

(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2005-534429

(P2005-534429A)

(43) 公表日 平成17年11月17日(2005.11.17)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>**A 61 M 29/02****A 61 B 17/00**

F 1

A 61 M 29/02

A 61 B 17/00 320

テーマコード(参考)

4 C 0 6 0

4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁)

(21) 出願番号	特願2004-526448 (P2004-526448)
(86) (22) 出願日	平成15年8月1日(2003.8.1)
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月10日(2005.3.10)
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/024459
(87) 國際公開番号	W02004/012587
(87) 國際公開日	平成16年2月12日(2004.2.12)
(31) 優先権主張番号	60/400,341
(32) 優先日	平成14年8月1日(2002.8.1)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	10/414,909
(32) 優先日	平成15年4月16日(2003.4.16)
(33) 優先権主張国	米国(US)

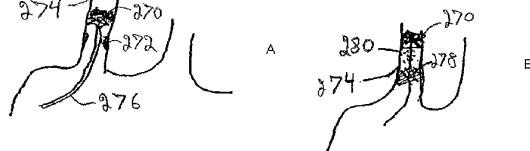
(71) 出願人	505021809 ルーメン バイオメディカル, インク. アメリカ合衆国 ミネソタ州 55447 , スイート エイ ブリマス, ファーンブ ローク レイン 2605
(74) 代理人	100083932 弁理士 廣江 武典
(74) 代理人	100121429 弁理士 宇野 健一
(74) 代理人	100129698 弁理士 武川 隆宣
(74) 代理人	100129676 弁理士 ▲高▼荒 新一
(74) 代理人	100130074 弁理士 中村 繁元

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】塞栓症予防デバイス

## (57) 【要約】

塞栓症予防デバイス(270)は、患者の管部(274)内での放出時に拡張可能な生体適合性拡張可能ポリマーにより形成できる。構造は、管部を通る流動を濾過するように構成できる。塞栓症予防デバイスの材料は、例えばtPAを含め、血栓溶解剤等の一つ以上の生物活性物質を放出できる。塞栓症予防デバイス(270)は、一つ以上の生物活性物質を溶出されるテザー(276)に接続できる。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

生体適合性拡張可能ポリマーを含む塞栓症予防デバイスであって、前記拡張可能ポリマーは、患者の管部内での放出時に、前記管部内の流動を濾過するように構成された構造へと拡張する、塞栓症予防デバイス。

**【請求項 2】**

前記拡張可能ポリマーは、ヒドロゲルを含む、請求項 1 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 3】**

前記ポリマーは、水溶液との接触時に拡張する、請求項 2 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 4】**

前記拡張可能ポリマーは、ポリアクリルアミドを含む、請求項 1 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 5】**

前記拡張可能ポリマーは、ポリエーテル - ポリウレタンポリマー又はポリカーボネート - ポリウレタンポリマーを含む、請求項 1 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 6】**

前記拡張可能ポリマーは、形状記憶ポリマーを含む、請求項 1 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 7】**

前記ポリマーは、体温までの加熱で拡張する、請求項 6 記載の塞栓症予防デバイス。

10

**【請求項 8】**

圧縮可能ポリマーを含む、請求項 1 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 9】**

前記圧縮可能ポリマーは、発泡体を含む、請求項 8 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 10】**

構造用ポリマーを含む、請求項 1 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 11】**

織物を含む、請求項 1 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 12】**

前記織物は、前記管部の壁と接触するように配向された塞栓症予防デバイスの外面を覆う、請求項 11 記載の塞栓症予防デバイス。

30

**【請求項 13】**

前記織物は、デバイスを通る流動を通過させるように配向された前記塞栓症予防デバイスの一方の端部を覆うが、他方の端部を覆わない、請求項 11 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 14】**

前記生体適合性拡張可能ポリマーは、織り合わせた纖維のマットを含む、請求項 1 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 15】**

ロック共重合体を含む、請求項 1 記載の塞栓症予防デバイス。

40

**【請求項 16】**

前記ロック共重合体は、ヒドロゲルロックを含む、請求項 15 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 17】**

前記ロック共重合体は、ポリエステルロック及びポリアクリルアミドロックを含む、請求項 15 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 18】**

前記デバイスは、少なくとも約 50 体積パーセント拡張する、請求項 1 記載の塞栓症予防デバイス。

**【請求項 19】**

50

前記拡張済みデバイスは、約50ミクロン乃至約35ミリメートルの直径を有する、請求項1記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項20】

前記デバイスは、哺乳類の管部内に挿入するのに適切な寸法を有する、請求項1記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項21】

前記デバイスは、ヒト大動脈内での配置に適切な寸法を有する、請求項1記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項22】

前記デバイスは、ヒト冠状動脈内での配置に適切な寸法を有する、請求項1記載の塞栓症予防デバイス。 10

【請求項23】

拡張後、前記デバイスは、少なくとも約0.2ミリメートルの直径を有する粒子の実質的大多数の通過を遮断し、約0.001ミリメートル以下の直径を有する粒子の実質的大多数の前記デバイスを通る前記流動を可能にする、請求項1記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項24】

再吸収可能ポリマーを含む、請求項1記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項25】

更に、患者の管部内の前記流動と接触した時に前記デバイスから溶出する生物活性物質を含む、請求項1記載の塞栓症予防デバイス。 20

【請求項26】

前記生物活性物質は、血栓溶解剤を含む、請求項25記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項27】

前記生物活性物質は、tPAを含む、請求項25記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項28】

前記多孔性構造は、少なくとも約0.1ミリメートルの直径を有する粒子の実質的大多数を遮断し、約0.01ミリメートル以下の直径を有する粒子の実質的大多数の前記デバイスを通る前記流動を可能にする、請求項1記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項29】

塞栓により生じる細胞の損傷を低減する方法であって、請求項1の塞栓症予防デバイスを患者の管部に送給するステップを備える前記方法。 30

【請求項30】

更に、前記患者の管部内の前記塞栓症予防デバイス付近で血栓溶解剤を投与するステップを備える、請求項29記載の方法。

【請求項31】

患者の管部を通る流動を濾過する構成を有する多孔性構造を形成する生体適合性の再吸収性ポリマーを含む、塞栓症予防デバイス。

【請求項32】

前記再吸収性ポリマーは、多糖類と、ヒドロキシエチル澱粉と、ゼラチンの誘導体と、ポリビニルピロリドンと、ポリビニルアルコールと、ポリ[N-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド]と、ポリ(ヒドロキシ酸)と、ポリ(イプシロン-カプロラクトン)と、ポリ乳酸と、ポリグリコール酸と、ポリ(ジメチルグリコール酸)と、ポリ(ヒドロキシブチレート)と、これらの共重合体と、これらの混合物とで構成されたグループから選択される、請求項31記載の塞栓症予防デバイス。 40

【請求項33】

塞栓により生じる細胞の損傷を低減する方法であって、請求項31の塞栓症予防デバイスを患者の管部に送給するステップを備える前記方法。

【請求項34】

多孔性構造を形成する生体適合性の再吸収性ポリマーと、前記デバイスが患者の管部内の流動と接触した時に前記デバイスから溶出する生物活性物質とを含む塞栓症予防デバイ

10

20

30

40

50

スであって、前記多孔性構造は、前記患者の管部を通る流動を濾過する構成を有する、塞栓症予防デバイス。

【請求項 3 5】

前記生物活性物質は、血栓溶解剤、抗血小板剤、抗凝固剤、成長因子、又はこれらの組み合わせを含む、請求項 3 4 記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項 3 6】

前記生物活性物質は、tPA を含む、請求項 3 4 記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項 3 7】

前記生物活性物質は、tPA の生体内生成を発生させるベクターを含む、請求項 3 4 記載の塞栓症予防デバイス。

10

【請求項 3 8】

前記ポリマーは、ヒドロゲルを含む、請求項 3 4 記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項 3 9】

前記ポリマーは、ブロック共重合体を含む、請求項 3 4 記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項 4 0】

塞栓により生じる細胞の損傷を低減する方法であって、請求項 3 4 の塞栓症予防デバイスを患者の管部に送給するステップを備える前記方法。

【請求項 4 1】

第一の区域と組成的に別個の第二の区域とを備える塞栓症予防デバイスであって、前記第一の区域は、前記第二の区域の平均組成とは異なる平均組成を有し、前記第一の区域及び前記第二の区域は、流動の実質的な部分が前記第一の区域及び前記第二の区域を連続して通過する状態で、患者の管部内に配置される構成となる、塞栓症予防デバイス。

20

【請求項 4 2】

前記第一の区域は、再吸収性ポリマーを含む、請求項 4 1 記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項 4 3】

前記第一の区域は、生物活性物質を含む、請求項 4 1 記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項 4 4】

前記第一の区域は、前記第二の区域から分離可能である、請求項 4 1 記載の塞栓症予防デバイス。

【請求項 4 5】

塞栓により生じる細胞の損傷を低減する方法であって、請求項 4 1 の塞栓症予防デバイスを患者の管部に送給するステップを備える前記方法。

30

【請求項 4 6】

塞栓症予防デバイスと、カテーテルから管部へ前記塞栓症予防デバイスを放出するよう構成された送給ツールとを備える、塞栓からの保護を提供するシステムであって、前記塞栓症予防デバイスは、生体適合性拡張可能ポリマーを含むシステム。

【請求項 4 7】

前記送給ツールは、前記塞栓症予防デバイスを内部に配置可能なシースを備える、請求項 4 6 記載のシステム。

【請求項 4 8】

前記送給ツールは、前記塞栓症予防デバイスを送給可能なカニューレを備える、請求項 4 6 記載のシステム。

40

【請求項 4 9】

更に、前記患者の管部からの除去のために、前記塞栓症予防デバイスに結び付ける回収デバイスを備える、請求項 4 6 記載のシステム。

【請求項 5 0】

更に、中空コアのガイドワイヤを備える、請求項 4 6 記載のシステム。

【請求項 5 1】

更に、前記ガイドワイヤへの取り付けに適したカニューレ状の注射器を備える、請求項 5 0 記載のシステム。

50

**【請求項 5 2】**

塞栓の悪影響を低減又は排除する方法であって、患者の管部内に塞栓症予防デバイスを送給するステップを備え、前記デバイスは、テザーにより繋留され、前記塞栓症予防デバイスは、管部内の流動を濾過し、更に前記テザーを介して生物活性物質を投与するステップを備える方法。

**【請求項 5 3】**

前記生物活性物質は、適切な生体適合性担体中の t P A を含む、請求項 5 2 記載の方法。

**【請求項 5 4】**

前記塞栓症予防デバイスは、拡張可能ポリマーを含む、請求項 5 2 記載の方法。

10

**【請求項 5 5】**

更に、前記患者の管部から前記塞栓症予防デバイスを除去するステップを備える、請求項 5 3 記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、患者体内の通路の閉塞を予防するためのデバイスに関する。特に、本発明は、血管又は尿管等の管部内に配置され、塞栓等の閉塞を溶解又は除去のために捕獲するデバイスと、関連する方法とに関する。

**【0 0 0 2】**

20

**[関連出願の相互参照]**

本願は、O g l e の米国仮特許出願第 6 0 / 4 0 0 , 3 4 1 号「塞栓症予防デバイス」に対する優先権を主張し、これは参考により本明細書に組み込むものとする。

**【背景技術】****【0 0 0 3】**

塞栓は、血管の閉塞を引き起こす可能性を有して脈管系に入り込む、異物又は体内物質を含む任意の粒子である可能性がある。塞栓は、凝集したフィブリン、赤血球、コラーゲン、コレステロール、ラーク、脂肪、石灰化ラーク、気泡、動脈組織、及び/又は他の様々な断片によって形成される可能性がある。塞栓は、サイズにおいて、0 . 0 1 立方ミリメートル (m m<sup>3</sup>) 乃至 1 2 . 5 m m<sup>3</sup> の範囲である (平均近似値 0 . 8 0 m m<sup>3</sup>)。

30

塞栓の特徴については、参考文献 1 において更に説明されている (1)。一部の参考文献はテキスト内で明示的に引用されているが、他の参考文献は、本明細書の終わりのリストに記載されている。本明細書に終わりに列挙された参考文献は、括弧内の参考番号と共に記載されている。これらの参考文献については、参考によりその全体を組み込み、更に、参考された特定の原理を具体的に組み込むものとする。

**【0 0 0 4】****心臓外科**

世界全体では、毎年、心肺バイパス (C P B) を伴う約 8 0 0 , 0 0 0 人の心臓外科患者が発生している (2)。こうした心臓外科患者のうち、約 4 8 , 0 0 0 人は、発作に見舞われており、3 0 0 , 0 0 0 人近くは、神経認知障害を経験している (3)。これは大きな臨床的問題である。こうした合併症は、大部分が C P B により発生した塞栓によるものである。心肺バイパスを受けた患者において経頭蓋ドプラ (T C D) によって測定した塞栓の平均数は、1 8 3 である (3 乃至 9 4 7 の範囲) (2)。塞栓の大部分は、最終的に、非常に末梢の脳の階層、終細動脈、及び毛細血管へと進み、微小梗塞 (即ち、周囲組織への血液の喪失) を引き起こす (4)。罹患組織の病理学的評価では、S C A D として知られるソーセージ型の動脈拡張を示す。脳微小梗塞は、意識混濁、言語障害、麻痺、視覚障害、平衡障害、及びその他の神経学的逸脱を引き起こす (5)。こうした機能障害は、短期間である場合が多いが、恒久的となる可能性もある。

40

**【0 0 0 5】**

長期的又は短期的であっても、神経認知障害は、大き

な患者看護費用を発生させ

50

る。毎年、推定七億五千万ドルがC P B 患者の病院看護に費やされており、更に五億ドルが長期的病院看護に費やされている(2)。脳に有害転帰のないC P B 患者の平均入院期間は8.6日間だが、重篤な有害転帰のある患者は、平均55.8日間入院する(3及び6)。平均の病院でのデイケア費用を一日1500ドルと見積もると、塞栓事例による長期入院では、平均して、患者当たり60,000ドルが追加となる。大変な金額ではあるが、これには、退院後に家族が背負う社会的及び財務的負担は含まれていない。要するに、外科的に誘発された塞栓事例は、臨床的に観察される神経障害を高い割合で引き起こし、生活の質を低下させ、患者看護費用を増加させる。

#### 【0006】

心臓外科的手技は、主に塞栓の形成を原因とする神経の損傷及び発作と直接的に相関性を有してきた。塞栓は、挿管、大動脈操作、クランピング、鉗子の使用及び取り外しといった外科的手技によって生成される可能性がある。実際、一部の推定によれば、全塞栓の60%は、鉗子操作のみに関連する可能性がある。冠状動脈バイパスを受けた患者において経頭蓋ドプラ(T C D)によって測定した塞栓の平均数は135であり(0乃至1377の範囲)、血管手術を受けた患者において、平均数は1030に増加する(18乃至5890の範囲)。塞栓の大部分は、最終的に、非常に末梢の脳の階層、終細動脈、及び毛細血管へと進み、微小梗塞(即ち、周囲組織への血液の喪失)を引き起こす。

#### 【0007】

更に、死亡率は、脳に有害転帰のない患者における7.4%と比べ、脳に有害転帰を有する患者では30.4%に増加した。スウェーデンで実施された研究では、7,000件の心臓切開手技を調査している。症状の発生についての結果を、全事例のパーセンテージとして示すと次のようになる:覚醒の遅延を含む意識障害(1.8%)、意識混濁(5.3%)、言語障害(1.3%)、不全麻痺(2.0%)、視覚障害(1.0%)、平衡/協調運動障害(2.3%)、発作(0.2%)、その他の神経学的逸脱(1.8%)。

#### 【0008】

##### 血管外科

塞栓の形成は、血管疾患の領域においても問題を生み出す可能性があり、但し、こうした事例において、臨床転帰は、肺塞栓症(P E)となる可能性がある。米国では、約600,000人が、肺塞栓となる可能性のある静脈血栓を患っている。未治療のP Eに伴う死亡率は、約30%である(7)。心臓外科に次いでではあるが、この分野は、重要な臨床的兆候を示している。

