圧縮および安定性を助長してもよい。

【0074】

使用後、凝結された血液は、インプラント200内に蓄積し、下部生殖管を通したインプラント200の圧縮および抜去を妨害し得る。いくつかの実施形態では、本発明のインプラントは、全体として、インプラントより小さい外形を有する、別個の小片として抜去されることがある。インプラントは、インプラントが別個の片に断裂あるいは剪断されることを可能にする、穿孔もしくは他の脆弱領域を含むことができ、および／または、接着剤、縫合糸、あるいは容易に分離することができる他の好適な手段によってともに弱く保持される、別個に形成された片を備えてよい。統合または別個の構造は、送達システム内に圧縮され、全体として展開されることができる一方、別個の構造はまた、別個に展開されてもよい。除去時、好ましくは、実質的に、全体としてインプラントより薄い外形を伴う、インプラント片は、特に、発泡体が、使用の間、材料を蓄積させ、後退のために圧縮がより困難になるとき、個々にかつ連続して、除去され、下部生殖管を通した除去を促進することができる。

10

【実施例】

【0075】

本発明のある原理および実施形態が、以下の非限定的実施例によって図示される。

【0076】

(実施例1)

積層円盤体設計

20

本実施形態によるインプラント内で使用される発泡体は、2部ポリオール・イソシアネート調合物である。

【0077】

30

本発明のインプラントのための発泡体は、ポリオール混合物とイソシアネートを組み合わせることによって、大きなブロックに生成される。発泡体ブロックは、電気ナイフ (Hamilton Beach, Southern Pines, NC) を使用して、円盤体に機械加工されるが、当技術分野において公知の任意の好適な成形手段が、使用されてもよい。先駆けとなる積層円盤体設計のために、ブロックは、直径5～15cmを伴う、3cm厚に切断される。1つの面の縁が、円周に沿って対角線上に切断され、中心が最も厚く、縁に向かって先細になる円盤を生成する。5つの積層円盤体が、発泡体インプラントを備える。

【0078】

40

(実施例2)

(除去システム)

全発泡体は、ナイロン布地 (PBN-110.500sy, Cerelex Advanced Fabrics, Cantonment FL) から作製される、2層の低摩擦多孔性袋内に含有される。内側層（また、内側袋とも称される）は、各個々の円盤体を被覆し、外側層は、円盤体の積層全体を包被する。内側および外側袋は、積層の遠位端において、相互に取着される。内側袋は、ナイロン布地の長方形片上に1列に5cm離して円盤体を設置することによって製造される。布地は、円盤体を覆って、半分に折畳される。縫製機械 (Brother, Bridgewater NJ) が、各円盤体の周囲において、継目を縫着するために使用される。各円盤体間の布地は、ロープ状に捻轉され、定位置に縫着され、円盤体のひもをもたらす。円盤体のひもは、アコードィオン式に相互の上部に積層される。外側袋は、図17Aに示されるように、積層された円盤体を覆って被装される。

【0079】

50

外側袋のみは、膀胱、頸部、および子宮と接触する。内側袋の延在部は、患者外に延在し、ユーザの手の届くところにある。インプラントを除去するために、図17Bに図示されるように、ユーザは、延在部をしっかりと引張り、円盤体は、連続して、外に摺動する。子宮の内側では、円盤体は、組織に対しての代わりに、定常外側袋に対して摺動する。本設計は、インプラントが除去されるにつれて、患者の組織に沿った搔爬を排除する。袋

は、遠位端で相互に取着されているため、外側袋は、1回の連続引張動作において、円盤体後に除去される。本単一引張作用は、子宮空洞から徐々に剥離されるにつれて、外側袋を裏返し、これは、血液塊の分裂を最小限にすることが期待される。

【0080】

(実施例3)

(卓上モデルにおける流動の減衰)

分娩後の子宮のサイズおよび生体構造を模倣する、シリコーン製卓上子宮モデルが、生成された。半透明モデルは、子宮壁の発泡体の拡張および共形接触の評価を可能にする。ヒト子宮動脈の柔軟性をモデル化する、シリコーン製脈管が、子宮モデルの長さに沿って延設される。柔軟シリコーン脈管は、脈管を通した生理学的に関連する血流および圧力を生成するために、静的流体圧力水頭に接続される。本設定は、子宮壁に圧力を付与し、子宮動脈内の流動に影響を及ぼす、発泡体プロトタイプの能力を査定することを可能にする。

