



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 29 569 T2** 2005.06.23

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 923 399 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 29 569.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/07047**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 922 497.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/004312**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.04.1997**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **05.02.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.06.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **16.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.06.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61M 25/00**
A61K 31/74

(30) Unionspriorität:

688050	29.07.1996	US
730701	11.10.1996	US

(73) Patentinhaber:

Micro Therapeutics, Inc., San Clemente, Calif., US

(74) Vertreter:

Betten & Resch, 80333 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**JONES, L., Michael, Capistrano Beach, US;
GREFF, J., Richard, St. Pete Beach, US**

(54) Bezeichnung: **KIT AUS DREI GLASFLÄSCHEN ZUR VASKULÄREN EMBOLISIERUNG UNTER VERWENDUNG
EINES DIMETHYLSULFOXYD ENTHALTENDEN MITTELS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

Gebiet der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft Gruppen aus Teilen, die nützlich sind bei neuartigen Verfahren zur Katheterzufuhr von embolisierenden Zusammensetzungen zu einer Vaskularstelle, die besonders zur Behandlung von Vaskulärläsionen geeignet sind. Insbesondere umfassen die hier beschriebenen Verfahren die Vaskularzufuhr einer embolisierenden Zusammensetzung, die ein biokompatibles wasserunlösliches Polymer sowie ein embolisches Lösungsmittel wie z. B. Dimethylsulfoxid enthält.

[0002] Die hier beschriebenen Verfahren lösen auf diesem Gebiet erkannte Probleme einschließlich Vasospasmen in Zusammenhang mit der Vaskularzufuhr von Zusammensetzungen, die ein embolisches Lösungsmittel wie z. B. Dimethylsulfoxid enthalten.

Bezugnahmen

[0003] Die folgenden Veröffentlichungen werden in dieser Anmeldung als hochgestellte Indizes zitiert:

- 1 Mandai, et al., "Direct Thrombosis of Aneurysms with Cellulose Acetate Polymer", J. Neurosurg., 77: 497–500 (1992)
- 2 Kinugasa, et al., "Direct Thrombosis of Aneurysms with Cellulose Acetate Polymer", J. Neurosurg., 77: 501–507 (1992)
- 3 Casarett and Doull's Toxicology, Amdur et al., Editors, Pergamon Press, New York, pp. 661–664 (1975)
- 4 Greff et al., US-Patentanmeldung Nr. 08/507,863 "Novel Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels", angemeldet am 27. Juli 1995
- 5 Greff, et al., US-Patentanmeldung Nr. 08/508,248 "Cellulose Diacetate Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels", angemeldet am 27. Juli 1995
- 6 Kinugasa, et al., "Early Treatment of Subarachnoid Hemorrhage After Preventing Rerupture of an Aneurysm", J. Neurosurg., 83: 34–41 (1995)
- 7 Kinugasa, et al., "Prophylactic Thrombosis to Prevent New Bleeding and to Delay Aneurysm Surgery", Neurosurg., 36: 661 (1995)
- 8 Taki, et al., "Selection and Combination of Various Endovascular Techniques in the Treatment of Giant Aneurysms", J. Neurosurg., 77: 37–42 (1992)
- 9 Evans, et al., US-Patentanmeldung Nr. 08/655,822 "Novel Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels", angemeldet am 31. Mai 1996.
- 10 Sampei, et al., Interventional Neuroradiology "Histological Changes in Brain Tissue and Vasculature after Intracarotid Infusion of Organic Solvents in Rats", 38: 291 (1996)
- 11 Laurent et al., Abstract No. 299 für "Injectable Gel-Giving Solutions for Embolization. Hydrodynamic and Animal Studies" Meeting of Interventional Radiology (1996).
- 12 Chaloupka, Amer. Jour. Neur. Rad., 15: 1107 (1994)
- 13 Japanische Patentanmeldung Nr. 6-107549 "Liquid obturation Material for Aneurysm", angemeldet am 30. September 1992.

Stand der Technik

[0004] Die Embolisierung von Blutgefäßen wird zu verschiedenen Zwecken durchgeführt, einschließlich der Behandlung von Tumoren, der Behandlung von Läsionen wie z. B. Aneurysmen, arteriovenösen Fehlbildungen (AVM), arteriovenösen Fisteln (AVF), unkontrollierten Blutungen und dergleichen.

[0005] Die Embolisierung von Blutgefäßen wird vorzugsweise durch Kathetertechniken durchgeführt, die die selektive Platzierung des Katheters an der zu embolisierenden Vaskularstelle ermöglichen. In dieser Hinsicht ermöglichen jüngste Fortschritte in der Kathetertechnologie ebenso wie in der Angiographie nun einen endovaskulären Eingriff, einschließlich der Behandlung von ansonsten nicht operierbaren Läsionen. Insbesondere die Entwicklung von Mikrokathetern und Führungsdrähten, die in der Lage sind, Zugang zu Blutgefäßen zu bieten, deren Durchmesser nur 1 mm klein ist, erlaubt die endovaskuläre Behandlung vieler Läsionen.