#### 【0009】

##### 心臓学及び血管内での介入

塞栓を発生させる可能性があるその他の手技には、例えば、冠状動脈、頸動脈、及び末梢での介入が含まれる(8)。これらのケースでは、例えば、ブラーク、組織片、及び血栓を含む粒子状物質が、介入部位の末梢側で塞栓を形成する可能性がある。結果として、末梢血管床への血流が減少し、手技周囲の末端器官での虚血及び梗塞が生じ得る。バルーン膨張又はステント留置といった介入時に発生した大きな粒子による末梢での塞栓形成は、大きな心外膜血管を遮蔽する恐れがあり、小さな粒子(15乃至100ミクロン程度)は、微小梗塞及び/又は心筋梗塞と左心室機能不全とを引き起こす可能性がある(8)。心筋梗塞とは、心筋の区画又は心筋の中間層の死亡を指す。心筋梗塞は、冠状動脈又はその分枝の少なくとも部分的な閉塞によって発生する可能性がある。冠状動脈に付随する毛細血管の閉塞は、対応する微小梗塞形成/微小梗塞を発生させる可能性がある。

#### 【0010】

##### 泌尿器学及び胃腸病学

その他の体内の管部の閉塞が生じる可能性もある。例えば、腎臓結石は、最も痛みの強い泌尿器疾患の一つである。腎臓結石は、最も一般的な尿路の疾患でもあり、1996年には100万人を越える患者が診断を受けたと推定される。更には、米国の国民の10パーセントは、人生のいずれかの時点で腎臓結石を有すると推定されている。殆どの腎臓結石は、介入なしで体内から消え去るが、長期的な症状又はその他の合併症を引き起こす結

10

20

30

40

50

石は除去が必要である。したがって、脈管系において生成された他の塞栓と同様に、泌尿器学においても、尿路内の結石を除去及び再吸収するデバイスから恩恵を受ける可能性がある。こうした結石は、シュウ酸カルシウムで形成される。比較的硬い物質であるため、尿路を通過する際には、大きな苦痛を引き起こす場合がある。こうした除去は、閉塞、即ち塞栓症のケースにおいて必要となる場合が多い。

#### 【0011】

##### 塞栓及び感染症

流れの中の異物が乱流又は低流動を発生させる時、これが感染率を増大させることが明らかになっている。血栓は、塞栓を生成するだけでなく、感染症の危険性も増加させる(9)。同様に、腎臓結石は、更なる感染症のリスクを生み出す可能性がある。

10

#### 【0012】

広範な塞栓の事例が臨床的に観察される症状を高い割合で引き起こし、生活の質を低下させ、患者看護費用を増加させることは明らかである。

#### 【発明の開示】

##### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0013】

第一の態様において、本発明は、生体適合性の拡張可能ポリマーを含む塞栓症予防デバイスに関する。拡張可能ポリマーは、患者の管部内での放出時に、管部内の流動を濾過するように構成された構造へと拡張可能である。対応する方法は、塞栓症予防デバイスを患者の管部内に送給することに関する。

20

#### 【0014】

別の態様において、本発明は、患者の管部内の流動を濾過する構成を有する多孔性構造を形成する、生体適合性の再吸収可能ポリマーを含む塞栓症予防デバイスに関する。

#### 【0015】

追加的な態様において、本発明は、多孔性構造を形成するポリマーと、デバイスが患者の管部内の流動と接触した時にデバイスから溶出する生物活性物質とを含む塞栓症予防デバイスに関する。多孔性構造は、患者の管部内の流動を濾過する構成を有する。

#### 【0016】

更に、本発明は、第一の区域と組成的に別個の第二の区域とを備える塞栓症予防デバイスに関する。第一の区域は、第二の区域の平均組成とは異なる平均組成を有する。更に、第一の区域及び第二の区域は、流動の実質的な部分が第一の区域及び第二の区域を連続して通過する状態で、患者の管部内に配置される構成となる。

30

#### 【0017】

更に、本発明は、塞栓症予防デバイスと送給ツールとを備える、塞栓の予防を提供するシステムに関する。送給ツールは、カテーテルから管部内に塞栓症予防デバイスを放出する構成となる。塞栓保護デバイスは、生体適合性の拡張可能ポリマーを含む。

#### 【0018】

加えて、本発明は、塞栓の悪影響を低減又は除去する方法に関し、この方法は、塞栓症予防デバイスを送給することと、生物活性物質を投与することとを備える。塞栓症予防デバイスの送給は、塞栓症予防デバイスが管部内の流動を濾過するように、デバイスをテザーにより繋留した状態で、患者の管部内において実行できる。生物活性物質の投与は、テザーを介して実行できる。

40

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0019】

塞栓及び類似する粒子を捕獲及び／又は除去／溶解する改良された医療デバイスは、体内の水性環境において拡張するポリマーを組み込むことができる。塞栓は、患者の内部で管部を閉塞して、塞栓症を形成する可能性を有する。適切なポリマーには、例えば、ヒドロゲルと、体温までの加熱といった刺激に晒されると記憶形状を取り戻す形状記憶ポリマーとが含まれる。一部の実施形態において、塞栓症予防デバイスは、デバイスの枠組みを提供する構造ポリマーとヒドロゲルとのような、ポリマーの混合物を含む。ポリマーの混

50

合物は、グラフト共重合体その他の形態にすることが可能である。デバイスは、更に、塞栓を溶解させるのに有効な作用物質といった生物活性物質を含むことが可能である。一般に、塞栓症予防デバイスは、デバイス内の任意の塞栓を効果的に除去するために、適切な期間の後で取り外される。塞栓症予防デバイスは、一般に、医学的手技後の塞栓を制御するために使用される。

#### 【0020】

本明細書での使用において、塞栓とは、少なくとも約5ミクロンの直径を有する、哺乳類の管部内の生きた細胞その他の粒子を幅広く指す。この判断において、直径とは、粒子表面の二点間の最大距離と考える。したがって、塞栓は、血液中の塞栓と、腎臓結石及びその他とを含む。血管の塞栓は、ほぼ凝固血のみで構成されると考えられる。大動脈手術又は血管内介入において生成される動脈塞栓は、他の成分で構成される可能性があるが、一般には、ほぼ全てがある程度のフィブリンの成分を含有すると考えられる。例えば、Reichenspurnerら「心臓手術中の大動脈間フィルタデバイスによる粒子塞栓の捕獲」J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 119(2):233-241 (Feb. 2000)と、Harringer「大動脈クロスクランプを使用する心臓手術中の粒子塞栓の捕獲」Ann. Thorac. Surg. 119(2):701119-23 (Feb. 2000)と、Webb「伏在静脈グラフト介入後の粒子破片の取り出し及び分析」J. American College Cardiol. 34(2):468-475 (1999)を参照されたく、これら三件は、参考により本明細書に組み込むものとする。一部の実施形態において、本明細書で説明する塞栓症予防デバイスは、三種類の方法、即ち、第一に、塞栓を濾過することと、第二に、捕獲した塞栓を溶解させることと、第三に、遠位心筋床又はその他の血管の下流部分を、塞栓症溶解化合物のような有益な生物活性物質、例えば、組織プラスミノーゲンアクチベータ(tPA)に浸し、こうした部位に詰まった塞栓の溶解を助けることとの少なくとも一つにおいて、患者を保護できる。

#### 【0021】

塞栓症予防デバイスは、例えば、医療器具(カテーテル又は注射器)から、血管等の望ましい管部内へ送給できる。一部の実施形態において、デバイスの材料は、患者の身体の水性環境に晒されると迅速に膨張/拡張し、管部を全周に渡って取り囲む/充填する。デバイスの拡張によって、デバイスは、管壁との接触により管部内に固定できる。一部の実施形態において、デバイスは、管部の形状に従う柔軟性を有することが可能である。デバイスの材料及び構造は、白血球(約7乃至20ミクロン)、赤血球(8乃至9ミクロン)、及び血小板(2乃至4ミクロン)血液成分を許容しつつ、塞栓を収集する有孔性を有するように選択できる。対照的に、塞栓は、一般に、直径約20ミクロン乃至3.5mmのサイズであり、一部の実施形態では、直径約45ミクロン乃至約1000ミクロンのサイズであり、更なる実施形態では、直径約50ミクロン乃至200ミクロンのサイズである。当業者は、明示した範囲内において塞栓の追加的範囲が考えられること、及びこれらが本開示に含まれることを認識するであろう。したがって、対象となる一部の実施形態においては、約45ミクロン乃至約50ミクロンより大きなサイズの塞栓を捕獲することが有益となる。

#### 【0022】

特に対象となる一部の実施形態において、塞栓症予防デバイスは、ポリマー基質(媒体、スポンジ)、特に、膨張ポリマー、形状記憶ポリマー、又は圧縮ポリマーといった拡張可能ポリマーを含むことが可能である。具体的には、一部の実施形態において、本明細書で説明する塞栓症予防デバイスは、一般に、血液又はその他の体液といった水溶液との接触時に、通常は自発的に拡張する膨張ポリマーを含む。膨張とは、広義には、スポンジ、ヒドロゲル、又はその他によるような、材料の構造での流体/液体の吸収又はその他の摂取による寸法の大幅な変化に関するものと考えられる。ヒドロゲルは、一般には、親水性ポリマーでありながら、水溶液に溶解しないものである。一般に、ヒドロゲルは、架橋結合しており、自らの溶解を妨げる。溶解しない一方で、ヒドロゲルは、ポリマーの親水性により、水溶液と接触する時には、水溶液によって膨張する。追加又は代替の実施形態において、拡張可能ポリマーは、体温への露出等の刺激に晒されると記憶形状を取り戻す形

10

20

30

40

50

状記憶ポリマーを含むことができる。別の実施形態において、拡張可能ポリマーは、シース又はその他が提供する閉じ込め等の閉じ込め力からの解放時に拡張する圧縮性ポリマーを含むことができる。更に、塞栓症予防デバイスは、デバイスに望ましい特性を導入する追加的なポリマー及び／又はその他の材料を含むことができる。

#### 【0023】

したがって、対象となる一部の実施形態において、デバイスは、管部の内部管腔スペースを満たす拡張可能ポリマーの成分を有する。加えて、異なる成分の特性を組み合わせるために、一つ以上の拡張可能ポリマーを他のモノマ及び／又はポリマー部分と組み合わせた、共重合体及び／又はポリマー混合物を使用できる。例えば、グラフト共重合体のようなロック共重合体を使用して、ポリマー単位を組み合わせ、それぞれのポリマーの特性を組み込んだ複合材料にすることができる。膨張ポリマーの一部の実施形態は、例えば、水溶液との接触時に大量に拡張可能なヒドロゲルを含む。医療用途に適した様々なヒドロゲルが、この技術において知られており、特定の実施形態については、下で更に説明する。

10

#### 【0024】

ポリエステル、ポリウレタン、改質ポリウレタン、及びポリカーボネート等、共重合体又はポリマー混合物内の追加ポリマーは、複合材料に機械的強度を提供できる。塞栓症予防デバイスは、必要に応じて、一つ以上の追加材料を含み、特定の構造的又は機能的特徴を提供できる。例えば、外面では、材料と共に拡張するが、管壁にデバイスを固定するのに寄与する接着剤又は織物等の材料を含むことができる。一部の実施形態では、必要に応じて、組成及び／又は構造を修飾する複数の材料を含有できる。

20

#### 【0025】

適切にサイズを定めることにより、塞栓症予防デバイスは、患者の任意のサイズの管部に応用できる。患者は、一般には哺乳類である任意の動物にすることが可能であり、特に、人間、農業用動物、その他の家畜が対象となる。デバイスは、一般に、管部の不規則な形状の部分に従う能力を有する。したがって、本発明は、麻痺、切断、外科的な血管への介入、その他の神経障害、又は死亡を招く恐れのある凝血塊を防止するために、血管手術において使用できる。血栓等の塞栓による合併症のため、塞栓及び結果として生じる塞栓症の有効な予防については、臨床的に大きな必要性が存在する。重要な応用の可能性は、急性心筋梗塞（AMI）後の冠状動脈への介入に関連する。こうしたケースは、主としてAMI患者において一般的に血栓の多い病変が見られることから、冠状動脈への介入全体の25%を占める可能性がある（GW Stone Lennox Hill Hospitalでの報告）。本明細書で説明するデバイスの一部の実施形態の柔軟性と、デバイスを付与可能な速度とから、塞栓症予防デバイスは、広範な状況に応用できる。股関節部損傷等の場合、塞栓症予防デバイスの配置は、凝血することが知られている血栓誘導疾患有する患者で血栓の形成を予防する緊急処置として実行できる。本明細書の説明の焦点は、血管及びその他の内部の物質に当たられているが、患者の他の生体管部の閉塞の予防も対象となる。特に、塞栓症予防デバイスは、尿路管のような、患者の他の管部において使用可能である。

30

#### 【0026】

一部の実施形態においては、塞栓症予防デバイスを経由して、生物活性物質を放出できる。例えば、生物活性物質は、迅速に及び／又は漸進的な形で、塞栓症予防デバイス内のリザーバから放出できる。追加又は代替として、塞栓症予防デバイスは、手技中に、望ましい投与量で、或いは塞栓症予防デバイスの近くで放出される生物活性物質の外部ソースに接続できる。塞栓症予防デバイスが生物活性物質のリザーバを備える実施形態において、塞栓症予防デバイスは、手術に付随する神経／血管の疾患の予防を支援可能な生物活性物質を、一つ以上の材料から溶出させることができる。一部の実施形態において、生物活性物質のリザーバは、デバイス送給時の材料の拡張によって迅速に放出されるように、材料内に物理的に閉じ込められる。別の実施形態において、生物活性物質は、埋め込まれた材料からの拡散により徐々に溶出し、或いは、材料の分解によって徐々に放出される。一

40

50

部の実施形態において、塞栓症予防デバイスは、送給後、ワイヤに接続された状態を維持し、ワイヤは内部に生物活性物質を送給する小さな内腔を有する。ワイヤを介した送給は、例えば、注射器、蠕動ポンプ又はその他により、制御された時間及び速度で実行できる。

#### 【0027】

一部の実施形態は、塞栓を低減するために局所的に放出される、一つ以上の塞栓溶解物質を有する。こうした物質は、組織プラスミノーゲンアクチベータ(tPA)又はウロキナーゼ等の血栓溶解剤にすることが可能であり、或いは、こうした物質は、弱酸(おそらくは重炭酸塩等の中和塩基と共に)又は石灰性ラークを再吸収するオステオポンチン等の抗石灰化酵素を放出できる。他の実施形態において、デバイスは、O<sub>2</sub>及び/又は糖を放出し、患者の脳細胞に栄養分を与えることができる。別の実施形態において、デバイスは、NO又はヘパリンといった血管拡張剤を放出し、利用可能なO<sub>2</sub>の運搬を増大できる。別の実施形態において、デバイスは、治癒の促進又は新しい管部の形成が可能な成長因子を放出できる。更なる実施形態において、デバイスは、周囲の細胞をトランسفエクションし、長期的な治療のためにポリペプチド化合物の放出を上方調整するウイルスベクターを放出できる(例えば、tPA)。具体的には、蛋白質/ポリペプチドに基づく作用物質については、蛋白質の生体内発現を促進するウイルスベクター等のベクター内で作用物質を符号化する遺伝子(核酸)の送給は、蛋白質自体の送給の代替となる。望ましいポリペプチドのためのベクターの送給については、下で更に説明する。デバイスは、同様に、こうした複数の作用物質を放出するように設計できる。