10

【0081】

子宮幅に対して25%、50%、および75%過大定寸された発泡体プロトタイプが、子宮モデル内で試験され、制御デバイスである、Bakri Postpartum Balloon (Cook Medical Incorporated, Bloomington, IL)と比較された。発泡体プロトタイプは、送達アプリケータ内に装填され、モデル内に展開され、引張膜によって除去された。Bakriバルーンは、モデル内に挿入され、500mLの生理食塩水で充填され、50mLずつ注入された。バルーンは、生理食塩水を排水し、バルーンを引き出すことによって除去された。バルーン手技は、製品に提供される使用説明書に従って行なわれた。全ての発泡体試験デバイスならびにバルーンは、シリコーン製モデルにおける流動の停止を実証した。

20

【0082】

(実施例4)

(抜去力の評価)

円盤体を子宮から除去するために要求される力が、Instron機械試験システム (Norwood, MA) を用いて測定された。シリコーン製子宮モデルが、ベースに固着され、発泡体円盤体が、送達アプリケータとともに、モデル内に展開された。モデル外部の子宮モデル開口部の外側に残された内側膜は、試験装置に固定された。試験装置は、円盤体の全てが除去されるまで、一定の割合で上向きに引張り、印加される引張力を測定するようにプログラムされた。子宮モデルに対して19-76%過大定寸された円盤体に対して、円盤体を除去するために記録された引張力は、3.2ポンド・フット (1bf) ~ 11.21bf であった。

30

【0083】

(実施例5)

(インビオでのインプラントの展開)

本発明のインプラントが、雌羊内に埋め込まれ、i) 送達アプリケータからの発泡体展開および内側袋を引張ることによる除去を実証し、ii) 子宮内での発泡体拡張および子宮壁への並置を観察し、iii) 比較のために、Bakriバルーンの使用を評価した。研究の際、発泡体球体プロトタイプおよびBakriバルーンの展開、拡張、および除去を実証可能であった。切開を腹部および頸管を行い、送達アプリケータを子宮開口部へと操向し、ヒツジにおいて見られるような蛇行性頸部リングを迂回した。発泡体球体は、右子宮角 (ヒツジは、隔膜によって分離される、2つの子宮角を保有する) 内で完全に展開および拡張した。若干の子宮収縮が観察され、子宮動脈は、断続様式で、可視的に拍動していた。発泡体は、内側袋を引張ることによって、頸管を通して除去された。除去による組織外傷または子宮脱は、観察されなかった。比較のために、Bakriバルーンもまた、展開され、使用の適応に従って除去された。発泡体球体 (2:21展開; 1:20除去) に対して、Bakriバルーン (14:12展開、2:27除去) より高速の展開および除去手技時間が、記録された。

40

50

【0084】

(実施例5)

(インビポでの子宮動脈流の減少)

第2の臨床前研究が、行なわれ、i) 腹部が閉鎖された雌羊において、発泡体展開および除去を実証し、ii) 試験デバイスによる子宮動脈流の減少を測定し、iii) 子宮角内の発泡体拡張および子宮壁への並置を確認し、iv) 比較のために、Bakriバルーンを評価し、v) 有効性および安全性に関して、最小および最大発泡体円盤サイズを査定した。本研究では、3つのサイズ（子宮径に対して25%、50%、および75%過大定寸される）において、先駆けとなるAM62発泡体円盤設計の手順的展開、拡張、および除去の成功を実証された。送達アプリケータが、腔および頸管を通して挿入され、発泡体が、子宮角内で完全に展開された。完全拡張および壁並置は、図17Cに示されるように、血管造影図を介して観察された。子宮動脈流は、発泡体展開前および後に、映画透視検査を介して視覚化された。造影剤が、子宮動脈の規定された区画を通して流動する時間に基づいて、流動減少が、査定されたことができた。50%過大定寸された円盤体は、Bakriバルーンと比較して、より多くの流動減少を実証した。

10

【0085】

(さらなる備考：)

本発明は、概して、出血の治療、特に、分娩後出血の治療に強調を置いて説明された。しかしながら、当業者は、本発明のインプラント、調合物、および材料が、例えば、特に、殺精子剤、抗生物質、抗真菌薬等、選択された用途のために有用な薬剤で、本発明前述で開示された本発明の一部を置換または補完することによって、かつインプラントの規模、患者に送達される材料または調合物の体積、発泡体インプラントの親水性等を修正し、着目用途に好適にすることによって、種々の用途、特に、避妊、生殖管感染症の治療に好適であるように適合可能であることを理解するであろう。本発明はまた、前述に従った修正を受け、通常のタンポンとして機能するようにも適合可能である。