[0006] Die Katheterembolisierung verwendet embolische Zusammensetzungen, die vorzugsweise ein embolisches Lösungsmittel wie z. B. Ethanol, Dimethylsulfoxid (DMSO) oder wässrige Lösungen von Ethanol oder DMSO und ein biokompatibles wasserunlösliches Polymer umfassen. In einer besonders bevorzugten Ausführ-

rungsform umfasst die embolische Zusammensetzung ferner ein Kontrastmittel und insbesondere ein wasserunlösliches Kontrastmittel. Das Kontrastmittel wird verwendet, damit der Arzt die Zufuhr der embolischen Zusammensetzung zur Vaskularstelle durch herkömmliche Techniken wie z. B. Fluoroskopie oder Röntgenstrahlen^{1-8,13} beobachten kann.

[0007] Bei embolischen Verfahren wird das embolische Lösungsmittel so ausgewählt, dass es in Blut oder einer anderen Körperflüssigkeit mischbar oder löslich ist, und das wasserunlösliche biokompatible Polymer während der Zufuhr löst. Das biokompatible Polymer ist so ausgewählt, dass es in dem embolischen Lösungsmittel löslich ist, jedoch in Blut oder einer anderen Körperflüssigkeit unlöslich ist. Das Kontrastmittel ist in Suspension in der Zusammensetzung und ist, wie oben, so ausgewählt, dass es dem Arzt eine fluoroskopische Betrachtung der Katheterzufuhr dieser Zusammensetzung ermöglicht.

[0008] Bei Kontakt mit dem Blut oder anderer Körperflüssigkeit verteilt sich das embolische Lösungsmittel aus der embolischen Zusammensetzung, wodurch das biokompatible Polymer bei Anwesenheit des wasserunlöslichen Kontrastmittels ausfällt und das Blutgefäß embolisiert.

[0009] In der Praxis wurden jedoch Komplikationen bei diesem Verfahren berichtet, wenn bekannte Embolisierungsverfahren mittels einer Katheterzufuhr der embolisierenden Zusammensetzung an die Vaskularstelle eingesetzt wurden. Beispielsweise berichten Sampei et al.¹⁰, Laurent et al.¹¹ und Chaloupka¹², dass eine intraarterielle Infusion von embolisierenden Zusammensetzungen, die auch nur ein kleines DMSO-Volumen enthalten, eine lokale Toxizität am Blutgefäß verursacht.

[0010] Insbesondere Chaloupka berichtete über Vasospasmen, Hämorrhagie und letztlich Tod bei den Versuchstieren, denen DMSO injiziert wurde, und folgerte daraus, dass DMSO angiotoxisch ist. Sampei et al.¹⁰ berichten über schwere Vasospasmen aufgrund der intraarteriellen Infusion von DMSO, was oft zu Hirnschlag führt, und bei größeren Volumenmengen Angionekrose kleiner Gehirnarterien, was zu Subarachnoidalblutung führt. Sampei et al.¹⁰ berichten ferner, dass die intraarterielle Infusion von wasserfreiem DMSO oder konzentriertem Ethanol (z. B. 70% Ethanol) schwere histopathologische Veränderungen auslösen und möglicherweise Thrombose von Blutgefäßen distal der Injektion beschleunigen kann. Basierend auf Obigem folgern Sampei et al.¹⁰, dass die embolische Zusammensetzung eine niedrige Ethanolkonzentration enthalten sollte.

[0011] Trotz des oben Gesagten wird die Verwendung eines embolischen Lösungsmittels wie z. B. DMSO oder konzentriertem Ethanol in der embolischen Zusammensetzung aus praktischen Gründen bevorzugt, einschließlich der Tatsache, dass hohe Konzentrationen einer wasserunlöslichen Polymerzusammensetzung in DMSO oder konzentriertem Ethanol leichter herzustellen sind als in verdünntem Ethanol. Im Hinblick auf das oben Gesagte besteht weiterhin die Notwendigkeit, Verfahren zu entwickeln, die die Katheterzufuhr einer embolischen Zusammensetzung an die Vaskularstellen erlaubt, die DMSO oder konzentriertes Ethanol enthält.

Zusammenfassung der Erfindung

[0012] Diese Erfindung betrifft die neuartige und unerwartete Entdeckung, dass das Verfahren der Katheterzufuhr der DMSO oder konzentriertes Ethanol enthaltenden embolisierenden Zusammensetzung kritisch ist für die Embolisierung der Vaskularstelle bei gleichzeitiger Verhinderung von Vasospasmen und anderen ungünstigen Reaktionen. Insbesondere ist diese Erfindung teilweise auf die Entdeckung gestützt, dass Säugetier-Vasospasmen aufgrund einer intravaskularen Zufuhr des embolischen Lösungsmittels abhängig sind von der Konzentration an der in vivo Injektionsstelle, und dass solche Vasospasmen verhindert werden können durch Steuerung der Injektionsrate des embolischen Lösungsmittels derart, dass seine in vivo Konzentration die zum Auslösen von Vasospasmen benötigte nicht überschreitet.

[0013] Entsprechend betrifft die Erfindung in einem ihrer Aspekte eine Gruppe aus Teilen, die nützlich ist bei einem Verfahren zur intravaskularen Zufuhr einer embolischen Zusammensetzung zu einem Säugetier bei gleichzeitiger Verhinderung von Vasospasmen im Säugetier, welches Verfahren umfasst:

- (a) Auswählen einer embolischen Zusammensetzung, die ein biokompatibles wasserunlösliches Polymer und ein embolisches Lösungsmittel enthält; und
- (b) intravaskuläres Injizieren der in (a) oben ausgewählten Zusammensetzung in das Säugetier bei einer derartigen Flussrate, dass die Konzentration des embolischen Lösungsmittels in einem gegebenen Blutvolumen bei einem Niveau gehalten wird, das unzureichend ist zum Auslösen von Vasospasmen.