#### 【0028】

一部の実施形態において、デバイスの材料又はその一部は、経時的にゆっくりと再吸収されるように選択できる。こうした実施形態において、デバイスは、取り外されるのではなく、患者の内部に放置される。一部の実施形態では、再吸収可能材料の一部がデバイスの凝集材料から除去されたとしても、再吸収材料は、依然として同じ多孔性を有するため、血管樹での更なる流動を提供しながら濾過することができる。塞栓症予防デバイス内の再吸収材料は、必要に応じて、手術後の非常に短い時間から非常に長い時間までの時間的範囲で溶解するように調整できる。一部の実施形態では、画像化のアプローチにより、塞栓症予防デバイス内に捕獲された石灰化ラークの存在を判断可能であり、石灰化ラークは、その後、外科的に除去される。一部の実施形態では、デバイスの摘出のために、ストリング/テザーをデバイスに取り付けることができる。こうした付属物は、デバイスの一部の実施形態の摘出時に、デバイスの内腔サイズを低減する役割を果たすことができる。一部の実施形態では、把持部又はその他の抽出デバイスを使用して、塞栓症予防デバイスを物理的圧縮することで、塞栓症予防デバイスの除去を容易にできる。

#### 【0029】

したがって、本明細書で説明する塞栓症予防デバイスは、特定の医学的手技の実行、疾患の特定、及び/又は患者の負傷により、損傷の可能性が示唆される状況において、塞栓によって生じる損傷を低減又は除去する効果を発揮できる。デバイスの材料特性は、塞栓の処理方法の様々な可能性に関して、デバイスの設計における高い柔軟性を提供する。膨張可能/拡張可能ポリマーの使用により、デバイスは、送給の利便性と、広範な管部への順応性と、様々な環境での均一な性能とに関して、非常に多目的なものにできる。生物活性物質をデバイスと組み合わせることで、改良された構造的特徴を、局所的環境で治療を行う能力と組み合わせることができる。

#### 【0030】

##### 塞栓症予防デバイスの構造

塞栓症予防デバイスは、配置前後の外部表面と、構造の断面に渡る材料の配列との両方について、様々なサイズ及び形状を有することができる。デバイスの外部形状は、デバイスの配置、除去、及び/又は性能の性質に影響を与える可能性がある。デバイス全体での材料の配列の性質は、一般に、適切なサイズを超える塞栓がデバイスを通過して流れないように捕獲すると同時に、デバイスを通る流動を維持することに適合するように策定され

10

20

30

40

50

る。

#### 【 0 0 3 1 】

デバイスの外部形状について、この形状は、例えば、全般的に球形、円筒形、凹形、又は鞍形にすることができる。全般的に球形又はその他の形状のデバイスは、こうした形状であっても、平均的な全体の形状の周囲で、大まかな不規則性のある輪郭を有してよく、こうした輪郭は、拡張時に管部の内壁に対して配向及び順応できる。いくつかの代表的な例については、下で提示する。一般に、任意の特定のデバイスを、管内部のサイズ及び形状に一致させることができる。特定のデバイスのサイズは特定の管部のサイズによって変化するが、人間の患者の管部内で拡張した後の塞栓症予防デバイスは、流動方向に垂直な直径として、約 50 ミクロン乃至約 35 ミリメートル (mm) 、追加的な実施形態においては約 100 ミクロン乃至約 9 mm 、更なる実施形態においては約 500 ミクロン乃至約 7 mm を有することができる。当業者は、明示した範囲内においてデバイス直径の追加的範囲が考えられること、及びこれらが本開示に含まれることを認識するであろう。

#### 【 0 0 3 2 】

外部表面のテクスチャは、デバイス内部の構造を反映させてよく、或いは、デバイス外部のテクスチャは、特定の表面テクスチャを提供して改変できる。例えば、デバイスの表面は、流動に対する一般的なデバイスの多孔性を反映して、多孔性にしてよい。代替として、表面は、テクスチャを改変するために処理可能であり、及び / 又は、管部の内面に接触する代替面を提供するために、織物等の材料により覆うことができる。例えば、外部を覆う織物カバーは、管壁に損傷を与えることなく、管部の内面でのグリップを改善できる。ポリエステルで形成されたもの等、適切な生体適合性織物を使用可能である。

#### 【 0 0 3 3 】

塞栓症予防デバイスを管内に位置決めした後には、塞栓が捕獲されると同時に、適切な流動が、デバイスを通して維持されるべきである。したがって、流動の方向に関して、デバイスは、制御された多孔性を有する。この制御された多孔性は、材料の性質によって、及び / 又は特定の構造によって確立できる。具体的には、デバイス内のポリマーの密度及び組成により、塞栓の通過に十分な大きさの直径を備えた細孔の欠如により、塞栓が捕獲される一方で、望ましい流動が提供されるような細孔の分布を導くことができる。一部の実施形態において、デバイスは、互いに異なる細孔サイズを有する二種類の構造 / 材料の組成を含む。例えば、デバイスは、デバイスの拡張後の平均細孔サイズが約 150 ミクロン乃至 300 ミクロンで、ほぼ下流に位置決めされる第一の材料と、平均細孔サイズが約 50 ミクロンで、ほぼ上流に位置決めされる第一の材料とを含むことができる。代替又は追加として、ポリマーは、デバイスが管部内で拡張した時に望ましいサイズを備える細孔サイズを直接的に導く構造を有するように、特定的に配置することができる。例えば、ポリマーは、下で更に説明するように、管部の流動方向に沿って配向される、選択された直径を有するチューブを形成できる。

#### 【 0 0 3 4 】

一般に、塞栓症予防デバイスの望ましい濾過特性と、対応する平均細孔サイズ及び細孔サイズの分布とは、塞栓症予防デバイスが送給される特定の管部における特定の位置に応じて変化し得る。しかしながら、多くの応用においては、少なくとも約 0.2 mm の直径を有する粒子の実質的大多数の流動を遮断すると同時に、約 0.001 mm 以下の直径を有する粒子の実質的大多数の流動を可能にすることが望ましい場合があり、他の実施形態においては、少なくとも約 0.1 mm の直径を有する粒子の実質的大多数の流動を遮断すると同時に、約 0.01 mm 以下の直径を有する粒子の実質的大多数の流動を可能にすることが望ましい場合がある。当業者は、明示した範囲内において濾過能力の追加的範囲が考えられること、及びこれらが本開示に含まれることを認識するであろう。粒子の実質的大多数とは、少なくとも約 99 パーセントと考えることができる。

#### 【 0 0 3 5 】

一部の実施形態では、配置後、何らかの期間が経過した時点で、塞栓症予防デバイスを除去することが望ましい。塞栓症予防デバイスは拡張して管壁の内部に接触するため、デ

10

20

30

40

50

バイスの除去を容易にする構造を導入することが望ましい場合がある。例えば、デバイスは、デバイスの摘出のために適切に位置決めされた、一つ以上のチューブ、シース、硬質延長部、ワイヤ、ストリング、フィラメント、テザー、又はその他を備えることができる。一部の実施形態において、ストリングは、ストリングを引っ張ることでデバイスが収縮し、管壁との摩擦が低減又は除去される傾向が生じるように配置される。例えば、ストリングは、ストリングを引っ張ることでデバイスの外部が管部の中央に向けて引っ張られる傾向が生じるように、管壁に接触するデバイスの外縁部又はその近くに位置決めできる。テザー及びその他は、塞栓症予防デバイスを管部内の送給位置に維持する上でも有用となり得る。したがって、管部内での流動に対して塞栓症予防デバイスの位置を維持するテザー又はガイドワイヤにより、デバイスは、管部の内壁に対して大きな力を及ぼしてよく、或いは及ぼさなくてもよい。

10

20

30

40

50

### 【0036】

加えて、摘出デバイスは、塞栓症予防デバイスの近くで、カテーテル又はその他によって位置決めできる。例えば、摘出器は、カテーテル又はその他を介して塞栓症予防デバイスを除去できるように、デバイスを把持し、物理的な力によって寸法を低減する把持要素を備えることができる。把持デバイスの特定の実施形態については、例において説明する。同様に、摘出器は、シース又はその他を備えることができる。塞栓症予防デバイスは、拡張したデバイスの端部がシース内に収まるように、先を細くすることができます。その後、テザー又はその他を使用するなどして、シースと相対的にデバイスを引くことにより、シース内でデバイスを患者から除去するために、シース内でデバイスを圧縮できる。同様に、デバイスは、回転力とポリマーの圧縮可能な性質とによってデバイスの直径を低減するために、コルク栓抜きのような形で捻ることができます。デバイスの送給のために、シース内のデバイスの配置に同様のアプローチを使用することができます。患者からの除去を意図した塞栓症予防デバイスの実施形態に関しては、患者からのデバイスの除去中に、塞栓がデバイスから抜け出す可能性を低減するために、管壁に向かう方向の多孔性が、管壁から離れる方向の多孔性に比べて小さくなることが望ましい場合がある。こうした構造の特定の実施形態については、下の例において更に説明する。

### 【0037】

図1を参照すると、左図は、管部104内でカテーテル102に隣接する、不定形で、全般的に球形の塞栓症予防デバイス100を表示している。図1の右図は、拡張後に管部104の内腔を満たしたデバイス100を図示している。矢印は、デバイス100が管部104の内腔に渡って膨張する時間的な進展を示している。この実施形態において、デバイス100は、デバイス100の内側を形成する繊維性ポリマーのランダムな配列を有する。代替実施形態では、図2に図示したように、塞栓症予防デバイス110は、ランダムな内部ポリマー構造112を備えた円筒形状を有する。この実施形態において、デバイス110は、管部の流動が通過する流動端部を除き、織物114で覆われた外面を有する。図3の更なる実施形態を参照すると、塞栓症予防デバイス120は、ほぼ格子上に配置されたポリマーマトリクス122と共に、全般的に円筒形状を有する。円筒の外面は、織物124に覆われ、円筒の端部は露出した状態、即ち、織物のない状態となる。織物124の織り目が十分に粗い場合、織物は、円筒形構造の端部を覆ってもよい。

### 【0038】

上記のように、塞栓症予防デバイスは、流動の方向に沿った凹形を有することができる。図4を参照すると、塞栓症予防デバイス130は、全般的に弾丸形を有し、流体の流動は矢印132に沿って配向される。デバイス130は、凹形の表面に沿って内部を空洞にしてもよく、或いは空洞にしなくてもよい。鞍形の塞栓症予防デバイス140は、図5A及び5Bに図示されている。図5Aの側面図において、流体の流動方向は、矢印142によって示している。デバイス140は、外側収集部146と共に、凸形の中央部144を有する。この実施形態において、デバイス140は、管部104の壁との接触のために、例えば、丸めた織物又はその他のポリマー材料により形成可能なカフ148を有する。流動からの力は、塞栓150を、外側部分146に向けて、中央部144から引き離す傾向

を有する。端面図は、図 5 B に図示されている。血栓溶解剤等の生物活性物質は、塞栓の位置に集中させるために、外側部分 146 に配置することができる。

#### 【0039】

図 6 A 及び 6 B を参照すると、塞栓症予防デバイス 154 は、拡張時に中央に穴 158 を形成する拡張可能な外部区域 156 を有する。この実施形態は、一般には、大型の塞栓を捕獲することを意図したものである。デバイス 154 は、外部区域 156 を介して、ある程度の流動を提供するように設計可能だが、一般に、このデバイスは、塞栓によって流動が大幅に低減される可能性があるため、大型の塞栓を捕獲した直後に除去される。この実施形態の変形は、図 7 A 及び 7 B に図示されている。この実施形態において、塞栓症予防デバイス 160 は、外部リング 166 内の中核 164 を介して伸びるポリマー要素 162 を有する。ポリマー要素 162 は、大型の要素を流動から捕獲するフィルタを形成する。ポリマー要素は、水溶液との接触時に膨張してもしなくてもよいが、外部リング 166 は管部 104 の壁まで拡張する。

#### 【0040】

図 8 A 及び 8 B を参照すると、塞栓症予防デバイス 170 は、全般的に円筒形のデバイスの長さに沿って、複数のチューブ形通路 172 を有する。外部円筒面 174 は、織物で覆ってもよく、或いは覆わなくてもよい。更に、チューブ形通路 172 は、この構造を形成するために集めたポリマーチューブの集合によって形成可能であり、或いは、ポリマーマトリクスを通ったチューブ上の開口部によって形成できる。

#### 【0041】

上記のように、本明細書で説明する塞栓症予防デバイスは、塞栓からの保護を提供するのに十分な時間の後でデバイスを除去するのを容易にする、テザーやその他を備えることができる。図 9 を参照すると、塞栓症予防デバイス 180 は、デバイス 180 を繫留する二つのストリング 182、184 を備えており、但し、単一のストリング又は三本以上のストリングを使用することも可能である。デバイス 180 は、図 9 の左側では未拡張の構成で図示されており、図 9 の右側では、拡張済みの形態で図示されている。二つのストリングを提供することにより、ストリングを引っ張ることで、ストリングは互いに引き寄せ得られ、ストリングが間隔を空けてデバイスに取り付けられる場合、デバイスを収縮させる傾向が生じる。図 10 に図示したように、矢印 186 によって示すストリング 182、184 の張力は、デバイス 180 の直径の縮小と、右から左への対応する移動とを発生させる。他のストリング構成を使用して、塞栓症予防デバイスを繫留して除去を容易にし、デバイスを収縮させることが可能であり、こうした構成は、デバイスの特定の形状及び構造に応じて変化させてよい。

#### 【0042】

塞栓症予防デバイスは、異なる構造、材料、及び / 又は生物活性物質の合成物を備えることができる。特に、こうした実施形態において、塞栓症予防デバイスは、部分内の平均組成に関して、組成的に別個の識別可能な部分を有することができる。一部の実施形態において、こうした部分は、流動又は流動の実質的な部分が一区域と、その後に続く別の区域とを、連続的に通過するように位置決めされる。こうした構成において、一般には、流量の少なくとも約 25%、別の実施形態においては、流量の少なくとも約 80% が、第一の部分と、その後に続く第二の部分とを、連続的に流動する。当業者は、明示した範囲内において流動の追加的範囲が考えられること、及びこれらが本開示に含まれることを認識するであろう。

#### 【0043】

例えば、図 11 に図示したように、塞栓症予防デバイス 190 は、上流部分 192 と下流部分 194 とを備えており、管部を通る流動は矢印 196 によって示される。一部の実施形態において、上流部分 192 は、例えば、少なくとも一部の塞栓を溶解させる傾向にある弱酸を溶出可能であり、一方、下流部分 194 は、下流へ流動する際に弱酸を中和する緩衝剤を含むことができる。

#### 【0044】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、上流部分 192 及び下流部分 194 は、分離可能である。したがって、例えば、上流部分 192 は、塞栓を収集し、その後、除去するために、メッシュ、スポンジ状材料、及び／又はその他の多孔性材料を提供できる。下流部分 194 は、流動を大きく改変しないが、tPA 及び／又はNO等の生物活性物質を溶出させるチューブ状の構造にできる。これらの部分は分離するため、有益な物質を溶出させるために下流部分を管部内に残したまま、捕獲した塞栓を除去するために上流部分 192 を管部から取り出すことができる。代替実施形態においては、流動及び取り外す部分に関して、二つの部分の位置を逆転させることができ、即ち、下流部分を取り外して、上流部分を残すことができる。この実施形態の変形においては、下流部分も塞栓を捕獲できる。したがって、上流部分を取り外した後、下流部分は、塞栓を捕獲する上で有効になり得る。下流部分は、望ましい割合で溶解するように、生体再吸収性材料で形成できる。

10

#### 【0045】

図1乃至11の構造は、塞栓症予防デバイスの代表的な構造である。追加的な構造は、本明細書の開示に基づいて形成可能である。

#### 【0046】

一部の実施形態において、塞栓症予防デバイスは、塞栓症予防デバイスの使用を容易にする他の器具と共に使用可能な他の構成要素と併せて配布できる。例えば、塞栓症予防デバイスは、送給ツール、回収デバイス、生物活性物質送給用ツール、説明書、その他の適切なツールと併せて配布できる。適切な送給ツールは、例えば、送給のために塞栓症予防デバイスを内部に配置可能なシース及び／又はカニューレと、デバイスの送給を容易にできるその他のカテーテル構成要素とを含む。塞栓症予防デバイスの除去を容易にする適切な回収デバイスは、本明細書で説明されており、塞栓症予防デバイスと共に配布可能である。塞栓症予防デバイスと共に生物活性物質を送給するために、中空コアを有するガイドワイヤ及び／又はカニューレ状の注射器を塞栓症予防デバイスと共に配布できる。カニューレ状の注射器は、患者の管部内において塞栓症予防デバイス付近で生物活性物質を送給するために、ガイドワイヤに接続できる。ガイドワイヤは、テザーとして塞栓症予防デバイスに付随してよく、或いは付随しなくてもよい。加えて、塞栓症予防デバイスは、説明書と共に配布可能であり、説明書は、書面による説明書、及び／又は、例えば、適切なWebサイトへの案内を含め、電子コピーの形態にすることができる。一般に配布される要素は、例えば、キットとして、一つ以上の容器で配布できる。塞栓症予防デバイスは、一般に、患者からの除去の後、使い捨てにできるが、塞栓症予防デバイスと共に配布されるその他の個別の要素は、殺菌後に再使用可能であってもよく、或いは再使用が不可能であってもよい。