20

【0086】

用語「および／または」は、非排他的分離を意味するために、本願全体を通して使用される。明確性のために、用語Aおよび／またはBは、Aのみ、Bのみ、およびAとBの両方の代替を包含する。前述で開示される本発明の側面および実施形態は、別様に規定されない限り、相互に排他的ではなく、当業者が有用または必要であると見出しえる、いかなる方法においても、組み合わせられることができる。

30

【0087】

用語「細孔」は、本発明の発泡体内のチャンバを指すために、本願全体を通して使用される。用語「薬物」は、限定ではないが、患者に送達する、あるいはそのような送達の前、間、または後に活性を得るために、必要もしくは有用な医薬品、生体分子、ヌクレオチド、毒素、および同等物、ならびに任意の好適なベクター、賦形剤、補助薬、塩、溶剤、充填剤、基質、緩衝剤、充填剤、または調合物を含む、任意の生体活性剤を意味するために使用される。

【0088】

本発明のいくつかの実施形態が、本明細書に説明および図示されたが、当業者は、本明細書に説明される機能を果たすために、ならびに／あるいは結果および／または利点のうちの1つ以上を得るために、種々の他の手段および／または構造を容易に想起し、そのような変形例および／または修正はそれぞれ、本発明の範囲内と見なされる。より一般的には、当業者は、本明細書に説明される全パラメータ、寸法、材料、および構成が、例示的であることを意味し、実際のパラメータ、寸法、材料、および／または構成が、本発明の教示が使用される具体的用途または複数の用途に依存することを容易に理解するであろう。当業者は、本明細書に説明される本発明の具体的実施形態の多くの均等物を認識する、または単に日常的実験を使用して、確認可能であろう。したがって、前述の実施形態は、一例として提示されるにすぎず、添付の請求項およびその均等物の範囲内において、本発明は、具体的に説明および請求される以外にも実践されてもよいことを理解されたい。本

40

50

発明は、本明細書に説明される、各個々の特徴、システム、物品、材料、キット、および／または方法を対象とする。加えて、2つ以上のそのような特徴、システム、物品、材料、キット、および／または方法の任意の組み合わせも、そのような特徴、システム、物品、材料、キット、および／または方法が、相互に矛盾しない場合、本発明の範囲内に含まれる。