[0014] Erfindungsgemäß enthält die embolische Zusammensetzung ferner ein Kontrastmittel und vorzugsweise ein wasserunlösliches Kontrastmittel.

[0015] In einem weiteren Aspekt dieser Erfindung kann die Gruppe aus Teilen verwendet werden für ein spezielles Verfahren zum Sicherstellen einer gesteuerten Zufuhr einer embolischen Zusammensetzung zu einer ausgewählten intravaskulären Injektionsstelle eines Säugetiers. Dieser Aspekt ist insbesondere gerichtet auf ein Verfahren zur Katheterzufuhr einer embolischen Zusammensetzung, die ein biokompatibles Polymer, ein wasserunlösliches biokompatibles Kontrastmittel und ein embolisches Lösungsmittel enthält, zu einer intravaskulären Injektionsstelle eines Säugetiers, welches Verfahren umfasst:

- (a) Auswählen eines Mikrokatheters, der eine Luernabe und eine Zufuhreinrichtung umfasst;
- (b) Einsetzen der Zufuhreinrichtung des in (a) oben ausgewählten Mikrokatheters in eine zu embolisierende Vaskularstelle eines Säugetiers und Bestätigung der Platzierung in vivo mit einem wasserlöslichen Kontrastmittel;
- (c) Anschließen einer Spritze an die Mikrokatheter-Luernabe und Spülen verbliebenen wasserlöslichen Kontrastmittels aus der Mikrokatheternabe und der Zufuhreinrichtung mit einer wasserenthaltenden Lösung (beispielsweise Salzlösung);
- (d) Hinzugeben von wenigstens 0,50 cc des embolischen Lösungsmittels zu einer zweiten Spritze;
- (e) Befestigen der in (d) oben bereiteten zweiten Spritze an der Mikrokatheter-Luernabe und anschließendes Injizieren von nicht mehr als ungefähr 0,3 cc des embolischen Lösungsmittels in die Vaskularstelle zum Ausspülen des wässrigen Kontrastmittels;
- (f) Entfernen der zweiten Spritze von der Luernabe und dann Überbefüllen/Waschen der Luernabe des Mikrokatheters mit dem Gleichgewicht des embolischen Lösungsmittels;
- (g) Anschließen einer embolischen Zusammensetzung enthaltenden Spritze an die Mikrokatheternabe bei gleichzeitigem Sicherstellen, dass während des Anschließens keine Luft in die Nabe eintritt, wobei die embolische Zusammensetzung ein embolisches Lösungsmittel enthält, ein im Lösungsmittel gelöstes biokompatibles Polymer sowie ein darin dispergiertes wasserunlösliches biokompatibles Kontrastmittel;
- (h) Erzeugen einer scharfen Grenzfläche zwischen dem embolischen Lösungsmittel und der embolischen Zusammensetzung;
- (i) Injizieren einer ausreichenden Menge der embolischen Zusammensetzung zum Verdrängen des DMSO im Mikrokatheter während einer Zeitdauer von etwa 1 Minute; und
- (j) Injizieren der embolischen Zusammensetzung in die Vaskularstelle.

[0016] Vorzugsweise enthält bei den hier beschriebenen Verfahren die embolisierende Zusammensetzung von ungefähr 2,5 bis 8,0 Gewichtsprozent eines biokompatiblen Polymers, von ungefähr 10 bis ungefähr 40 Gewichtsprozent eines wasserunlöslichen biokompatiblen Kontrastmittels mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von ungefähr 10 µm oder weniger, und von ungefähr 52 bis 87,5 Gewichtsprozent eines embolischen Lösungsmittels, ausgewählt aus Dimethylsulfoxid oder Ethanol, wobei die Gewichtsprozent des Polymers, des Kontrastmittels und der embolischen Zusammensetzung auf dem Gesamtgewicht der vollständigen Zusammensetzung basieren.

[0017] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist das wasserunlösliche biokompatible Kontrastmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bariumsulfat, Tantalpulver und Tantaloxid.

[0018] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist das embolische Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO).

[0019] Vorzugsweise wird die Injektionsrate des embolischen Lösungsmittels bei einer Rate von nicht mehr als ungefähr 0,8 Volumenprozent DMSO/cc von Blut/Minute gehalten, und vorzugsweise nicht mehr als 0,6 Volumenprozent DMSO/cc von Blut/Minute. Bei dieser Rate übersteigt die in vivo Konzentration von DMSO nicht die zum Auslösen von Vasospasmen benötigte Rate.

[0020] In einem ihrer Aspekte betrifft diese Erfindung eine Gruppe aus Teilen, umfassend

- (a) ein erstes Fläschchen, enthaltend eine Polymer-Zusammensetzung, umfassend ein biokompatibles Polymer, ein Kontrastmittel und ein embolisches Lösungsmittel, welches das Polymer löst, derart, dass wenn das Lösungsmittel Wasser enthält, die verwendete Wassermenge hinreichend klein ist, dass das gelöste Polymer bei Kontakt mit Blut ausfällt;
- (b) ein zweites Fläschchen, enthaltend ein embolisches Lösungsmittel, welches frei von jeglichem biokompatiblen Polymer und Kontrastmittel ist; und
- (c) ein drittes Fläschchen, das Salzlösung enthält.