20

#### 【0047】

##### 材料

塞栓症予防デバイスは、限定された管部の外傷と共に生体内に送給可能で、一部の実施形態においては、捕獲した塞栓を分解する能力を保有可能な、生体適合性材料で作成できる。一部の材料はマトリクスを有し、マトリクスは、一部の実施形態において送給時に拡張する能力を有し、移動を最小限にするために生体内圧力に耐える能力を有し、及び／又は、制御された形で血栓溶解剤を送給する能力を有する。本明細書で説明する塞栓症予防デバイスは、一般に一つ以上のポリマーを含み、一般に少なくとも一つのポリマーは、患者の体内の管部での放出時に拡張可能なポリマーであり、例えば、膨張、形状調節、及び／又は圧縮ポリマーである。膨張するものについては、例えば、高吸収性の親水性ポリマー（例えば、ポリエーテル-ポリウレタン）又はヒドロゲルを含む、様々な適切なポリマーを使用可能であり、一方、形状調節ポリマーは、下で説明するように、形状記憶ポリマーにすることができる。圧縮ポリマーは、物理的に変形可能で、或いは伸縮性を有し、患者の管部内へ送給するためのシース又はその他の内部へ押し込むことが可能となり、シースから取り出した後でポリマーが拡張するようになる。一部の実施形態において、デバイスは、混合物内で複数のポリマーを含み、及び／又は、ブロック共重合体にすることが可能な共重合体内で複数のモノマーを含む。複数のポリマーを使用することの利点には、例え

30

40

50

ば、個別の各ポリマー、或いは共重合体に組み込まれる各モノマ群の特徴となる特性を取り入れる能力が含まれる。

#### 【0048】

一般に、ポリマー及び対応するデバイスの拡張は、適切な刺激の付与後に自発的に発生可能である。適切な刺激は、例えば、水性流体との接触、シースが加えるような閉じ込め力の解除、及び／又は体温までの加熱にすることができる。塞栓症予防デバイスの材料の少なくとも一部の拡張可能な性質によって、塞栓症予防デバイスは、生得的に、患者の管部に順応することが可能となる。したがって、デバイスの範囲に沿った管部のサイズ及び形状における軽微な変化は、様々な位置でのデバイスの拡張における軽微な変化によって適切に対処できる。しかしながら、更に複雑な非円筒形構造を有する管部又は管部の分岐点については、デバイスの形状を特定的に形成し、特定の形状の管部での送給のために調節することができる。こうした実施形態において、デバイスは、デバイスの事前成形によって、予測可能な非円筒形形状へと拡張する。

#### 【0049】

適切な膨張ポリマーは、例えば、ヒドロゲル及びスponジ材料を含むことができる。水性媒体との接触時に発生する膨張の量は、約10パーセント乃至20倍（即ち2000パーセント）を超える範囲、一部の実施形態では50パーセント乃至15倍の範囲、別の実施形態では2倍乃至12倍の範囲、更なる実施形態では7倍乃至10倍の範囲にすることが可能である。当業者は、明示した範囲内において膨張の追加的範囲が考えられること、及びこれらが本開示に含まれることを認識するであろう。望ましい膨張の度合いは、配置後のデバイスと管壁との間での望ましい圧力の度合いを提供するように選択してよく、更に管部とカーテル等の送給デバイスとの相対的なサイズを定める要因となる。デバイスは、水和による拡張とは別に、送給システムからの放出によって送給前のサイズと比較して拡張したデバイスが生じるように更に圧縮可能であってもよい。しかしながら、一般には、何らかの膨張又はその他の拡張を使用して、デバイスが管部内で維持され、こうした膨張によって管壁に対する圧力が提供される。一般に、デバイスは、その外面のかなりの部分に渡って壁と接触し、管部に対する力は大きな面積に渡って分散されるようになる。力が一般的に大きな面積に広がるため、力の大きさは、これに対応して低減され、管壁に損傷を与える可能性は小さくなる。更に、上記のように、塞栓症予防デバイスは、デバイスを送給位置で保持するためにデバイスと管壁との間で力が殆ど又は全く必要なくなるように、所定の位置に繫留できる。

#### 【0050】

ヒドロゲルは、一般的に架橋結合によって水溶液において不溶性となる親水性ポリマーである。ポリマーの官能基の親水性により、ヒドロゲルは、水溶液をポリマー材料内に引き寄せる。適切なヒドロゲルは、例えば、ポリアクリルアミドと、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）（PHEMA）と、セルロース誘導体と、ポリ（ビニルアルコール）と、ポリエチレングリコールとの架橋形態である。架橋結合の度合い、組成、及びその他の特徴は、膨張の度合いを制御するのに使用できる。一部のヒドロゲルは、水溶液との接触時に1000パーセントを超える膨張が可能である。ヒドロゲルは、いくつかの性質から、医療デバイス領域において魅力的な選択肢となる。こうした性質には、開放創の防護壁として機能し、余分な流体を吸収する能力が含まれる。加えて、ヒドロゲルは、生体適合性であり、毒性が無く、非血栓形成性であり、組織との生得的な接着性を有し、制御された形で薬物を送給することが明らかになっている（15）。更に、ヒドロゲルは、生体適合性が低い、或いは血栓形成性が高い、他のポリマーと結び付けて使用し、合成物に望ましい特性を導入できる。

#### 【0051】

適切な発泡体及びスponジ材料には、例えば、ポリエステルと、芳香族ビニルと、ポリマーと、ポリエーテルと、ポリウレタンと、その混合物とが含まれる。改質ポリウレタンポリマーは、ポリマーの生体適合性を改善するのに使用できる。例えば、参照により本明細書に組み込む、Levyらに対する米国特許第6,320,011号「生物系において

強化された安定性を示す誘導体化ポリウレタン組成及び同等物を作成する方法」を参照されたい。発泡体／スponジ材料は、例えば、発泡剤による成形プロセスにおいて形成できる。ポリマースポンジ材料の例とスponジ材料を形成する方法とについては、S i e d e n s t r a n g らに対する米国特許第4,456,706号「成形コンパウンド、これにより製造するスponジ製品、及び製造のプロセス」において更に説明されており、これは参考により本明細書に組み込むものとする。

#### 【0052】

圧縮可能な生体適合性ポリマーには、例えば、生物学的用途にとって有用な発泡体製品が含まれる。例えば、親水性ポリエーテル-ポリウレタンとポリカルボキシレートポリウレタンは、大量の水溶液を吸収すると同時に圧縮が可能である発泡体を形成するのに使用できる。参考により本明細書に組み込むA n d r e w s らに対する米国特許第5,914,125号「創傷被覆剤」では、自重の少なくとも約10倍の吸収容量を有する親水性ポリエーテルポリウレタン発泡体材料について説明している。加えて、参考により本明細書に組み込むB d a d y らの公開済み米国特許出願第2002/0072550A号「生体安定性ポリウレタン製品」では、ポリエーテルポリウレタン又はポリカーボネートポリウレタンのいずれかにより形成される、空隙容量が85%の発泡体材料について説明している。加えて、ポリウレタンポリビニルポリマーも、生体適合性発泡体を形成するのに使用できる。参考により本明細書に組み込むL o r e n z らに対する米国特許第4,550,126号「親水性の柔軟な開放気泡ポリウレタン-ポリ(N-ビニルラクタム)インタポリマー発泡体及びこれにより製造する歯科及び生物医学製品」では、水性流体を吸収する優れた能力を備えた発泡体について説明している。こうした発泡体は、適切な形状に成形し、本明細書で説明する塞栓症予防デバイスにおいて使用できる。

#### 【0053】

一部の実施形態において、塞栓症予防デバイスは、他のポリマーが単体では望ましい機能又は特性を全て提供しない際に、ポリマー混合物及び／又は共重合体を含むことができる。具体的には、少なくとも一つのポリマーを使用して、デバイスに流動内での付加的な機械的強度を追加し、更に、ヒドロゲル等の拡張するポリマーを使用して、送給時のデバイスの拡張を導入し、拡張したデバイスの多孔性の制御を提供することが望ましい場合がある。こうした混合物に適した構造用生体適合性ポリマーには、例えば、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステルと、ポリカーボネート-ポリウレタン、ポリエーテルポリウレタン、シリコン-ポリエーテル-ウレタン、及びシリコン-ポリカーボネート-ウレタン等のポリウレタンとが含まれる。拡張に膨張ポリマーが関与する実施形態について、こうしたポリマー混合物は、混合物のポリマーの合計に対して約25重量パーセント乃至約95重量パーセントの構造用ポリマーを含み、更なる実施形態では混合物のポリマーの合計に対して約35重量パーセント乃至約85重量パーセントの構造用ポリマーを含む。拡張に形状変化ポリマー及び／又は圧縮ポリマーが関与する実施形態において、ポリマー混合物は、一般に、少なくとも約40重量パーセントの拡張ポリマーを含み、別の実施形態では少なくとも約50重量パーセントの拡張ポリマーを含む。同様に、ブロック共重合体のブロック重量に関しても、これらの割合を考慮できる。当業者は、明示した範囲内において構造用ポリマーの追加的範囲が考えられること、及びこれらが本開示に含まれることを認識するであろう。

#### 【0054】

一部の実施形態において、塞栓症予防デバイスは、生体分解性の形状調節又は形状記憶ポリマーを含むことができる。こうしたポリマーは、温度変化等の刺激の付与により記憶形状へと遷移可能である。特に、生体分解性ポリマーは、身体の温度又はpHでの配置により記憶形状を取り戻すものが利用可能である。記憶形状は、管部の内腔に渡ってデバイスを拡張する拡張形態にすることができる。したがって、形状記憶ポリマーは、膨張ポリマーの支援なしで、塞栓症予防デバイスを拡張できるが、デバイスは、形状記憶ポリマーとヒドロゲル又はその他の膨張ポリマーとによる混合物又は共重合体を含んでもよく、或いは含まなくてもよい。適切な形状記憶ポリマーについては、L a n g e r らに対する米

10

20

30

40

50

国特許第6,160,084号「生体分解性形状記憶ポリマー」において更に説明されており、これは参照により本明細書に組み込むものとする。こうしたポリマーは、特に、図5A及び5Bに図示したように、鞍形を有するデバイスを形成するのに使用できる。一部の実施形態において、生体分解性ポリマーを有するデバイスは、初期量のtPA及び発現可能なtPA遺伝子を送給するベクターと組み合わせ、近隣の細胞をトランスフェクションし、デバイスが初期tPAを溶出させた後、長期に渡ってtPAを供給できる。デバイスの分解により、デバイスを最終的に除去する必要性が回避され、tPAの供給が塞栓を溶解させ、更に広範囲での実施中においても、デバイスには塞栓が詰まらなくなる。

#### 【0055】

その他の適切な形状記憶ポリマーには、例えば、ポリエステル繊維等を含む親水性ポリマー繊維が含まれる。適切な繊維については、例えば、Thompsonらに対する米国特許第5,200,248号「開放毛細血管チャネル構造、チャネル構造を作成するために改良されたプロセス、及びその中で使用する押し出しダイ」において説明されており、これは参照により本明細書に組み込むものとする。こうした繊維では、穏やかに加熱し、繊維を曲げることができる。曲げた繊維は、室温で真っ直ぐに伸ばすことができる。体温まで加熱することで、繊維は、曲げた形態を取り戻す。伸ばした繊維束を使用することで、束の個別の繊維は、送給時に体温／水和によって曲がり、繊維網の中に塞栓を捕獲可能な繊維フィルタマットを形成する。束に適した繊維の数は、結果として生じるマット及び対応する有効な細孔サイズにおいて望ましいパッキング密度が発生するように、経験的に選択できる。

#### 【0056】

望ましい特性を有する共重合体を作成する一手段は、グラフト共重合体を形成することである。グラフト共重合体は、二種類のポリマーを、例えば、化学的な開始反応(10)、或いは紫外線、ガンマ、又はX線照射の形態の放射(11)を介して、共に結び付けることで作成される。グラフト共重合体は、二つの親化合物に密接に関連する特性を表出できる。一部の共重合体の実施形態は、ポリエチレンテレフタレートの引張強度及び生体安定性と、ポリアクリルアミドの超吸収性膨張とを有する。

#### 【0057】

ポリエチレンテレフタレート(PET)ポリエステルは、縫合糸及び大口径代用血管を含む医療デバイスにおいて広範に使用されており、臨床的に大きな成功を収めている(12)。PETの分子式は、 $H - [O - (CH_2)_2 - O - CO - (C_6H_4) - CO]_n - R$ であり、Rは、例えば、OH(Dacron R)又はOCH<sub>3</sub>(テリレン)にすることが可能であり、化学及び繊維製造業者が十分に案出している。FDAでは、縫合に使用される繊物(一時的移植植物)又は心臓弁の縫合リング(恒久的移植植物)といった移植植物としてPETを承認している(13)。こうした特徴から、PETは、塞栓症予防デバイスの基材として適している。

#### 【0058】

ポリアクリルアミドは、超吸収性ポリマーとして知られるヒドロゲルのクラスに属する。こうしたポリマーは、水溶液が存在する状態で膨張し、当初のサイズの1000倍まで増大可能である(14)。ポリアクリルアミドの膨張能力は、本明細書で提案するデバイス設計の一部の実施形態における有効性に大きく貢献する。しかしながら、こうした材料を脈管構造内に配置するには、過剰な膨張による管部の損傷を避けるために、膨張パラメータの適切な制御が必要となる。加えて、膨張により、ポリマーの多孔性に変化が生じる可能性がある(30)。細孔サイズが小さすぎると、血液細胞の流動が妨げられる恐れがあり、一方、細孔サイズが大きすぎると、塞栓の通過を許す恐れがある。デバイスの設計は、多孔性に大きく寄与するが、しかしながら、膨張に伴う多孔性は、塞栓を捕獲する機能にも寄与する可能性がある。

#### 【0059】

本明細書で説明するデバイス用の材料としてのポリアクリルアミドの望ましい性質は、少なくとも部分的には、その化学構造から生じる。ポリアクリルアミドは、アクリルアミ

10

20

30

40

50

ドモノマ単位から誘導される。分子式は、 $-[\text{C H}_2\text{C H C O N H}_2-]_n$ である。ポリアクリルアミドは、多種の化合物と反応し、線状沈殿、濃厚化、及び表面仮性といった多数の有用な特性を備えたポリアクリルアミドの誘導体を生成可能な線状ヒドロゲルである(16、29)。この反応性により、物理特性を改変し得る官能基の追加が可能となる。加えて、超吸収性ポリマーと呼ばれる特殊なポリアクリルアミド共重合体のグループが存在する(17、21)。こうしたポリマーは、当初の重量の10乃至1000倍の水を吸収可能であり、特定の圧力下において脱水されない。拡張中、超吸収性ポリマーは、周囲の微環境に物質を送給可能であり、これは、対応するデバイスからの血栓溶解剤の送給にとって有用な性質である。超吸収性ヒドロゲルについては、Kinghamらに対する米国特許第6,271,278号「高速膨張、高機械的強度、及び超吸収特性を有するヒドロゲル組成及び超多孔性ヒドロゲル組成」でも更に説明されており、これは参考により本明細書に組み込むものとする。PETポリエステルと同じく、ポリアクリルアミドは、医療用接着剤での使用についてPDAに承認されている(18)。FDAによる材料の承認と、材料特性とにより、ポリアクリルアミドは、本明細書で説明する塞栓症予防デバイスにおける使用について適切なポリマー及び/又は共重合体となる。ポリアクリルアミドは、抗菌剤の制御放出媒体として使用されている(28)。