【0089】

本発明の広がりおよび範囲は、以下の請求項およびその均等物の範囲内にある、全修正および変形例を網羅するように意図される。

【図1】

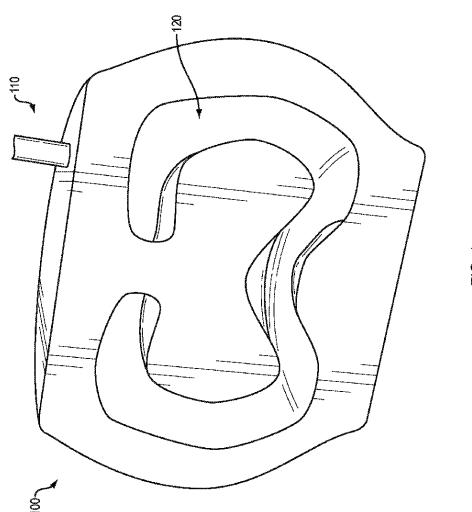


FIG. 1

【図2】

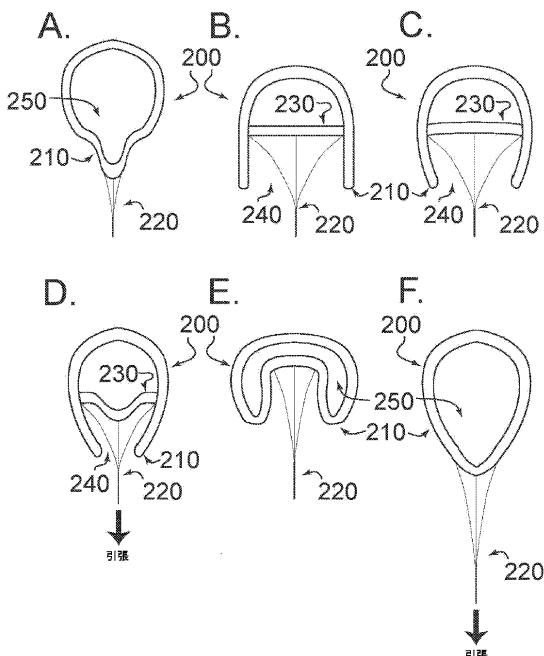


Fig. 2

【図 3】

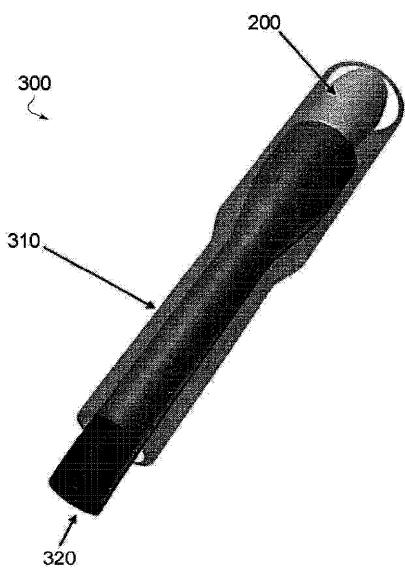


Fig. 3

【図 4】

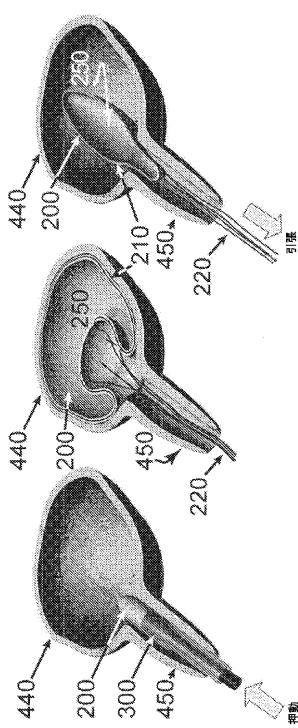


Fig. 4

【図 5】

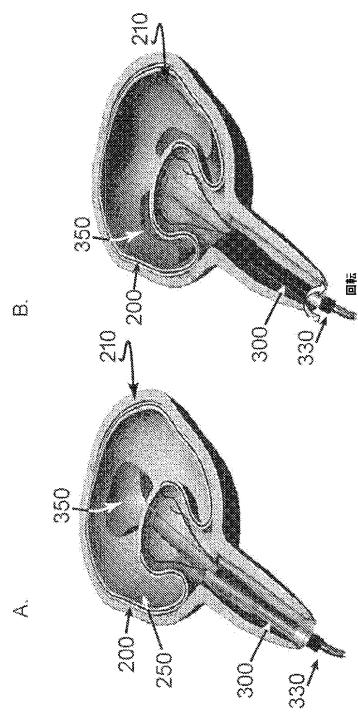
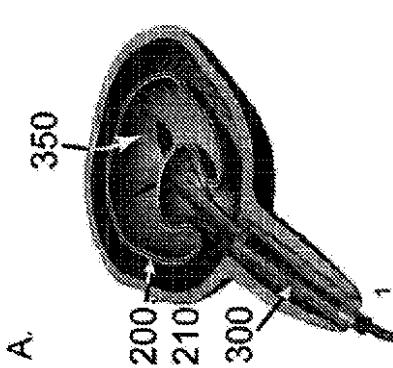
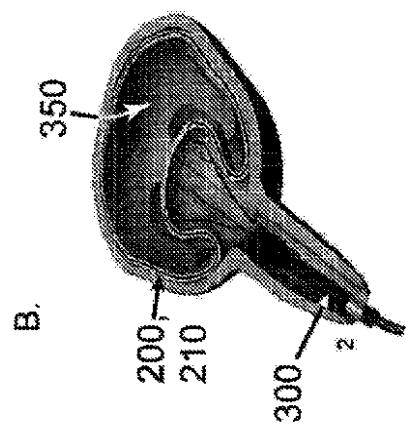