[0021] In einem weiteren Aspekt betrifft diese Erfindung eine Gruppe aus Teilen, umfassend:

- (a) ein erstes Fläschchen, enthaltend eine Polymer-Zusammensetzung umfassend ein biokompatibles Polymer, ein biokompatibles wasserunlösliches Kontrastmittel, und Dimethylsulfoxid;

- (b) ein zweites Fläschchen, enthaltend Dimethylsulfoxid, welches von einem biokompatiblen Polymer und wasserunlöslichem Kontrastmittel frei ist;
- (c) ein drittes Fläschchen, das Salzlösung enthält; und
- (d) einen Katheter.

[0022] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst die Gruppe ferner einen Mikrobalkenkatheter zur Schwächung des Blutstroms.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

[0023] [Fig. 1](#) zeigt eine Vertikalquerschnittsansicht eines bevorzugten Mikrokatheter-Luerkopfs und einer bevorzugten Spritze zur Verwendung in der beanspruchten Erfindung.

[0024] [Fig. 2](#) zeigt einen Vertikalquerschnitt der Toträume, die durch einen herkömmlichen Injektionsanschluss für eine Spritze beim Zusammensetzen in Kombination mit dem Mikrokatheter gebildet werden.

[0025] [Fig. 3](#) zeigt eine Vertikalquerschnittsansicht der Luernabe aus [Fig. 1](#) ohne die angeschlossene Spritze.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0026] Diese Erfindung betrifft Gruppen aus Teilen, die nützlich sind bei neuen Verfahren zum Embolisieren von Blutgefäßen mit einer embolischen Zusammensetzung, die besonders geeignet sind für die Behandlung von Vaskulärläsionen mittels Katheterzufuhr der Zusammensetzung bei gleichzeitiger Verhinderung von Vasospasmen, die aus der intravaskulären Injektion des embolischen Lösungsmittels resultieren.

[0027] Vor der weiteren detaillierten Diskussion der Erfindung werden jedoch zunächst die folgenden Begriffe definiert:

[0028] Der Begriff "Embolisieren" bezeichnet ein Verfahren, bei dem ein Material in ein Blutgefäß injiziert wird, welches beispielsweise im Fall von Aneurysmen den Aneurysmensack füllt oder verstopft und/oder eine Klumpenbildung fördert, so dass der Blutstrom in das Aneurysma aufhört, und im Fall von AVM's und AVF's einen Pfropf oder Klumpen zum Steuern/Umleiten des Blutstroms bildet, um eine saubere Gewebepfusion zu ermöglichen. Die Embolisierung des Blutgefäßes ist daher wichtig beim Verhindern/Steuern einer Blutung aufgrund von Läsionen (beispielsweise Organblutung, Gastrointestinalblutung, Vaskularblutung ebenso wie eine Blutung in Zusammenhang mit einem Aneurysma). Ausserdem kann die Embolisierung verwendet werden, um krankes Gewebe (z. B. Tumoren etc.) durch Unterbrechen ihrer Blutzufuhr zu entfernen.

[0029] Der Begriff "biokompatibles Polymer" bezeichnet Polymere, die in den verwendeten Mengen nicht toxisch, chemisch inert und im Wesentlichen nicht immunogen sind, wenn sie intern im Patienten eingesetzt werden, und die in Blut und anderen wässrigen Lösungen im Wesentlichen unlöslich sind, jedoch in der embolischen Zusammensetzung in dem Maße löslich sind, wie es zum Embolisieren einer Vaskularstelle erforderlich ist. Geeignete biokompatible Polymere umfassen beispielsweise Zelluloseacetate^{2,6-7} (einschließlich Zellulosediacetat⁵), Ethylenvinylalkoholkopolymere^{4,8}, Hydrogele (beispielsweise Acryle), Polyacrylonitril, Polyvinylacetat, Zelluloseacetatbutyrat, Nitrozellulose, Kopolymere von Urethan/Karbonat, Kopolymere von Styrol/Maleinsäure, sowie Mischungen daraus⁹. Vorzugsweise ist das biokompatible Polymer bei Verwendung in situ auch nicht entzündend.

[0030] Das genaue biokompatible Polymer, das eingesetzt wird, ist nicht kritisch, und wird ausgewählt im Bezug zur Viskosität der resultierenden Polymerlösung, der Löslichkeit des biokompatiblen Polymers im embolischen Lösungsmittel und dergleichen. Solche Faktoren liegen auf dem Gebiet des Stands der Technik.