10

20

30

40

#### 【0060】

ポリアクリルアミドの膨張及び収縮については、広範な研究が実施してきた(26)。いくつかの要素は、膨張剤の組成、硬化時間、加水分解の度合い、温度、及び架橋結合を含め、ポリアクリルアミドの膨張特性に寄与する。架橋結合は、最も緊密に膨張と結び付くものであり、膨張とは、熱力学的拡張(フローリー・ハギンズの理論、1953)と架橋構造の収縮力との間で平衡を達成するのに必要なプロセスとして説明される。調製の物理的状態(乾燥対湿潤)、架橋の持続時間、及び架橋剤の変更を含め、架橋の度合い及び構成を改変するいくつかの手段が存在する。最近の研究では、数種類の架橋剤がポリアクリルアミドゲルの膨張に与える影響が調査されている(27)。簡単に言うと、 $5 \times 5 \text{ cm}$ のポリアクリルアミドゲル片を脱水し、重さを量る。次に、試料を蒸留水 $100 \text{ ml}$ に浸し、試料の重量を10分間隔で測定する。重量膨張度 $q$ (乾燥試料に対する膨張試料の重量の比)は、時間の関数としてプロットしている。結果は、架橋剤を変更するだけで、重量膨張度における六倍を超える変化を示した。ポリアクリルアミドヒドロゲルの多孔性及び架橋密度の制御については、Beuhlerらに対する米国特許第6,391,937号「ポリアクリルアミド反応性プレポリマーで作成したポリアクリルアミドヒドロゲル及びヒドロゲルアレイ」において更に説明されており、これは参考により本明細書に組み込むものとする。架橋剤、プレポリマーの特性、及び架橋結合の度合いを変更することで、ヒドロゲルの多孔性を制御し、望ましいデバイスのパラメータを満足させることができる。

#### 【0061】

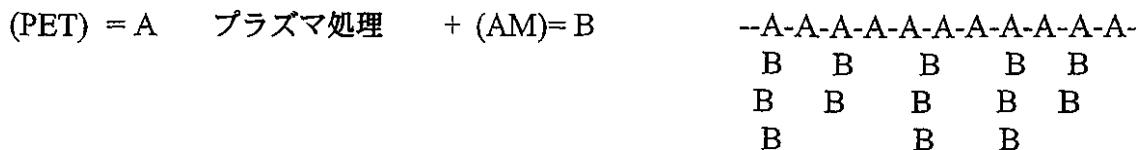
一部の実施形態では、ブロック共重合体を使用して、ヒドロゲルが構造用ポリマーに接合されたポリマー混合物の安定形態を導入できる。特に、ヒドロゲルは、この技術での知識に基づいて、構造用ポリマー材料にグラフトできる。特に、ポリマー材料は、プラズマを使用して共にグラフトされるが、他の架橋結合のアプローチを同様に使用することもできる。高エネルギープラズマ手法は、ポリマーにおいて、第一の基質に対する第二の基質のグラフトを容易にする活性基を生成する。二つの材料の化学組成は、この潜在的結合を補完するものであり、グラフト共重合体を使用するために個別に使用してきた(24)。この共重合体マトリクスは、制御可能な形で膨張して高い多孔性を発生させる潜在能力を有する。この反応により、(PET)ファイバに対するポリアクリルアミドのグラフトが生じる。このグラフトは、更に又は代替として、紫外線架橋により促進できる(25)(式1参照)。

#### 【0062】

ポリアクリルアミド及びPETポリエステルの反応

$-[O-(CH_2)_2-O-CO-C_6H_4-CO]_n-$  + (プラズマ) +  $-[CH_2CHCONH_2]_m-$  媒体 (PET:PAM)

(1)



### 【0063】

10

一部の実施形態において、塞栓症予防デバイスは、生体分解性 / 生体吸収性ポリマーを含む。こうした実施形態は、患者への移植後に生体分解性ポリマーの分解によって放出される生物活性物質を更に含んでもよく、或いは含まなくてもよい。適切な生体分解性ポリマーには、例えば、ポリデキストラン、セルロース、及び澱粉のような多糖類と、ヒドロキシエチル澱粉と、ゼラチンの誘導体と、ポリビニルピロリドンと、ポリビニルアルコールと、ポリ [ N - ( 2 - ヒドロキシプロピル ) メタクリルアミド ] と、ポリ ( ヒドロキシ酸 ) と、ポリ ( イプシロン - カプロラクトン ) と、ポリ乳酸と、ポリグリコール酸と、ポリ ( ジメチルグリコール酸 ) と、ポリ ( ヒドロキシブチレート ) と、これらの共重合体と、これらの混合物とが含まれる。

### 【0064】

20

ポリマーから望ましい構造を形成するために、架橋 / グラフトステップ中のポリマーを望ましい形態に成形できる。射出成形、キャスティング、圧縮成形、及びその他といった、様々な成形手法を使用できる。しかしながら、押し出し成形、カレンダ加工、吹き込み成形、及びその他といった、他のポリマー処理のアプローチも同様に使用できる。特に、発泡体材料は、押し出し成形によって都合よく作成可能であり、複合材料は、同時押し出し成形によって作成できる。一部の実施形態では、処理中にポリマーと組み合わせ、その後、ポリマーを変化させずに粒子を溶解すること等により除去して細孔を残す、特定の細孔形成剤を介して、多孔性が導入される。多孔性の性質は、部分的には、細孔形成材料の性質によって決定される。発泡によってスポンジ状の材料が形成される場合には、拡張する発泡体に不均一な圧力を加え、結果として生じる多孔性を変化させることができる。

30

### 【0065】

金属等の付加的な材料をポリマーに導入し、血管造影又は臨床手法を介して視覚化できるように、放射性不透過性を与えることができる。生体適合性金属には、例えば、チタン、チタン - ニッケル合金、及びステンレス鋼が含まれる。ガイドワイヤ、テザー、及びその他も、こうした生体適合性金属及び / 又は生体適合性纖維から形成可能であり、生体適合性纖維は下で説明する生体適合性織物と同じ材料で形成できる。更に、塞栓症予防デバイスは、特に、送給位置でのデバイスの固定を容易にするためにデバイスの外部において、生体適合性接着剤を、更に含むことができる。適切な生体適合性接着剤には、例えば、シアノアクリレート ( Ethicon Products の 2 - オクチルシアノアクリレート等 ) 、フィブリン糊 ( Baxter の Tissucol 等 ) 、及びこれらの混合物といった、市販の外科用接着剤が含まれる。

40

### 【0066】

更に、外部は、生体適合性織物によって覆うことができる。生体適合性織物は、綿、ナイロン、及び / 又は、Dacron R ポリエステルを含むポリエステルといった、様々な材料から形成可能である。織物は、患者からのデバイスの除去時に、捕獲した塞栓が全般的に織物を通過しないように、残りのデバイスの少なくとも一部の多孔性より小さな多孔性を有するように、或いは多孔性を有しないように、選択することが可能である。同様に、塞栓症予防デバイスは、乾燥時又は冷却時にそれぞれポリマーコーティングを形成するポリマー溶液又はポリマー融液を、スプレコーティング又はディップコーティングすることで形成可能な、ポリマーコーティング等のコーティングを有することができる。こうし

50

たポリマーコーティングは、生得的に多孔性ではない場合があり、望ましい多孔性は、微細な針等により、或いは適切な細孔を開けるレーザにより、コーティングを物理的に刺すことで導入できる。適度な出力の広範なレーザを穿孔に使用可能であり、従来の光学部品を使用して、レーザビームの焦点を合わせ、望ましい細孔サイズを生成できる。

#### 【0067】

##### 生物活性物質

塞栓症予防デバイスは、単体で、患者の管部内における塞栓の移動の制御を提供する。しかしながら、デバイスの機械的特徴を生物活性物質と組み合わせ、治療に別の特質を提供することが望ましい場合がある。生物活性物質のデバイスとの関連性は、デバイス内の塞栓を縮小又は除去し、及び／又は、デバイスの下流に更に生物活性物質を送給する治療を共に提供できる。適切な生物活性物質には、例えば、血栓溶解（抗血栓形成）剤と、抗血小板剤と、抗凝固剤と、成長因子と、これらの組み合わせとが含まれる。

#### 【0068】

適切な血栓溶解剤には、例えば、組織型プラスミノーゲンアクチベータ（tPA）と、TNK-tPA及びYM866といったtPAの変異形態と、ウロキナーゼと、ストレプトキナーゼと、スタフィロキナーゼと、その他とが含まれる。特に、tPAは、プラスミノーゲンに作用してプラスミンを形成するポリペプチドである。プラスミンは、凝血塊の主要な構造蛋白質の一つであるフィブリンを分解する（22、23）。プラスミンは、更に、フィブリンの先駆物質であるフィブリノゲンを溶解させる。tPAは、Ryotaroらに対する米国特許第4,935,368号「組織プラスミノーゲンアクチベータを生成するプロセス」において説明される方法にしたがって生成可能であり、これは参照により本明細書に組み込むものとする。tPAの有効な先駆物質については、Dowdleに対する米国特許第6,001,355号「血栓症、塞栓症、及び関連する状態の治療のためのPro-tPA」において説明されており、これは参照により本明細書に組み込むものとする。tPAの類似体、即ち、変異形態が知られており、例えば、Marrottらに対する米国特許第5,106,741号「組織プラスミノーゲンアクチベータ（TPA）類似体」と、Satohらに対する公開PCT出願第WO93/20194号「TPA類似体」と、Xiaらに対する公開PCT出願第WO02/22832号「変異型ヒト組織型プラスミノーゲンアクチベータを発現する細胞株、その構築戦略、及び発現蛋白質を作成する方法」において説明されており、これらは全て参照により本明細書に組み込むものとする。請求項を含む本願の他の部分において、tPAとは、プラスミンの形成を刺激するのに有効な、天然tPAと、その断片と、その類似体とを指す。

#### 【0069】

妥当な材料設計と併せて、tPAに関連する塞栓症予防デバイスは、心肺バイパスに付随する塞栓を破壊することができる。最近の報告では、心肺バイパス中に生成される塞栓の殆どが、著しいフィブリン成分を有することが示唆されている（19、20）。フィブリンを分解する身体の主な手段は、組織プラスミノーゲンアクチベータ（tPA）によるものである。tPAは、現在、心臓麻痺及び発作の治療薬として臨床使用されている（血栓溶解、再灌流療法）。この治療には、静脈ラインを介してtPAを送給し、冠状動脈において凝血塊を分解及び溶解し、これにより血流を回復することが含まれる（21）。tPAは、全身性の出血事象を発生させない凝血塊分解に対する高い特異性を考慮すると、本明細書で説明する塞栓症予防デバイスでの使用にとって特に重要なものとなる。

#### 【0070】

適切な抗血小板剤には、例えば、アセチルサリチル酸と、ADP阻害剤と、ホスホジエステラーゼⅡⅢ阻害剤と、糖蛋白質ⅠⅡB/ⅠⅡA阻害剤と、アデノシン再摂取阻害剤と、ニトログリセリン及び硝酸イソソルビド等の硝酸塩と、ビタミンEとが含まれる。適切な抗凝固剤には、例えば、ヘパリンと、ワルファリンと、その他とが含まれる。適切な成長因子には、例えば、血管内皮増殖因子（VEGF）及びその他が含まれる。

#### 【0071】

一部の実施形態において、材料は、分解によって治療組成物を形成するデバイスに組み

10

20

30

40

50

込まれる。例えば、一酸化窒素（NO）は、有益な血管反応を刺激することができる。NO<sup>-</sup>官能基を有する化合物は、医療デバイスの移植後に一酸化窒素を放出できる。適切な組成には、例えば、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHNNN<sup>-</sup>NOと、(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NN<sup>-</sup>NOと、H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHN<sup>-</sup>NOと、NaNONONa<sup>-</sup>とが含まれる。1-(2S-カルボキシピロリジン-1-y1)-オクソ-2-ヒドロキシジアジンジナトリウム塩と、1-ヒドロキシ-2-オクソ-3-カルボキシメチル-3-メチル-1-トリアジンN-メチルアミドジナトリウム塩と、1-ヒドロキシ-2-オクソ-3-カルボキシメチル-3-メチル-1-トリアジンN-メチルアミドナトリウム塩と、L-プロリル-L-ロイシルグリシンアミドのビス（一酸化窒素）付加物と、対応する蛋白質付加物との合成については、Saavedra<sup>10</sup>らに対する米国特許第5,632,981号「バイオポリマー結合一酸化窒素放出組成物、同等物を組み込んだ薬剤組成物、及び同等物を使用した生物学的不調の治療方法」において説明されており、これは参照により本明細書に組み込むものとする。血栓症の予防に有効な、例えばデルマタン硫酸とのヘパリンの共役物については、Berry<sup>10</sup>らに対する米国特許第6,491,965号「グルコサミノグリカン-アンチトロンピンIII/ヘパリン共同因子II共役物を含む医療デバイス」において説明されており、これは参照により本明細書に組み込むものとする。更に、一部のポリマーは、分解して、3-ヒドロキシバレリアン酸へと分解するポリヒドロキシブチレートのような酸性部分を形成する。

#### 【0072】

生物活性物質は、一つ以上のアプローチにより、塞栓症予防デバイスに関連付けることができる。例えば、デバイスは、作用物質をデバイス内に注入できるように、作用物質の溶液と接触させることができるとある。作用物質は、その後、デバイスの移植に続いて、場合によっては徐々に、放出される。例えば、拡張中、超吸収性ポリマーは、周囲の微環境に対して作用物質を送給可能であり、これは血栓溶解剤又はその他の生物活性剤の送給に適した性質である。別の実施形態において、生物活性物質は、生物活性物質がポリマーマトリクス内に組み込まれるように、重合及び/又は架橋及び/又はグラフトステップ中にポリマーと接触した状態にする。生物活性物質は、その後、移植に続いて溶出する。<sup>20</sup>

#### 【0073】

全身投与について、人間の患者でのtPAの治療用量は、0.01乃至80ミクロモル（70乃至8750ng/ml）にすることが可能だが、500乃至1000ng/mlにおいて最も効果的になると考えられる（31）。これより低い投与量は、送給期間に渡って局所的濃度が高くなる可能性があるため、局所的送給で有効となり得る。局所的送給に対応する適切な投与量は、移植の期間を通して持続できる。投与量の放出が早すぎる場合、有毒環境が発生する可能性がある（全身送給について>25,000ng/ml）（32）。初期搭載用量を決定するために、デバイスからのtPAの放出動態を使用して、望ましい投与量のtPA又はその他の生物活性物質を送球できる。適切な投与量の経験的評価は、下で説明する流動ループでの研究等の生体外研究、或いは動物での研究により推定できる。一部の実施形態においては、生物活性物質を適切な生体適合性担体によって送給するのが望ましい場合がある。適切な生体適合性担体は、例えば、生理学的緩衝食塩水にすることができる。適切な緩衝剤は、例えば、以下の化合物、即ち、リン酸塩と、ホウ酸塩と、重炭酸塩と、炭酸塩と、クエン酸塩と、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（TRIS）、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタヌルホン酸)（HEPES）、又はモルホリンプロパンスルホン酸（MOPS）等のその他の有機緩衝剤とに基づくものにできる。生体適合性担体のイオン強度は、例えば、NaCl、KCl、及びこれらの組み合わせを含む、一つ以上の不活性塩の追加により調節できる。好ましくは、イオン強度は、生理的な値に近いものとなる。<sup>30</sup>

#### 【0074】

追加又は代替として、望ましいポリペプチド生物活性物質を符号化する遺伝子を、ベクター内で送給できる。ベクターは、近隣の細胞に取り込ませ、蛋白質として発現させることが可能である。適切なベクターは、この技術で知られており、例えば、ウイルスベクタ<sup>40</sup>