Fig. 5

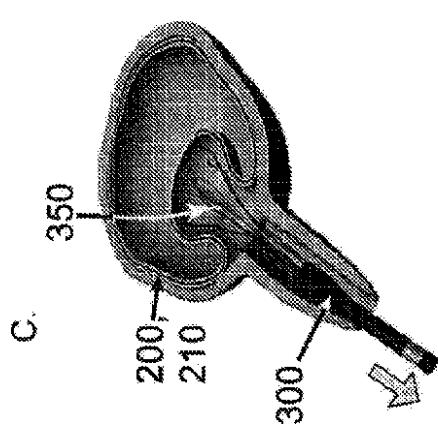
【図 6 A】



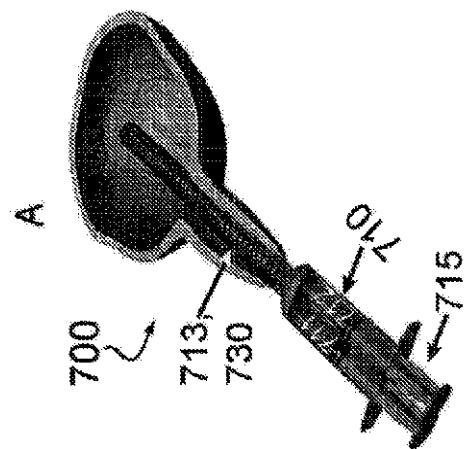
【図 6 B】



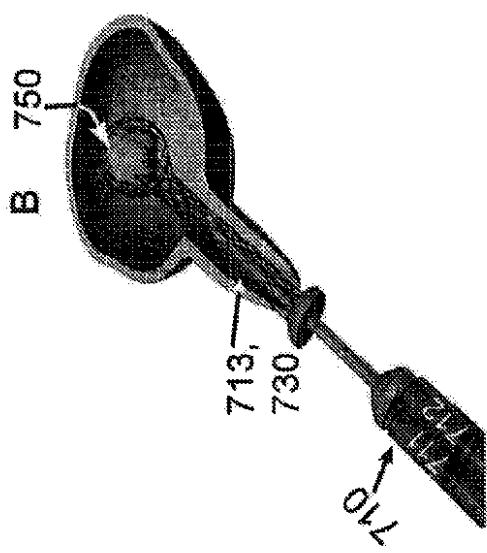
【図 6 C】



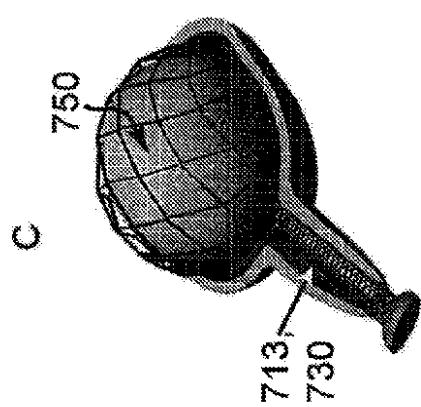
【図 7 A】



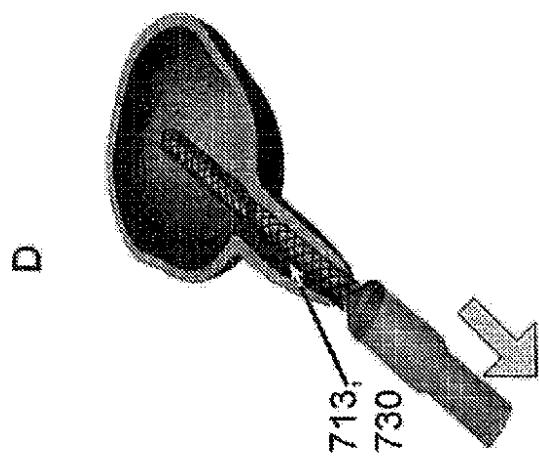
【図 7 B】



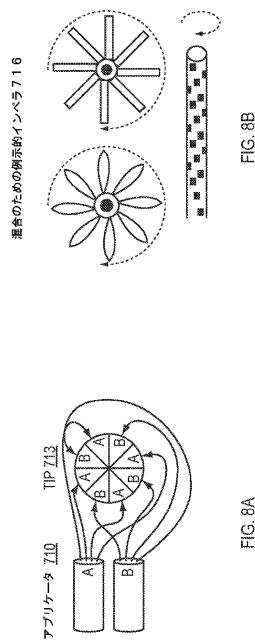
【図 7 C】



【図 7 D】



【図 8】



【図 9 A】

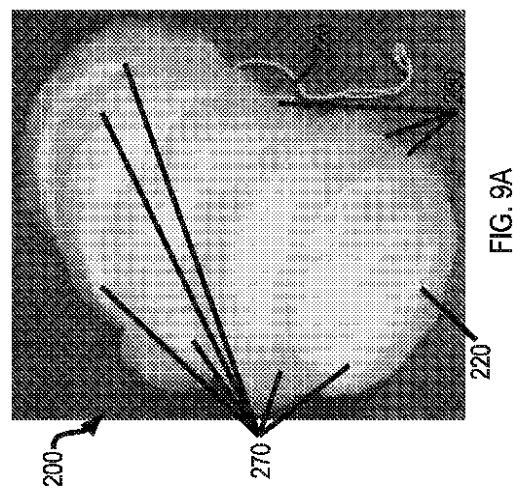


FIG. 9A

【図 9 B】