[0031] Bevorzugte biokompatible Polymere enthalten Zellulosediacetate und Ethylenvinylalkoholkopolymer. Zellulosediacetatpolymere sind entweder kommerziell erhältlich, oder können durch bekannte Verfahren hergestellt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das durchschnittliche Anzahlmolekulargewicht, bestimmt durch Gelpermeationschromatographie, der Zellulosediacetatzusammensetzung von ungefähr 25 000 bis ungefähr 100 000, bevorzugter von ungefähr 50 000 bis ungefähr 75 000 und noch bevorzugter von ungefähr 58 000 bis 64 000. Das durchschnittliche Gewichtsmolekulargewicht der Zellulosediacetatzusammensetzung, bestimmt durch Gelpermeationschromatographie, ist vorzugsweise von ungefähr 50 000 bis 200 000 und noch bevorzugter von ungefähr 100 000 bis ungefähr 180 000. Wie dem Fachmann klar ist, werden dann,

wenn alle anderen Faktoren gleich sind, Zellulosediacetatpolymere mit einem niedrigeren Molekulargewicht der Zusammensetzung eine geringere Viskosität verleihen als Polymere mit höherem Molekulargewicht. Dem entsprechend kann die Einstellung der Viskosität der Zusammensetzung leicht erreicht werden durch reines Einstellen des Molekulargewichts der Polymerzusammensetzung.

[0032] Ethylenvinylalkoholkopolymere enthalten Reste sowohl von Ethylen als auch von Vinylalkoholmonomeren. Geringe Mengen (beispielsweise weniger als 5 Mol Prozent) zusätzlicher Monomere können in der Polymerstruktur enthalten sein oder darauf aufgepfropft, vorausgesetzt, dass solche zusätzlichen Monomere die Embolisierungseigenschaften der Zusammensetzung nicht verändern. Solche zusätzlichen Monomere umfassen rein beispielhaft Maleinsäureanhydrid, Styrol, Propylen, Acrylsäure, Vinylacetat und dergleichen.

[0033] Ethylenvinylalkoholkopolymere sind entweder kommerziell erhältlich, oder können durch bekannte Verfahren hergestellt werden. Vorzugsweise ist die Ethylenvinylalkoholkopolymerzusammensetzung derart ausgewählt, dass eine Lösung von 6 Gewichtsprozent des Ethylenvinylalkoholkopolymers, 35 Gewichtsprozent eines Tantalkontrastmittels in DMSO eine Viskosität kleiner oder gleich 60 Centipoise bei 20°C hat. Wie dem Fachmann klar ist, werden dann, wenn alle anderen Faktoren gleich sind, Kopolymere mit einem geringeren Molekulargewicht der Zusammensetzung eine geringere Viskosität verleihen als Kopolymere mit höherem Molekulargewicht. Entsprechend kann die Einstellung der Viskosität der Zusammensetzung, wie sie für die Katheterzufuhr benötigt wird, leicht erreicht werden durch reines Einstellen des Molekulargewichts der Kopolymerzusammensetzung.

[0034] Wie ebenfalls klar ist, beeinflusst das Verhältnis von Ethylen zu Vinylalkohol im Kopolymer die gesamte Hydrophobizität/Hydrophilizität der Zusammensetzung, welche wiederum die relative Wasserlöslichkeit/-unlöslichkeit der Zusammensetzung ebenso beeinflusst wie die Ausfallrate des Kopolymers in einer wässrigen Lösung (z. B. Blut). In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfassen die hier eingesetzten Kopolymere einen Molprozentanteil Ethylen von ungefähr 25 bis ungefähr 60 und einen Molprozentanteil Vinylalkohol von ungefähr 40 bis ungefähr 75. Diese Zusammensetzungen bieten die benötigten Ausfallraten, die geeignet sind zur Verwendung bei der Embolisierung von Blutgefäßen.

[0035] Der Begriff "Kontrastmittel" bezeichnet sowohl wasserunlösliche als auch wasserlösliche Kontrastmittel.

[0036] "Wasserunlösliche Kontrastmittel" bezeichnet ein wasserunlösliches (d. h. mit einer Wasserlöslichkeit von weniger als 0,01 mg/ml bei 20°C), radiopakes Material, das während der Injektion in ein Säugetiersubjekt beispielsweise durch Radiographie überwacht werden kann. Beispiele für wasserunlösliche Kontrastmittel umfassen Tantal, Tantaloxyd und Bariumsulfat, die kommerziell in der geeigneten Form für eine Verwendung in vivo erhältlich sind. Vorzugsweise hat das wasserunlösliche Kontrastmittel eine durchschnittliche Teilchengröße von ungefähr 10 µm oder weniger. Verfahren zur Herstellung solcher wasserunlöslicher biokompatibler Kontrastmittel mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von ungefähr 10 µm oder weniger werden nachfolgend beschrieben. Andere wasserunlösliche Kontrastmittel umfassen Gold, Wolfram und Platin.

[0037] Der Begriff "wasserlösliches Kontrastmittel" bezeichnet ein wasserlösliches, biokompatibles (nicht-toxisches) radiopakes Material, das während der Injektion in ein Säugetiersubjekt beispielsweise durch Radiographie überwacht werden kann. Beispiele für wasserlösliche Kontrastmittel umfassen Metrizamid, Iopamidol, Iothalamatnatrium, Iodomidnatrium und Meglumin.

[0038] Der Begriff "embolisches Lösungsmittel" bezeichnet Lösungsmittel, die das ausgewählte biokompatible Polymer auflösen können, in wässrigen Zusammensetzungen (z. B. Blut) mischbar oder löslich sind, und die intravaskuläre Spasmen auslösen, wenn sie der Vaskularstelle mittels Techniken des Stands der Technik zugeführt werden. Geeignete embolische Lösungsmittel umfassen Ethanol, Dimethylsulfoxid, Aceton und dergleichen ebenso wie wässrige Mischungen daraus mit nicht mehr als ungefähr 30 Prozent Wasser. Bei Verwendung auf diesem Niveau ist die Wassermenge hinreichend klein, damit das gelöste Polymer bei Kontakt mit dem Blut ausfällt. Vorzugsweise ist das embolische Lösungsmittel wasserfrei, und noch bevorzugter ist das embolische Lösungsmittel wasserfreies Dimethylsulfoxid.