10

20

30

40

50

ー、プラスミド、及びその他を含む。特に、t P Aを符号化するベクターは、デバイスを介して送給可能である。ウサギでのt P A発現のためのベクターの有効性については、W a u g hらの「抗血栓性を促進する遺伝子治療：生体内ウサギモデルにおいて動脈血栓を予防する組織プラスミノーゲンアクチベータの局所的過剰発現」Proceeding of National Academy of Science - USA 96(3):1065-1070 (February 2, 1999)において更に説明されており、これは参照により本明細書に組み込むものとする。ヒト細胞での発現に適した制御配列によりヒト細胞を形質転換するのに適したベクター、例えば、プラスミド及びウイルスベクターについては、M a r o t t i らに対する米国特許第5,106,741号「組織プラスミノーゲンアクチベータ(T P A)類似体」及びR y o t a r o らに対する米国特許第4,935,368号「組織プラスミノーゲンアクチベータを生成するプロセス」において更に説明されており、これらは参照により本明細書に組み込むものとする。  
10

#### 【0075】

##### 塞栓症予防デバイスの使用

ほぼ全ての心臓外科的手技、更には、特定の心臓以外の手技、及び腎臓結石形成のような自然の事象では、本明細書で使用する広い意味において、塞栓の生成が起こる。塞栓の生成は、生活を変え、更に場合によっては生命を脅かす神経障害を頻繁に引き起す。本明細書で説明する塞栓症予防デバイスは、心臓手術及びその他の手技を受けた全ての患者にとって有用となる可能性がある。一部の実施形態では、簡潔な設計において、F D A承認済みの材料と治療薬との独自の組み合わせを利用し、塞栓事象を制御する使いやすく効果的な手段を提供する。塞栓症予防デバイスの送給後の何らかの時点では、デバイス又はその一部を除去することが望ましい場合がある。  
20

#### 【0076】

一般に、塞栓症予防デバイスは、特定の患者及び特定の配置位置に適切なサイズを利用可能なサイズから選択できるように、様々なサイズで医療従事者に供給できる。塞栓症予防デバイスの拡張性により、デバイスは妥当な範囲で管部に従うため、正確なサイズのデバイスは必要ではない。しかしながら、画像化手法と経験及び患者のサイズからの推定により、塞栓症予防デバイスの適切なサイズについて適切な推定を提供することが可能である。塞栓症予防デバイスは、カテーテル、注射器、ガイドワイヤ、又はその他によって、患者の望ましい管部内に配置できる、特に、塞栓症予防デバイスは、ガイドワイヤに取り付け、カテーテルを介して、患者の管部の望ましい位置に供給できる。ガイドワイヤは、デバイスの配置後にデバイスから分離可能であり、或いは、ガイドワイヤは、デバイスを望ましい位置での維持を容易にし、及び/又は、デバイスの除去を容易にするために、デバイスを繫留する状態を継続できる。ガイドワイヤをデバイスに取り付けておらず、摩擦によりデバイスを所定の位置に保持できるように、デバイスが管部の壁に対して十分な力を加えている場合には、ガイドワイヤの除去は、ガイドワイヤを引き出すことで実行できる。ガイドワイヤをデバイスに取り付けたままにする場合、ガイドワイヤは、機械的な取り付け又は接着剤により、デバイスに取り付けることができる。ガイドワイヤは、例えば、一般にはワイヤの非直線区域を有するワイヤの端部の周囲でポリマーを形成すること、ワイヤをデバイスの一部の周囲に巻き付けること、及び/又は、ワイヤの端部の周囲にポリマーの一部を熱収縮させることで、デバイスに機械的に取り付けることができる。  
30

#### 【0077】

大動脈に関連する塞栓を発生させ得る心臓への介入による重篤な転帰の可能性から、塞栓症予防デバイスは、大動脈内又は大動脈から分岐する動脈において、一つ以上の位置に位置決めできる。図12を参照すると、大動脈200が、心臓202に隣接して図示されている。図12に図示したように、五つの塞栓症予防デバイス204、206、208、210、212が、異なる位置に図示されている。これらのいずれか一つ又は複数を、特定の患者に使用することが可能である。デバイス204乃至212は、デバイス204が上行大動脈内に、デバイス206が下行大動脈内に、デバイス208が腕頭動脈内に、デバイス210が左総頸動脈内に、デバイス212が左鎖骨下動脈内にある状態で図示されている。  
40  
50

## 【0078】

図13を参照すると、心臓をバイパスする時に使用するのに適した実施形態が図示されている。特に、このデバイスは、心肺バイパスが関与する心臓外科手技におけるクロスクランプの部位の末梢側の大動脈内に配置できる。この実施形態において、塞栓症予防デバイス220は、クロスクランプ224の末梢側の上行大動脈222内にあり、例えば、物質のループ、クリップ、アンカ、キャッシングデバイス、又はその他といった留め具228により、大動脈カニューレ226に取り付けている。大動脈カニューレは、一般に、心臓をバイパスする時に、血液を心臓に戻すために使用できる。例えば、心臓の一部を修復する手技中に、心臓をバイパスさせることができる。大動脈カニューレは、この技術において知られており、一実施形態は、Grooteersに対する米国特許第6,387,087号「大動脈カニューレ」において説明されており、これは参考により本明細書に組み込むものとする。大動脈カニューレ226への取り付けは、クロスクランプ手技中に受ける圧力において、デバイス220を安定させる。図14を参照すると、クロスクランプ224の解除は、これに対応する塞栓230の解放を発生させる可能性があり、塞栓230は塞栓症予防デバイス220によって捕獲される。デバイス220は、塞栓230を溶解させる生物活性物質を放出可能であり、追加又は代替として、デバイス220の除去により、捕獲した塞栓を除去できる。例えば、デバイス220は、カニューレの除去後まもなく、カニューレの部位から除去できる。

10

## 【0079】

一部の実施形態において、塞栓症予防デバイスは、冠状動脈内に配置できる。特に、塞栓症予防デバイスは、例えば、血管形成術、バイパスグラフトの配置、又はステントの導入による介入の予定部位の下流に配置できる。図15を参照すると、塞栓症予防デバイス240は、心臓244の冠状動脈242の内部に図示されている。デバイス240は、動脈において、介入部位246の下流に位置している。

20

## 【0080】

別の実施形態において、塞栓症予防デバイスは、肺への塞栓を防ぐために心臓／脈管系の静脈側に配置できる図16を参照すると、塞栓症予防デバイス250は、肺動脈252が心臓256に付着する右心弁254の下流で、肺動脈252の内部に存在する。肺動脈からの流動は、肺へ進む。更に一般的には、塞栓症予防デバイスは、体内の任意の血管内に配置できる。図17に図示したように、デバイス260、262は、下行腹大動脈264から脚部へと続く動脈内に存在し、デバイス266は、腕部内に存在する。塞栓症予防デバイスは、同様に静脈内に配置できる。

30

## 【0081】

図12に関して上で述べたように、塞栓症予防デバイスは、二つの別個の部分を備えることが可能であり、或いは、同様に、分離しているが関連する薬品送給物と共に使用できる。ステントを利用する状況での、こうしたデバイスの使用については、図18A、18B、及び18Cに図示している。図18Aに図示したように、二構成要素型塞栓症予防デバイス270は、血管274内のプラーク堆積物272の下流に配置される。この実施形態において、デバイス270は、除去を容易にするためにテザー276を備えるが、他の除去アプローチを使用することも可能である。図18Bに図示したように、ステント278は、塞栓280を生成する可能性がある状態で、プラーク堆積物272に対して利用されており、塞栓280は塞栓症予防デバイス270によって捕獲される。図18Cに図示したように、デバイス270の塞栓捕獲部分282は、テザー276を使用して除去され、一方、デバイス270の生物活性物質溶出部分284は、血管274内に残る。

40

## 【0082】

塞栓症予防デバイスからの生物活性物質の溶出については、上で説明した。追加又は代替として、一つ以上の生物活性物質は、塞栓症予防デバイスに繫留したガイドワイヤ又はその他を介して送給できる。ガイドワイヤは、近位端部又はその近くに、管内部への開口部を有する小さな内部チャネルを有することができる。流速と時間とによって、管内部へ送給される生物活性物質の量が決定される。図19を参照すると、ガイドワイヤ302を

50

伴う塞栓症予防デバイス300が、身体の管部304内にある。ガイドワイヤ302は、ポイントA、B、及び／又はCに開口部を有することが可能な、小さな内部チャネルを有する。管部内での自然な流動方向は、矢印306によって示している。ポイントAにおける生物活性物質の送給では、デバイス300を介して下流へ向かう物質の流動が生じる。ポイントBにおける物質の送給では、デバイス内で物質の集中が生じ、残りの物質は全て下流へ流れる。加えて、ポイントCにおける物質の送給では、デバイスから下流での物質の送給が生じる。

#### 【0083】

塞栓症予防デバイスが目的を果たした後、デバイス又はその一部は、除去するのが望ましい場合がある。例えば、手技の完了直後に、デバイスは、重要な塞栓を収集及び／又は溶解する機会を有してしまった可能性がある。代替として、手技又はその他の事象に関連する塞栓の捕獲及び／又は溶解に続いて、塞栓症予防デバイスが生物活性物質の溶出を完了させた後、デバイスを除去するのが望ましい場合がある。デバイスの除去は、特定のデバイス及びその使用目的に応じて、送給後、数分、数時間、数日、数ヶ月、又は数年で行うことができる。

#### 【0084】

上記のように、一部の実施形態において、塞栓症予防デバイスは、テザーを引っ張ることでデバイスのサイズが低減する傾向が生じ、デバイスを送給位置から上流へと移動させることができるとなるように、一つ以上のテザー及びその他に取り付けることができる。別の実施形態において、塞栓症予防デバイスは、近位端部において、低減された直径又は尖った先端を有することができる。直径が低減された近位端部と、デバイスが一般に有する圧縮可能なポリマー構造とにより、デバイスは、シースの端部でデバイスに加わる力により、テザーを使用してシースに引き入れることができる。デバイスをシース内に閉じ込めた後、デバイスは、シースと共に管部から引き出すことができる。

#### 【0085】

代替又は追加の実施形態では、摘出デバイスを使用して、塞栓症予防デバイスの除去を容易にできる。摘出デバイスは、塞栓症予防デバイスを把持して、その少なくとも一部の直径を低減可能な把持部を備える。把持部は、カテーテル又はその他を介して管部内に位置決めできる。作動ワイヤ又はその他の制御デバイスにより、把持部は、患者の外部にある把持デバイスの近位端部の制御ハンドルに接続できる。したがって、把持部は、低侵襲外科的手技のために、光ファイバに基づく視覚化システム等の適切な視覚化手法を使用して、患者の外部から医療従事者が操作できる。

#### 【0086】

適切な把持部の実施形態は、図20に図示されている。把持部310は、シャフト314から伸びた四本の柔軟なアーム312を備えた把持部分を有する。シャフト314は、シャフトにガイドワイヤ又はその他を通すために、中空コアを有することができる。外部シャフト316は、シャフト314に対して相対的な位置で移動可能である。外部シャフト316は、アーム312と係合し、アーム312をシャフト314の中央へ向けて偏位させることができる。このアーム312の偏位によって、把持機能が生じる。したがって、アーム312が塞栓症予防デバイスの外面に沿って位置決めされる時、中心軸に向かうアーム312の偏位によって、塞栓症予防デバイスは相応に圧縮される。この偏位は、把持部と塞栓症予防デバイスとが管部からの除去のために十分に小さな外形を有するようになるまで継続できる。複数の区域を有する塞栓症予防デバイスの実施形態において、把持部310は、把持部に向けて配向された塞栓症予防デバイスの一部の除去を容易にするために使用できる。更に、例えば、カテーテルと共にその他の機能で使用するために開発された一部の構成を含め、他の様々な保持部の構成を、塞栓症予防デバイスの除去用に適応させることができる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0087】

実施例

10

20

30

40

50

### 実施例 1 ヒドロゲルグラフトポリマーの合成

この例では、P E T ポリエステルポリマーにグラフトしたポリアクリルアミドヒドロゲルポリマーの合成を実証する。

#### 【 0 0 8 8 】

医療グレードのP E T 繊維を酸素プラズマに晒すことで、表面を活性化した。プラズマグロー放電システムは、主に、直径及び深さ6インチのバレル型高周波(R F)プラズマリアクタ(Extended Plasma Cleaner、ニューヨーク州オシニングのHarrick Scientific)で構成した。圧力は、熱電対真空計(Hastings Vacuum Gauge、D V - 6)によってモニタした。反応チャンバでは、10ミリトル(m torr)までの排出を行い、汚染物及び水分を除去した。  
10 次に、チャンバに研究グレードの酸素ガス(99.99%)を流入させ、150 m torrの一定の圧力が確立されるまで排出を行い、確立された時点で、30ワットのR F プラズマを10分間加えた。次に活性化纖維を、水中のポリアクリルアミド(10重量(w t %)、アクリルアミドモノマ(10乃至20 w t %)、及びメチレンビスアクリルアミド(0.05乃至0.1 w t %架橋剤)の混合物とUV感受性開始剤とによりディップコーティングした。グラフトは、UVランプの下で10分間に渡って硬化させた。

#### 【 0 0 8 9 】

目視検査及び顕微鏡手法により、マトリクスの合成を検証した。図21及び22を参照されたい。その後、膨張制御の研究を用いて、グラフト共重合体マトリクスを特徴付けた。  
20

#### 【 0 0 9 0 】

### 実施例 2 ヒドロゲルへの生物活性物質の組み込み及び制御放出

この例では、ポリアクリルアミド(P A M)ポリマーへのt P Aの組み込みと、その後のt P Aの放出とを実証する。

#### 【 0 0 9 1 】

この例において、t P Aは、重合時の重合溶液への分散によって、ポリアクリルアミドヒドロゲルに組み込んだ。この方法では、ゲル状マトリクスの隙間でのt P Aの取り込みが生じる場合があり、t P Aは水和まで保持され、水和時に作用物質はゆっくりと放出される。

#### 【 0 0 9 2 】

溶液2.8 m lを、5重量%アクリルアミド溶液1.5 m l(体積希釈度当たりの体積に基づくアクリルアミドの概算最終濃度2.67%)と、ヒト二本鎖t P A 6 μ l(2.2 mg / m l、ミシガン州のM o l e c u l a r S c i e n c e sより)と、10%過硫酸アンモニウム9 μ lと、T E M E D 2.25 μ l(N, N, N', N' - テトラメチレンジアミン、99%溶液)と、脱イオン水とを含めて調合した。過硫酸アンモニウムは、T E M E Dが存在する状態で、より迅速に遊離基を生成し、混合物へのT E M E Dの追加は、ゲルの重合及び架橋を加速するようになる。ゲル500 μ lの三つのアリコートをガラス試験管内で作成し、室温で一時間に渡って重合させ(各ゲルの合計t P A濃度は4.4マイクロモルμ M)、これにより三つのゲルを作成した。重合の開始時に、対照試料50 μ lを取り出し、-80°で保管した。  
30

#### 【 0 0 9 3 】

t P Aの放出動態を分析した。重合後、ゲルを慎重に試験管から取り出し、20 m lバイアルに入れた。試験管をリン酸緩衝生理食塩水(P B S)5 m lで灌ぎ、灌ぎ液を20 m lバイアル内のゲル状に注いだ。これを僅かに振動させ、ゲルを灌ぎ、組み込まれていないt P Aを除去した。この溶液のうち50 μ lの量を凍結させた。残りを捨て、別のP B S 5 m lに置き換えた。ゲルと対照との両方を、放出実験のために、蛋白質の分解を防ぐ目的から4°に維持し、振動攪拌機で僅かに振動させた。指定された時点で、50マイクロリットル(μ l)アリコートの緩衝液を取り出した。各アリコートのt P Aの量は、E L I S A(オハイオ州、ウェストチェスターのDiapharma Group, Inc.)により決定した。簡単に言うと、緩衝液試料を、100 μ lの体積で、抗t P A  
40