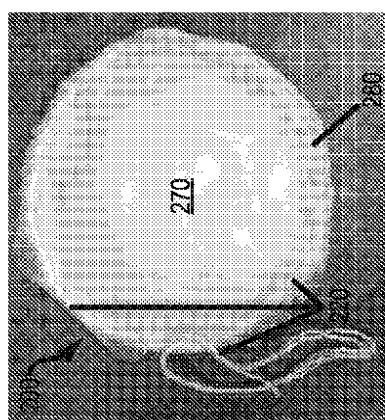


FIG. 9B

【図 9 C】

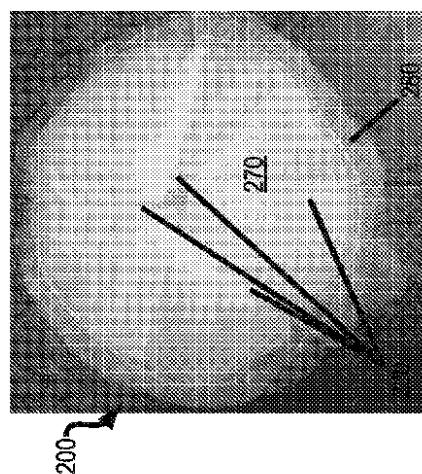


FIG. 9C

【図 9 D】

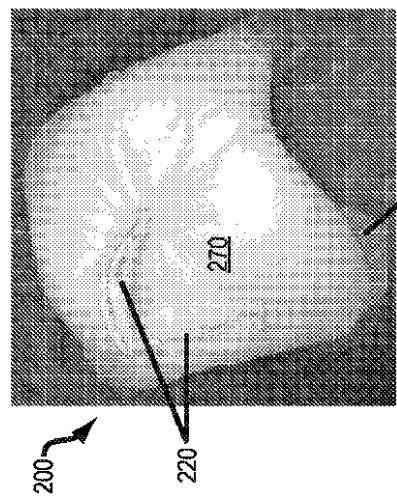


FIG. 9D

【図 9 E】

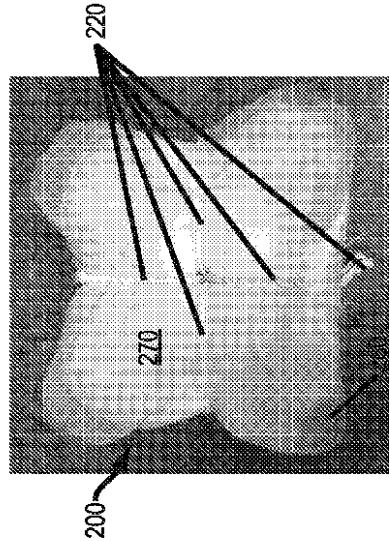
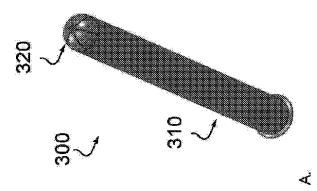
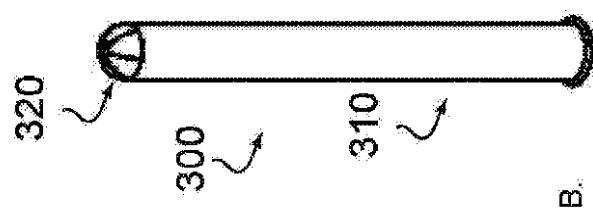


FIG. 9E

【図 10 A】

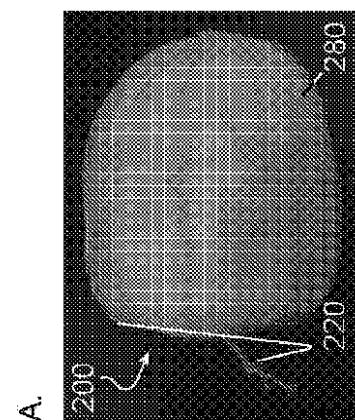


【図 10 B】



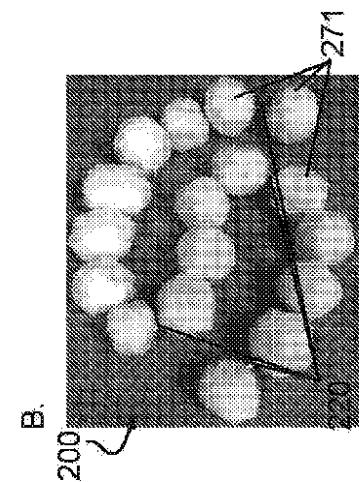
B.