[0039] Der Begriff "Einkapselung", wie er in Bezug darauf verwendet wird, dass das Kontrastmittel in den Polymerniederschlag eingekapselt ist, ist nicht so gemeint, dass irgendein physikalischer Einschluss des Kontrastmittels innerhalb des Niederschlags gemeint wäre, so wie eine Kapsel ein Medikament einkapselt. Vielmehr soll dieser Begriff angeben, dass sich ein integraler kohärenter Niederschlag bildet, der sich nicht in individuelle Komponenten aufteilt.

Zusammensetzungen

[0040] Das Polymer oder die Zusammensetzungen, die in dieser Erfindung verwendet werden, wird/werden durch herkömmliche Methoden hergestellt, wobei jede der Komponenten hinzugefügt wird, und die resultierende Zusammensetzung zusammengemischt wird, bis die Gesamtzusammensetzung im Wesentlichen homogen ist.

[0041] Beispielsweise können Polymerzusammensetzungen hergestellt werden, indem man ausreichende Mengen des biokompatiblen Polymers zum embolischen Lösungsmittel hinzugibt, um die effektive Konzentration der Polymerzusammensetzung zu erreichen. Vorzugsweise umfasst die Polymerzusammensetzung von ungefähr 2,5 bis ungefähr 8,0 Gewichtsprozent der biokompatiblen Polymerzusammensetzung basierend auf dem Gesamtgewicht der Polymerzusammensetzung, und noch bevorzugter von ungefähr 4 bis ungefähr 5,2 Gewichtsprozent. Erforderlichenfalls kann ein sanftes Erhitzen und Rühren eingesetzt werden, um ein Auflösen des biokompatiblen Polymers im embolischen Lösungsmittel zu erreichen, beispielsweise 12 Stunden bei 50°C.

[0042] Dann werden ausreichende Mengen des Kontrastmittels zu dem embolischen Lösungsmittel hinzugegeben, um die Effektivkonzentration der Gesamtzusammensetzung zu erreichen. Vorzugsweise umfasst die Zusammensetzung ungefähr 10 bis ungefähr 40 Gewichtsprozent eines Kontrastmittels, und noch bevorzugter ungefähr 20 bis ungefähr 40 Gewichtsprozent, und selbst noch bevorzugter ungefähr 30 Gewichtsprozent. Wenn das Kontrastmittel in dem embolischen Lösungsmittel nicht löslich ist, wird ein Umrühren eingesetzt, um die Homogenität der resultierenden Suspension zu erzielen. Um die Suspensionsbildung zu verstärken wird die Teilchengröße des Kontrastmittels vorzugsweise bei ungefähr 10 µm oder weniger gehalten, noch bevorzugter von ungefähr 1 bis ungefähr 5 µm (beispielsweise eine durchschnittliche Größe von ungefähr 2 µm). In einer bevorzugten Ausführungsform wird die geeignete Teilchengröße des Kontrastmittels beispielsweise durch Fraktionierung hergestellt. In einer solchen Ausführungsform wird ein wasserunlösliches Kontrastmittel wie z. B. Tantal mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als ungefähr 20 Mikron zu einer organischen Flüssigkeit wie z. B. Ethanol (absolut) hinzugegeben, vorzugsweise in einer sauberen Umgebung. Schütteln der resultierenden Suspension und anschließendes Sich-setzen-Lassen während ungefähr 40 Sekunden ermöglicht es den größeren Partikeln, sich schneller zu setzen. Ein Entfernen des oberen Bereichs der organischen Flüssigkeit und anschließendes Trennen der Flüssigkeit von den Partikeln führt zu einer Reduktion der Teilchengröße, was unter einem optischen Mikroskop bestätigt wird. Das Verfahren wird wahlweise wiederholt, bis eine durchschnittliche Teilchengröße erreicht ist, siehe beispielsweise Greff et al., US-A-5 695 480.

[0043] Die spezielle Reihenfolge des Hinzugebens von Komponenten zum embolischen Lösungsmittel ist unkritisch, und ein Umrühren der resultierenden Suspension wird durchgeführt in dem Maße, wie es nötig ist, um die Homogenität der Zusammensetzung zu erreichen. Vorzugsweise wird ein Mischen/Umrühren der Zusammensetzung in einer wasserfreien Atmosphäre bei Umgebungsdruck durchgeführt. Die resultierende Zusammensetzung wird durch Hitze sterilisiert und dann gelagert, vorzugsweise in dichten klaren oder bernsteinfarbenen Flaschen oder Fläschchen, bis sie benötigt wird.