IgGを含む96ウェルプレートに移動させた。試料は、室温で二時間培養した。結合したtPAは、抗tPA IgGのHRP(ホースラディッシュペルオキシダーゼ)標識されたFab断片と、ペルオキシダーゼ基質とにより検出した。比色染色を検出し、付属の基準(Biopool International, Cat # 101-442)との比較により、実際の量を決定した。

#### 【0094】

図23は、tPA ELSAの標準曲線を図示している。曲線は、R<sub>2</sub>乗値0.978により試験した範囲全体で線形になった。図23は、実験的に測定したヒドロゲルからのtPAの時間放出動態のプロットである。ヒドロゲルからのtPAの放出は、60分で最大放出量31.4ng/mlに達した。

10

#### 【0095】

我々は、PET: PAM共重合体マトリクスを高い信頼性で生成する能力について実証した。このマトリクスは、膨張が迅速で、持続的で、再現可能となるように生成できる。加えて、tPAをマトリクスに組み込むことができる。放出速度は、試験開始後少なくとも60分に渡って持続される初期即放性を有するヒドロゲルに特有のものとなる。この持続時間は、心肺バイパス後のクロスクランプ塞栓予防デバイスの濾過時間には十分であるが、しかしながら、更なる架橋結合の改変を行い、放出を変化させることができる。こうした放出は、中毒量のパラメータと塞栓の破壊に必要な投与量とを決定した後で調製できる。

#### 【0096】

##### 実施例3 生体外塞栓溶解試験

この例では、生体外でのブタの血栓塞栓の溶解に関する溶解剤としての組み換えヒト組織プラスミノーゲンアクチベータ(tPA)の有効性を実証する。

20

#### 【0097】

tPAは、以下の濃度でリン酸緩衝生理食塩水において希釈した: 1,000ナノグラム/ミリリットル(nmol/ml)、500nmol/ml、100nmol/ml、及び0nmol/ml。各tPA溶液の潜在的溶解能力は、塞栓を含むガラススライドにtPA溶液を加え、その後、塞栓サイズの変化を時間の関数として測定することで測定した。塞栓を形成するために、凝固したブタ全血を、5cc注射器に入れた。凝固血液は、注射器から押し出し、均一なサイズ(直径200乃至225μm)で切断し、これらの均一な凝固血液断片を「塞栓」と呼ぶ。塞栓は、顕微鏡測定のためにガラススライドに配置した。試料には標識を付け、各塞栓について、測定/記述を行った。測定は、Zeiss Microscopeと、画像取得用のZeiss LSM4ソフトウェアにより実施した。1mlの量のtPA溶液を、特徴付けした塞栓に追加し、30乃至35の試験室内で20RPの攪拌機に配置した。

30

#### 【0098】

塞栓サイズの測定値は、様々な時点で取り出した。結果を下の表1に記載する。

#### 【0099】

【表1】

幾何学的サイズの減少				
t P A濃度	試料番号	前	後	変化%
0 ng/ml	1	233.0	231.0	0.86
0 ng/ml	2	215.0	229.0	6.51
0 ng/ml	3	216.0	223.0	3.24
0 ng/ml	平均	221.3	227.7	2.86
100 ng/ml	11	222.0	216.0	-2.70
100 ng/ml	12	180.0	200.0	11.11
100 ng/ml	13	176.0	173.0	-1.70
100 ng/ml	平均	192.7	196.3	1.90
500 ng/ml	51	221.0	201.0	-9.05
500 ng/ml	52	189.0	162.0	-14.29
500 ng/ml	53	221.0	190.0	-14.03
500 ng/ml	平均	210.3	184.3	-12.36
1000 ng/ml	101	230.0	155.0	-32.61
1000 ng/ml	102	228.0	150.0	-34.21
1000 ng/ml	103	177.0	146.0	-17.51
1000 ng/ml	平均	211.7	150.3	-28.98

したがって、t P Aは、血栓サイズを大幅に低減するのに有効となった。

## 【0100】

## 実施例4 生体外流動ループによる評価

この例では、塞栓症予防デバイスを評価するための生体外流動ループの実用性を実証し、t P Aを備えるもの及びt P Aを備えないものの二種類の塞栓症予防デバイスの実施形態の評価を提供する。

10

20

30

40

50

## 【0101】

遮断流動ループは、自然の冠状動脈の環境を模倣するために開発した。装置は、四つの構成要素、即ち、循環ニット、塞栓症予防デバイス、血液／媒体、及び塞栓で構成される。流動ループは、図24に示すように構築した。循環ユニットは、血液及び媒体352を保持する加熱リザーバ350と、チューブ354と、ポンプ356と、注入ポート358、360と、収集容器362とを有する。塞栓症予防デバイス364は、チューブ354内の固定具366において保持した。システム内の流動は、図24において、四本の流れの矢印により示している。

## 【0102】

塞栓症予防デバイス364は、二つの区域を有する構造で形成した。この実験のための階層システムは、t P Aを放出することと、適切な多孔性に基づいて塞栓を捕獲することとの両方が可能な重合構造物とした。図26の事前に水和させたデバイス364の概略図を参照すると、第一の層380は、ニューヨーク州デピューのSefar America Inc.から取得した、70ミクロンの細孔直径を有するナイロンメッシュポリマーとした。層380は、塞栓を捕獲する役割を果たした。第二の層382は、ポリアクリルアミドで作成し、t P Aを充満させたスポンジ状の層とした。t P Aを層382に組み込むために、5重量%アクリルアミド溶液1.5ml（アクリルアミドの体積希釈度当たりの体積に基づく概算最終濃度2.67%）と、ヒト一本鎖t P A6μl（2.2mg/ml、ミシガン州のMolecular Sciences）と、10%過硫酸アンモニウム9μlと、TEMED6.7μlとを含む溶液を調合した。ゲル0.5mlの三つのア

リコートをガラス試験管内で作成し、室温で一時間に渡って重合させ、これにより三つのゲルを作成した。重合後、各ゲルは、濃度 $1,000\text{ ng}/\text{mL}$ で $500\text{ ng}$ の合計TPA量を有した。ゲルを試験管から取り出し、各ゲルの平坦な端部と側面とをナイロンメッシュ層で包み込み、試験管の底部からの丸い端部は、メッシュで覆わないままとした。各デバイスは、流動ループ内に配置する時、平坦な端部を下流側とし、丸い端部を上流側として、塞栓がゲル内のメッシュに捕獲されるように位置決めした。水溶液との接触に続いて、ゲルは、図27に概略的に図示したように、体積の約二倍まで拡張し、一方、ナイロンメッシュは、基本的に変化しない状態を維持したが、但し、ゲルの拡張に応じて拡張した。ゲルの拡張のため、メッシュの細孔サイズは拡大し得るが、この拡大は、直接的には測定しなかった。

10

#### 【0103】

三つの二層塞栓症予防デバイスは、tPAを組み込んで構築し、三つの二層デバイスは、tPAを含めずに上記の溶液を使用して、tPAを組み込まずに構築した。これらの試験のために、選択したデバイス364を試験固定具366によって保持した。図28を参照すると、試験固定具366は、連結リング372により共に保持される二つのリング368、370を有する。デバイス364の縁部は、デバイス364を所定の位置に固定するために、リング368、370の間で把持される

媒体の循環は、30乃至120mL/分の流動を発生可能な遠心ポンプにより実行した。チューブは、自然の動脈血管と同様の4乃至6mmの内径を有するビニルポリマーとした。実験は、37の試験室において実施した。塞栓症予防デバイスの上流にある注入ポート358は、試験用塞栓を導入するのに使用した。システムを流動する媒体は、リン酸緩衝生理食塩水とした。塞栓は、ブタの血液1mLを注射器に入れ、凝固させることで生成した（塞栓サイズの決定については上記参照）。流動ループは、較正した流量計を使用して妥当性を確認した。

20

#### 【0104】

塞栓は、緩衝生理食塩水1mLに対して塞栓15個の濃度で流動システムに導入した。試験のタイムラインは、次の通りとした。

#### 【0105】

0時間 - デバイスの導入

30

1秒 - 媒体（緩衝生理食塩水）の流動開始

10秒 - 流速を測定

15秒 - 塞栓を注入

30秒 - アリコート#1を収集（廃液、即ち、デバイスを通過した媒体）

60秒 - アリコート#2を収集

100秒 - アリコート#3を収集

200秒 - アリコート#4を収集

300秒 - アリコート#5を収集

約5分後、流動を停止させ、デバイスを取り外し、顕微鏡写真を撮影した。その後、組織学的分析のため、デバイスを固定した。収集した液体のアリコートは、塞栓について分析を行った。固定したデバイスは、瞬間凍結し、切断し、組織学的分析のためにスライド上に配置した。断面では、フィブリン及び血小板のマーカを免疫組織化学的に染色した。

40

#### 【0106】

上記のように、各設計について六つの試作品（三つはtPAあり、三つはtPAなし）を流動ループに取り込んだ。塞栓の捕獲と溶解は、三種類の方法で評価した。第一に、異なる流速で流量測定を行い、デバイスが流動を遅延させる度合いを決定した。結果については、下の表に概略を示す。

#### 【0107】

【表2】

	デバイスなし	媒体メッシュのみ	試作デバイス
30ml/分	30.3±0.6	30.0±01.0	28.7±0.6
60ml/分	60±0.0	59.3±0.6	58.3±1.5
120ml/分	119.7±0.6	117.3±2.5	114.3±2.1
(120ml/分)	#1	#2	#3
tPAなしの試料	118	116	115
tPA	117	115	112

10

第二に、PBSを回収した。全ての回収廃液を0.22μmフィルタに通し、塞栓の存在についてフィルタを光学顕微鏡で分析した。六つのデバイスのいずれについても、通過後、廃液には観察可能な塞栓は存在しなかった。これにより、流動を妨害することなく塞栓を捕獲するのにデバイスが有効であることが実証された。

【 0 1 0 8 】

第三に、塞栓症予防デバイスの一部を凍結させ、組織学的な保管のためにパラフィン包埋した。選択した試料を切斷し、免疫組織化学的に次のような準備を行った。断面を、 $1 \text{ mmol/L}$  の EDTA を含有するトリス緩衝 1% パラホルムアルデヒド  $100 \text{ mmol/L}$  において 2 分間に渡って後固定し、pH 7.2 のリン酸緩衝生理食塩水を三回取り替えて濯いだ。tPA 血栓溶解によるブタフィブリソの分解は、新基準 鎮フィブリソに特異的なマウス抗体（マウス抗ヒト、ブタと交差反応、コネチカット州グリーンウィッチの American Diagnostic, Inc.、Cat 350、希釈度 1:100、ローダミン結合、単クローニ性 IgG-1）と、CD41 血小板糖蛋白質 IIa/IIb（マウス抗ヒト、ブタと交差反応、カリフォルニア州カーピンテリアの Dako Cytomation、Cat M7057、希釈度 1:100、FITC 結合、単クローニ性 IgG-1）とを使用して検出した。上記の抗体は、5% ウシ血清アルブミン（Sigma Chemical Co.）を含有するリン酸緩衝生理食塩水において希釈し、30 分間に渡って断面に供給した。その後、断面をリン酸緩衝生理食塩水で濯いだ。全ての断面は、リン酸緩衝生理食塩水中の希釈度 1:8 の Vectashield-DAPI (4,6-ジアミジノ-2-フェニルインドール) によりカバースリップし、エピ螢光顯微鏡を使用して評価した。

20

30

【 0 1 0 9 】

染色したフィブリンを分析し、1乃至5の尺度で記録し、1は完全に原形を保った状態、5は完全に解離した状態とした（図29のサンプルを参照）。図29A及び29Bは、tPAを放出する塞栓症予防デバイスから回収されたフィブリンであり、一方、図4C及び4Dは、tPAを放出しない塞栓症予防デバイスから回収されたフィブリンと同じ倍率で図示している。図29A及び29Bにおいて確認できるように、tPAで処理したフィブリンは、分解し、構造の多くの部分が除去されており、tPAで処理していない図29C及び29Dの同等のフィブリンに比べ、相対的に大きな細孔を残している。

40

[ 0 1 1 0 ]

記録した値は、表2に記載されている。結果は、処理済みグループのデバイスに関連する塞栓の分解と、tPAと共に準備されなかったデバイスでの原形のままの塞栓とを明らかに示している。こうした結果は、デバイスから溶出するtPAが塞栓の縮小に有効であったことを示している。

[ 0 1 1 1 ]

上記の実施形態は、制限ではなく例示を意図したものである。追加的な実施形態は、請求項の範囲内にある。好適な実施形態を参照して本発明を説明したが、当業者は、本発明の趣旨及び範囲から離れることなく、形態及び詳細に変更を加え得ることを理解するであろう。

50

## 【0112】

引用文献(全てについて、その全体と言及した具体的開示とを参照により組み込むものとする)

- 1 . Barbut D, Yao F, Lo W, Dilberman R, Hager DN, Trifiletti RR, Gold JP、大動脈塞栓のサイズの決定及び塞栓充填冠状動脈バイパスグラフト、Ann. Throac. Surg. 1997; 63:1262-7.
- 2 . Barbut D, Caplan LR、心臓手術の脳合併症、Curr. Probl. Cardiol. 1997 Sep;22(9):449-80.
- 3 . Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, Kanchuger MS, Roach GW, Newman MF, Mangano CM, Marschall KE, Ley C, Boisvert DM, Ozanne GM, Herskowitz A, Graham SH, Mangano DT、心臓手術後の脳損傷：異常な危険性のあるグループの特定、周術期虚血研究グループの多施設共同研究(McSPI)及び虚血研究教育財団(IREF)研究員、Stroke 1999. Mar;30(3):514-22.
- 4 . Schoen FJ、介入及び外科的心臓血管病理学、13ページ。W.B.Saunders Company, Philadelphia, PA1989.
- 5 . Llinas R, Barbut D, Caplan LR、心臓手術の神経学的合併症、Prog. Cardiovasc. Dis. 2000 Sep-Oct;43(2):101-12.
- 6 . Barbut D, Lo YW, Gold JP, Trifiletti RR, Yao FS, Hager DN, Hinton RB, Isorn OW、冠状動脈バイパスグラフト中の塞栓形成が転帰及び入院の長さに与える影響、Ann. Thorac. Surg. 1997 Apr;63(4):998-1002.
- 7 . Bick RL、遺伝的及び後天的血栓形成傾向、Preface. Semin. Thromb. Hemost. 1999;25:251-253.
- 8 . Fasseas P, Orford JL, Denktas AE, Berger PB、経皮的冠状動脈及び頸動脈介入中の末梢予防デバイス、Curr. Control Trials Cardiovasc. Med. 2001;2(6):286-291.
- 9 . Mohammad SF、デバイスに関連する血栓による感染リスクの増加、American Society of Artificial Internal Organs J. 2000 Nov-Dec;46(6):S63-8.
- 10 . Allcock HR, Lampe FW、現在のポリマー化学、第二版八ページ、Prentice Hall, Engle Cliffs, New Jersey, USA 1990.
- 11 . Chapiro A、ポリマー系の放射線化学、Interscience, New York, 1962.
- 12 . Bos GW, Poot AA, Beugeling T, Van Aken WG, Feijen J、小口径血管グラフトプロテーゼ：現在の状況、Arch. Physiol. Biochem. 1998 Apr;106(2):100-15.
- 13 . Chu C, Vonfaunldofer JA, Greisler HP、創縫合生体材料及びデバイス、CRC Press New York 1996.
- 14 . Karadag E, Saraydin D, Caldiran Y, Guven O、農業用担体としての共重合アクリルアミド／クロトン酸ヒドロゲルの膨張の研究、Polymers for Advanced Technologies 2000 Feb;11(2):59-68.
- 15 . Kim SW, Bae YH, Okano T、ヒドロゲル：膨張、薬物充填、及び放出、Pharm. Res. 1992 Mar;9(3):283-90.
- 16 . Gehrke SH, Andrews GP, Cussler EL、ゲル抽出の化学的側面、Chemical Engineering Science 1986; 41:2153-2160.
- 17 . Trimnell D, Fanta CF、ポリアクリルアミド及び澱粉から調合した製剤、J. Polym. Mater. 1994; 11:271-277.
- 18 . FDA文書番号02D-074、義歯洗浄剤、接着剤、緩衝材、及び修復材料：
- 5 . ポリアクリルアミドポリマー義歯接着剤(21-C.F.R.872.3480)
- 19 . Reichensperner H, Navia JA, Berry G, Robbins RC, Barbut D, Gold JP, Reic hart B、心臓手術中の大動脈内フィルタデバイスによる粒子塞栓の捕獲、J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000 Feb;119(2):233-41.
- 20 . Harringer W、大動脈クロスクランプを使用する心臓手技中の粒子塞栓の捕獲、Ann. Thorac. Surg. 2000 Feb;119(2):701119-23.
- 21 . Vestraete M、理想的な血栓溶解剤の研究、J. Am. Coll. Cardiol. 1987 Nov;10:50

(5 Suppl B):4B-10B.