【図 11 A】



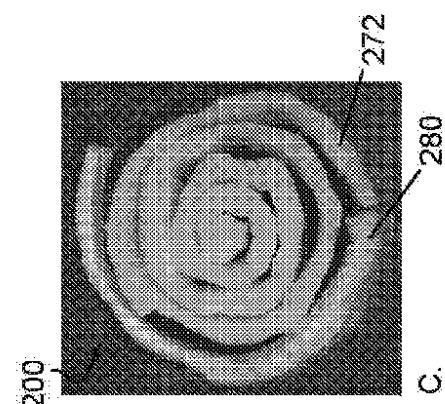
A.

【図 11 B】



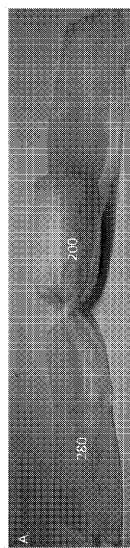
B.

【図 11 C】



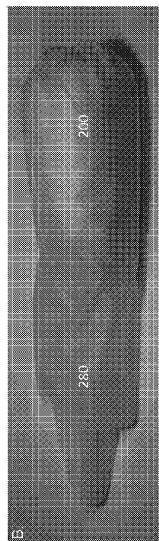
C.

【図 12 A】



A.

【図 12B】



【図 13】

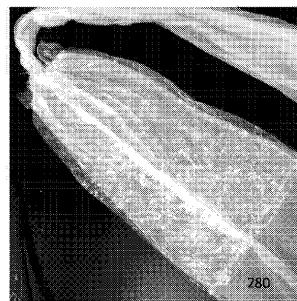


Figure 13

【図 14A】

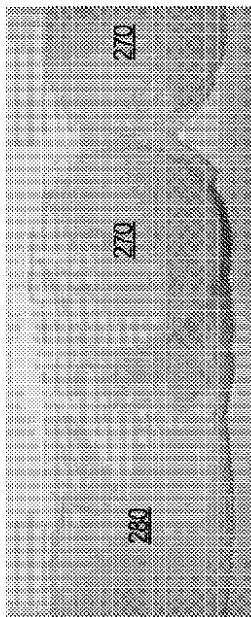


FIG. 14A

【図 14B】

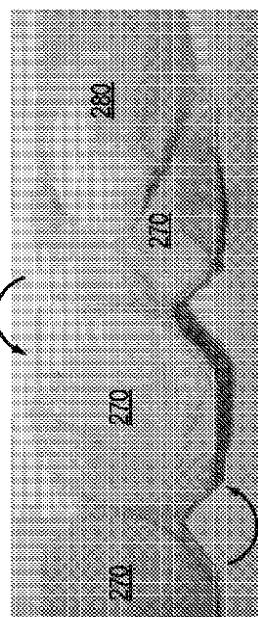


FIG. 14B

【図 14C】

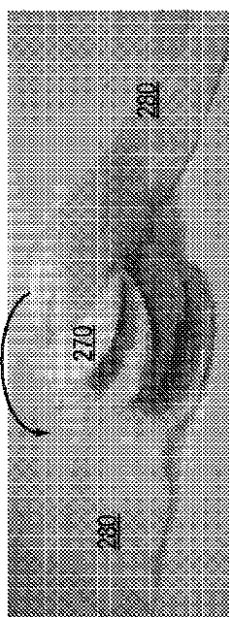


FIG. 14C

【図 14D】

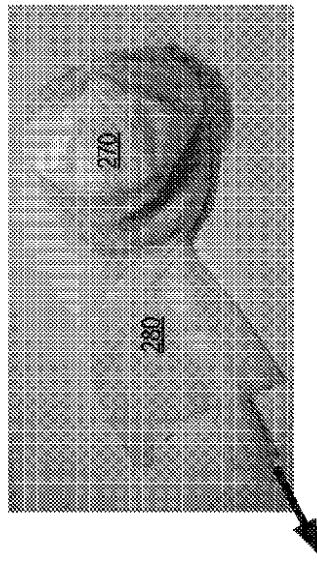


FIG. 14D

【図 15】

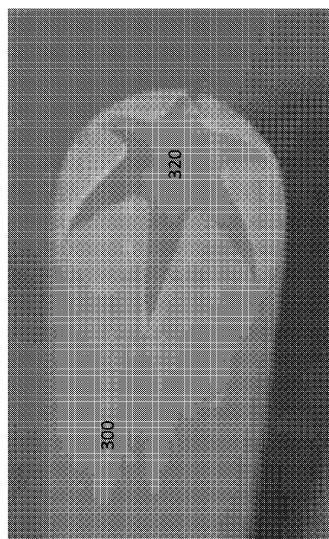
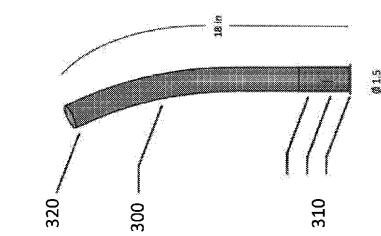