[0044] Die hier genannten Polymere sind typischerweise kommerziell erhältlich, können jedoch auch durch im Stand der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise werden Polymere typischerweise durch herkömmliche Techniken hergestellt wie z. B. Radikal-, Thermo-, UV-, γ-Strahlungs-, oder Elektronenstrahl-induzierte Polymerisierung, die erforderlichenfalls einen Polymerisierungskatalysator oder Polymerisationsinitiator verwendet, um die Polymerzusammensetzung herzustellen. Die spezielle Art der Polymerisierung ist unkritisch, und die eingesetzten Polymerisierungstechniken bilden keinen Teil dieser Erfindung.

[0045] Um die Löslichkeit im embolischen Lösungsmittel zu bewahren, sind die hier beschriebenen Polymere vorzugsweise nicht vernetzt.

Verfahren

[0046] Die oben beschriebenen Zusammensetzungen können dann in Verfahren zur katheterunterstützten intravaskulären Embolisierung von Säugetier-Blutgefäßen eingesetzt werden. Diese Verfahren werden an Intravaskularstellen durchgeführt, wobei der Blutstrom geschwächt wird, jedoch nicht gestoppt wird. Die Schwächung des Blutstroms erfolgt durch das Platzieren des Katheters in der Vaskularstelle, was zu einem reduzierten Durchfluss führt. Ausserdem kann ein Mikroballon eingesetzt werden, um den Blutstrom weiter abzuschwächen.

[0047] Bei den hier beschriebenen Verfahren wird eine ausreichende Menge dieser Zusammensetzung in das ausgewählte Blutgefäß mittels einer Katheterzufuhreinrichtung unter Fluoroskopie eingeführt, so dass das Blutgefäß beim Ausfallen des Polymers embolisiert wird. Die spezielle Menge von verwendeter embolisierender Zusammensetzung wird durch das Gesamtvolumen der zu embolisierenden Vaskulatur, der Polymerkonzentration in der Zusammensetzung, der Fällungsrate (Festkörperbildung) des Polymers etc. diktiert. Solche Faktoren sind im Stand der Technik bekannt.

[0048] Bei den hier beschriebenen Katheterzufuhrverfahren wird ein medizinischer Katheter mit kleinem Durchmesser (d. h. Mikrokatheter) verwendet, der einen Durchmesser typischerweise von ungefähr 1 bis ungefähr 3 mm hat. Der spezielle verwendete Katheter ist unkritisch, vorausgesetzt, dass Polymerkatheterkomponenten verträglich sind mit der embolisierenden Zusammensetzung (d. h. die Katheterkomponenten sich nicht schnell in der embolisierenden Zusammensetzung zersetzen). In dieser Hinsicht wird es bevorzugt, Polyethylen in den Katheterkomponenten zu verwenden, und zwar wegen seiner Inaktivität in Anwesenheit der hier beschriebenen embolisierenden Zusammensetzung. Andere Materialien, die mit den embolisierenden Zusammensetzungen verträglich sind, können durch den Fachmann leicht bestimmt werden, und umfassen beispielsweise andere Polyolefine, Fluorpolymere (z. B. Polytetrafluorethylen, Perfluoralkoxyharz, fluoriierte Ethylenpropylenpolymere etc.), Silikon etc. Das spezielle verwendete Polymer wird ausgewählt im Hinblick auf die Stabilität in Anwesenheit von DMSO, und vorzugsweise Schmiereigenschaften.

[0049] Wichtig für einen Aspekt der beanspruchten Erfindung ist die spezielle Katheterzufuhrtechnik zum Zuführen der embolischen Zusammensetzung, die das hier beschriebene embolische Lösungsmittel enthält und gleichzeitig Vasospasmen verhindert. Insbesondere umfasst diese Technik Folgendes:

1. Man schüttelt die embolische Zusammensetzung, umfassend das biokompatible Polymer, das embolische Lösungsmittel und das biokompatible wasserunlösliche Kontrastmittel ungefähr 4 Minuten lang, bis das Kontrastmittel voll dispergiert ist;
2. Man platziert die Zufuhreinrichtung des Mikrokatheters an der Stelle der beabsichtigten Vaskularemboisierung und bestätigt gleichzeitig die Mikrokatheterplatzierung in vivo durch Injektion von wasserlöslichem Kontrastmittel;
3. Man schließt eine Salzlösung enthaltende Spritze an die Luernabe des Mikrokatheters an und spült das wasserlösliche Kontrastmittel aus der Mikrokatheternabe und dem Körper, und zwar mit ungefähr 5 cc Salzlösung während einer Zeitdauer von ungefähr 1 Minute mit leichter Pulsierung bei Inkrementen von 1 cc. Man wiederholt dies mit weiteren 5 cc Salzlösung, wenn das Volumen akzeptabel ist. Man lässt die Spritze angeschlossen oder befestigt einen Deckel auf der Mikrokatheter-Luernabe;
4. Man saugt 0,5 cc von sterilem DMSO in eine 1 cc Spritze. Man entfernt den Deckel von der Mikrokatheternabe. Man injiziert 0,20 cc von DMSO für einen typischen 75 cm Mikrokatheter oder 0,30 cc von DMSO für einen typischen 150 cm Mikrokatheter. Während das DMSO hergestellt und injiziert wird, schüttelt man die embolische Zusammensetzung ungefähr 2 Minuten lang, um das wasserunlösliche Kontrastmittel vollständig zu dispergieren. Man befüllt eine 1 cc Spritze mit der embolischen Zusammensetzung unter Verwendung einer 21 Gauge-Nadel. Sobald das DMSO injiziert ist, entfernt man die Spritze und überbe-füllt/wäscht das DMSO-Gleichgewicht;
5. Man schließt sofort die embolische Zusammensetzung enthaltende Spritze an die Katheternabe an, wobei man sicherstellt, dass während des Anschließens keine Luft in der Nabe ist;
6. Während die Zusammensetzungsspritze nach oben zeigt, um eine scharfe Grenzfläche zwischen dem DMSO und der embolischen Zusammensetzung zu erzeugen, injiziert man langsam die erste 0,15 cc (75 cm Katheter) oder 0,25 cc (150 cm Katheter) während einer Zeitdauer von 1 Minute, um das DMSO im Mikrokatheter zu verdrängen und das DMSO im Blut zu verdünnen;
7. Unter Fluoroskopie kann die embolische Zusammensetzung im Distalbereich des Mikrokatheterkörpers sichtbar sein. Man senkt die Spritzenspitze und injiziert die embolische Zusammensetzung, wie es die klinische Situation erfordert. Man überwacht das Volumen der injizierten embolischen Zusammensetzung darauf, dass es dem Volumen des gefüllten Vaskularraums entspricht; und
8. Wenn das Injizieren der embolischen Zusammensetzung abgeschlossen ist, saugt man sanft mit der embolischen Spritze, um die Katheterspitze von der embolischen Zusammensetzungsmasse zu trennen. Man wartet einige Sekunden, löst den Spritzenkolben und zieht den Mikrokatheter zurück.