22. Loscalzo J, Braunwald E、組織プラスミノーゲンアクチベータ、New England J. Med. 1988 Oct 6;319(14):925-31.

23. Vestraete M, Collen D、血栓溶解薬の薬理学、J. Am. College Cardiol. 1986 Dec;8(6 suppl B):33B-40B.

24. Hoyle CE, Clark D、ポリマー、38, 5698(1997).

25. Kaetsu I、生物医学的用途で生成する放射線合成、Radiat. Physics. Chem. 46(4-6)1995.

26. Tanaka T、ゲル及び单重合体における相転移、Polymer 1979 20:1404-1412.

27. Patras G, Qiao GG, Solomon DH、改良された分離特性を備えた新規の架橋均質  
ポリアクリルアミドゲル：架橋剤機能の調査、Electrophoresis 2001, 22, 4303-4310. 10

28. Mandeville, III, et al., 抗感染生薬としてのイオンポリマー、米国特許第6  
, 395, 777号、2002年5月28日

29. Pharm. Res. 1989, Volume 3, page 368. (20も参照せよ)

30. Vrachliotis TG, Rabkin DJ, Berbaum K, Lang EV、総腸骨静脈閉塞がグリーン  
フィールドのフィルタの捕獲有効性に与える影響：生体外での研究、Acad. Radiol. 2001  
Jun;8(6):494-500.

31. Wu JH and Diamond SL、組織プラスミノーゲンアクチベータ(tPA)はフィブ  
リンのプラスミン分解を阻害する。tPA仲介フィブリン溶解を減速するが、アルファ2  
-アンチプラスミン又は内因性プラスミノーゲンの漏出を必要としないメカニズム。Jour  
nal Clinical Investigation 1995;95(6):2483-2490. 20

32. Hrach CJ, Johnson MW, Hassan AS, Lei B, Sieving PA, and Elner VM、ネコの  
眼における市販の硝子体組織プラスミノーゲンアクチベータ溶液の網膜毒性、Archive Op  
thalmology 2000 May;118(5):659-63.

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0113】

【図1】配置装置からのデバイスの配置を示す左図と、配置後のデバイスを示す右図とによる、患者の管部内にある塞栓症予防デバイスの概略側面図

【図2】配置装置からのデバイスの配置を示す左図と、配置後のデバイスを示す右図とによる、患者の管部内にある塞栓症予防デバイスの代替実施形態の概略透視図 30

【図3】配置装置からのデバイスの配置を示す左図と、配置後のデバイスを示す右図とによる、患者の管部内にある塞栓症予防デバイスの別の代替実施形態の概略透視図

【図4】配置装置からのデバイスの配置を示す左図と、配置後のデバイスを示す右図とによる、患者の管部内にある塞栓症予防デバイスの別の代替実施形態の概略側面図

【図5A】配置後の患者の管部内にある塞栓症予防デバイスの代替実施形態の概略側面図

【図5B】図5Aの線B-Bに沿って見た図5Aのデバイスの端面図

【図6A】配置装置からのデバイスの配置を示す左図と、配置後のデバイスを示す右図とによる、患者の管部内にある塞栓症予防デバイスの代替実施形態の概略側面図

【図6B】図6Aの線B-Bに沿って見た図6Aのデバイスの端面図

【図7A】配置装置からのデバイスの配置を示す左図と、配置後のデバイスを示す右図とによる、患者の管部内にある塞栓症予防デバイスの代替実施形態の概略側面図 40

【図7B】図7Aの線B-Bに沿って見た図7Aのデバイスの端面図

【図8A】配置装置からのデバイスの配置を示す左図と、配置後のデバイスを示す右図とによる、患者の管部内にある塞栓症予防デバイスの代替実施形態の概略透視図

【図8B】図8Aの線B-Bに沿って見た図8Aのデバイスの端面図

【図9】配置装置からのデバイスの配置を示す左図と、配置後のデバイスを示す右図とによる、患者の管部内にある、除去を容易にするテザー付きの塞栓症予防デバイスの代替実施形態の概略側面図

【図10】図9のデバイスを除去するためのテザー使用を示す概略側面図

【図11】異なる特性を有する二つの部分を備える塞栓症予防デバイスの概略側面図 50

【図12】大動脈及び対応する分岐血管内で可能な塞栓症予防デバイスの位置決めを示す概略図

【図13】クロスクランプバイパス中の大動脈カニューレに関連する塞栓症予防デバイスの概略図

【図14】クロスクランプ除去後の図13の塞栓症予防デバイスの概略図

【図15】冠状動脈内に配置される塞栓症予防デバイスの概略図

【図16】肺動脈内の塞栓症予防デバイスの概略図

【図17】患者の脚部及び腕部の血管内に位置決めされた塞栓症予防デバイスの概略図

【図18A】ブラーク堆積物の下流にある二構成要素型塞栓症予防デバイスの概略側面図

【図18B】ブラーク堆積物におけるステント配置後の図18のデバイスの概略図

10

【図18C】図18の塞栓症予防デバイスの一構成要素の除去を示す概略図

【図19】位置A、B、及びCの一つ以上に生物活性物質を送給するガイドワイヤに関連する塞栓症予防デバイスの側面図

【図20】塞栓症予防デバイスの除去を容易にする把持デバイスの側面図

【図21】P E T 繊維の顕微鏡写真を示す図

【図22】ポリアクリルアミドヒドロゲルにグラフトされたP E T 繊維の顕微鏡写真を示す図

【図23】t P A E L I S A の標準曲線のプロットを示す図

【図24】放出動態に関する情報を提供する、時間の関数としたヒドロゲルからのt P Aの溶出のプロットを示す図

20

【図25】生体外流動ループを示す図

【図26】二つの材料を備えた複合塞栓症予防デバイスの拡張前の概略側面図

【図27】図26の塞栓症予防デバイスの拡張後の概略側面図

【図28】図25の流動ループ内で塞栓症予防デバイスを支持するマウントの実施形態の側面図

【図29A】t P A を放出した塞栓症予防デバイスから回収したフィブリン塞栓の倍率200倍の顕微鏡写真を示す図

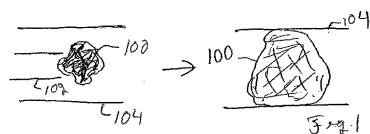
【図29B】図29Aのフィブリン塞栓の倍率400倍の顕微鏡写真を示す図

【図29C】t P A を放出しなかった塞栓症予防デバイスから回収したフィブリン塞栓の倍率200倍の顕微鏡写真を示す図

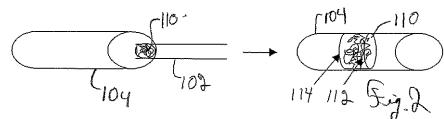
30

【図29C】図29Cのフィブリン塞栓の倍率400倍の顕微鏡写真を示す図

【 図 1 】

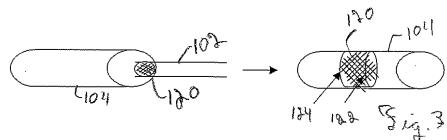


【図2】

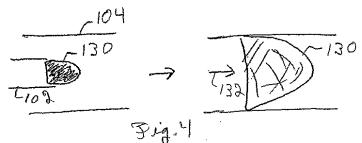


A hand-drawn technical diagram of a cylindrical part. At the top, a horizontal line contains the label "104" above "Fig. 6A". Below this line, a vertical line extends downwards, ending in a small rectangular cutout labeled "104" and "154" below it. To the right of this cutout is a vertical arrow pointing right. To the right of the arrow, there is a stepped cylindrical feature. The top step is labeled "154" and "156" below it. The middle step is labeled "158". The bottom-most circular feature is labeled "156" and "157" below it. A large circle at the bottom is labeled "154" and "158" below it. To the right of this circle is another label "Fig. 6B" above "157".

【 四 3 】

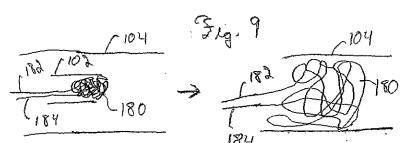


( 4 )

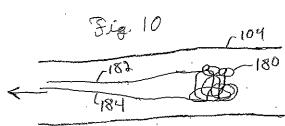


【 四 1 1 】

〔圖9〕



〔 図 10 〕



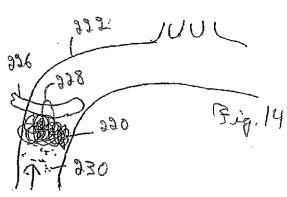
【 1 3 】

The diagram illustrates a cross-section of a tooth. Key features labeled include:

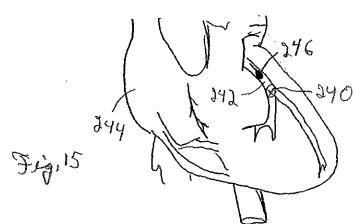
- 226**: A label pointing to the pulp cavity.
- 228**: A label pointing to the dentin layer.
- 230**: A label pointing to the pulp chamber.
- 232**: A label pointing to the cervical margin of the crown.
- 234**: A label pointing to the root canal.

【图 1-3】

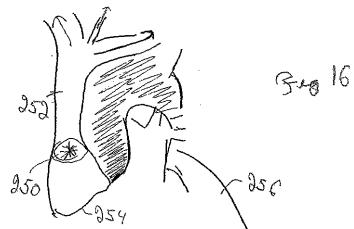
【図14】



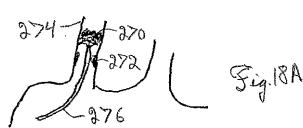
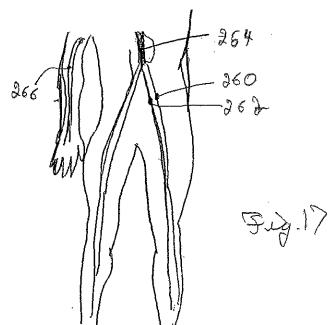
【図15】



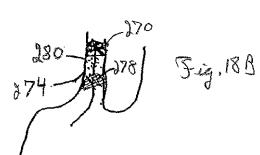
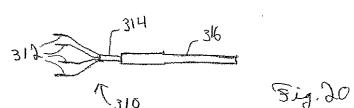
【図16】



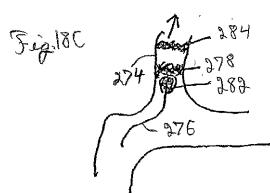
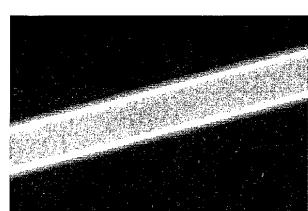
【図17】



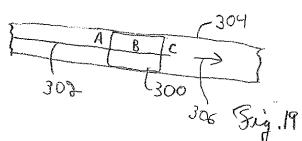
【図20】



【図21】



【図19】



【図22】

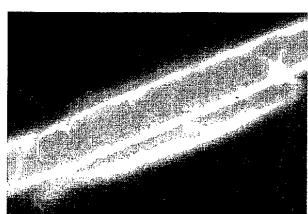
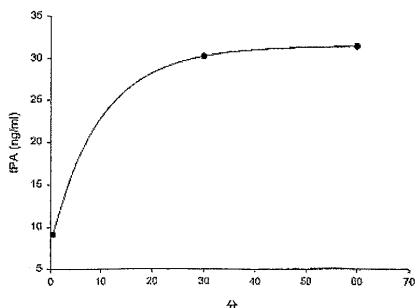
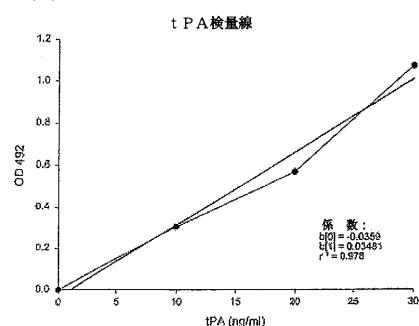


Fig. 22.

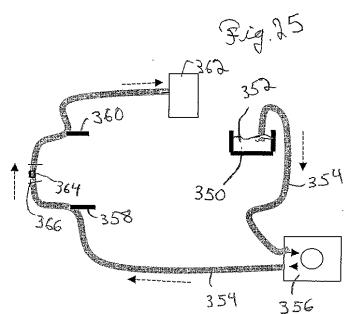
【図24】



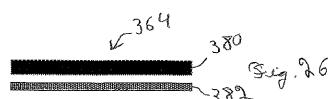
【図23】



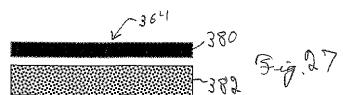
【図25】



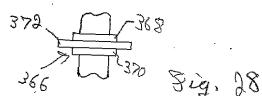
【図26】



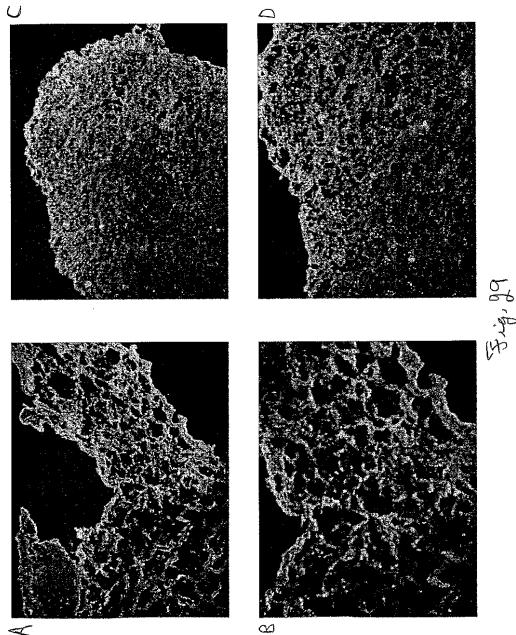
【図27】



【図28】



【図29】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/24459
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(7) : A61B 17/00 US CL : 606/200 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 606/200,195,198,159; 604/22,60		
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)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,306,163 B1 (Fitz) 23 October 2001 (See entire document).	1,4-5,10,14,18- 27,31,34,46,52
---		-----
Y		29-30,35-40,42-51 and 53-55
Y	US 5,914,125 A (Andrews et al.) 22 June 1999, see entire document.	2-3,6-7,8-9,15-17 and 32-33
X	US 6,066,149 A (Samson et al.) 23 May 2000, see entire document.	1-40, 41, 46 and 52
---		-----
Y		42-45,47-51 and 53-55
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 22 December 2003 (22.12.2003)		Date of mailing of the international search report <b>09 APR 2004</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Ann: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer  Vickie Nguyen Telephone No. (703) 305-4898

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM ,ZW

(72)発明者 オーグル、マシュー、エフ.

アメリカ合衆国 ミネソタ州 55960, オロノコ, シーダー リッジ レイン 1017

F ターム(参考) 4C060 MM18 MM25

4C167 AA46 AA50 AA53 AA54 BB05 BB06 BB13 CC08 CC19 EE03  
EE07 GG02 GG05 GG06 GG08 GG16 GG32 GG43 GG46