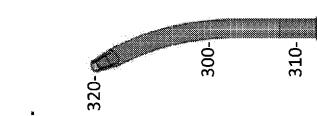
Figure 15

【図 16A】



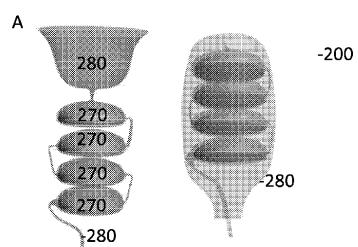
A.

【図 16B】

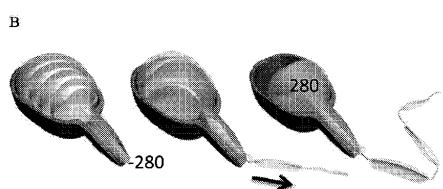


B.

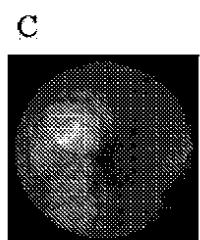
【図 17A】



【図 17 B】



【図 17 C】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2012/062732									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L27/14 A61L27/56 A61L31/04 A61L31/14 ADD.											
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2005/033163 A1 (DUCHON DOUGLAS J [US] ET AL) 10 February 2005 (2005-02-10) page 2, paragraphs 0018,0030 page 3, paragraphs 0033,0035,0036,0038 page 4, paragraph 0041 - paragraph 0046 -----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-23</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 2002/176893 A1 (WIRONEN JOHN F [US] ET AL) 28 November 2002 (2002-11-28) page 2, paragraphs 0036,0038 page 3, paragraphs 0045,0048,0053 page 4, paragraphs 0058,0060 page 5, paragraph 0070 -----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-23</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2005/033163 A1 (DUCHON DOUGLAS J [US] ET AL) 10 February 2005 (2005-02-10) page 2, paragraphs 0018,0030 page 3, paragraphs 0033,0035,0036,0038 page 4, paragraph 0041 - paragraph 0046 -----	1-23	A	US 2002/176893 A1 (WIRONEN JOHN F [US] ET AL) 28 November 2002 (2002-11-28) page 2, paragraphs 0036,0038 page 3, paragraphs 0045,0048,0053 page 4, paragraphs 0058,0060 page 5, paragraph 0070 -----	1-23
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	US 2005/033163 A1 (DUCHON DOUGLAS J [US] ET AL) 10 February 2005 (2005-02-10) page 2, paragraphs 0018,0030 page 3, paragraphs 0033,0035,0036,0038 page 4, paragraph 0041 - paragraph 0046 -----	1-23									
A	US 2002/176893 A1 (WIRONEN JOHN F [US] ET AL) 28 November 2002 (2002-11-28) page 2, paragraphs 0036,0038 page 3, paragraphs 0045,0048,0053 page 4, paragraphs 0058,0060 page 5, paragraph 0070 -----	1-23									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.									
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed											
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 11 December 2012		Date of mailing of the international search report 02/01/2013									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Dudás, Eszter									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/062732

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005033163 A1	10-02-2005	US 2005033163 A1 WO 2006028431 A1	10-02-2005 16-03-2006
US 2002176893 A1	28-11-2002	US 2002176893 A1 WO 02062404 A2	28-11-2002 15-08-2002

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 シャルマ, ウスマ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02144, サマービル, ミルトン ストリート 21
アパートメント 2

(72)発明者 ギットリン, イリナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94117, サンフランシスコ, パルナサス アベニュー
120 ナンバー4

(72)発明者 ザミリ, パリサ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02446, ブルックライン, リトル ロード 28
ナンバー3

(72)発明者 フレイマン, トビー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02453, ウォルサム, ワーレン ストリート 20
0

(72)発明者 バソルド, レニー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02155, メドフォード, ダッドリー ストリート
52

(72)発明者 コア, リー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02494, ニーダム, ハイランド アベニュー 11
12

(72)発明者 モーテンセン, ジェニファー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02143, サマービル, コンコルド アベニュー 5
5 ナンバー1

(72)発明者 コマツ, ジャネット チエ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, ブルックライン ストリート 21, アパートメント 406

F ターム(参考) 4C160 DD38 HH20 MM32