[0050] Bei diesem Protokoll ist der Totraum für den 150 cm Mikrokatheter ungefähr 0,32 cc.

[0051] Im Fall von Aneurysmen wird das Säugetier vorzugsweise gedreht, um das Aneurysma in einer Abwärtsposition anzuordnen, damit die Verdrängung von Aneurysmenblut bei der Injektion begünstigt wird.

[0052] Beim Einbringen in die Vaskularstelle diffundiert das embolische Lösungsmittel schnell ins Blut, und

ein Feststoffniederschlag bildet sich, welcher Niederschlag das wasserunlösliche Polymer mit dem darin eingekapselten Kontrastmittel ist. Ohne Begrenzung auf eine Theorie wird angenommen, dass sich anfänglich bei Kontakt mit dem Blut ein weicher gelartiger bis schwammförmiger fester Niederschlag bildet. Dieser Niederschlag behindert dann den Blutstrom und fängt rote Zellen ein, wodurch eine Klumpenembolisierung des Blutgefäßes bewirkt wird.

[0053] Eine besonders bevorzugte Mikrokatheter-Spritze-Kombination zur Verwendung in diesem Zufuhrverfahren ist in [Fig. 1](#) gezeigt, die den Grenzbereich zwischen der Spritze und dem Mikrokatheter bei der Luernabe zeigt. Insbesondere ist in [Fig. 1](#) die Luernaben/Spritzen-Schnittstelle **2** gebildet durch Zusammenpassen der Anschlussinjektionsstelle **4** der Spritze mit der Luernabe **6**, die die Spritze mit dem Mikrokatheter verbindet. Die Wände **8** des Injektionsanschlusses der Spritze sind vorzugsweise verjüngt, um ein Festsetzen von unlöslichem Material hinter diesen Wänden zu verhindern.

[0054] [Fig. 2](#) zeigt, dass dieses Verjüngungsmerkmal besonders wichtig ist, da nicht verjüngte Wände eines herkömmlichen Injektionsanschlusses die Bildung von Toträumen **10** hinter diesen Wänden ermöglichen, wenn die Fluidzusammensetzung vorbeiströmt. Solche Toträume führen unweigerlich zur Bildung von Wirbeln, was dann zum Zurückhalten von Materialien führt, die dort vorbei fließen, beispielsweise der wässrigen Lösung des wasserlöslichen Kontrastmittels. Beim Injizieren der embolischen Zusammensetzung führt der Kontakt dieser Zusammensetzung mit der verwirbelten wässrigen Lösung zur Fällung des biokompatiblen Polymers, was zum Verstopfen der Mikrokatheteröffnung führen kann.

[0055] [Fig. 3](#) zeigt die Katheterluernabe von [Fig. 1](#) ohne die angebrachte Spritze. In dieser Ausführungsform passen die Vorsprünge **20** der Luernabe **16** zu der (nicht gezeigten) Spritze, um die Spritze am Katheter **14** zu befestigen.

[0056] Die Wände **18** der Luernabe **16** verjüngen sich schnell zur Öffnung **22** hin, die den Innendurchgang in der Zufuhreinrichtung des Katheters **14** definiert. Die schnelle Verjüngung reduziert den Totraum **24** der Luernabe **16** und führt zu einem dichten Sitz mit der Spritze, wenn sie so aufgesetzt ist. Vorzugsweise ist der Totraum kleiner als ungefähr 0,2 cc und noch bevorzugter kleiner als ungefähr 0,1 cc. Durch diese Begrenzung wird eine Vermischung verschiedener Lösungen im Totraum der Luernabe minimiert. Eine solche Vermischung kann beispielsweise während der (oben beschriebenen) Schritte **4** und/oder **6** auftreten. In jedem Fall ist eine Vermischung schädlich für die gesamte effiziente Zufuhr der embolischen Zusammensetzung. Beispielsweise kann jegliches nach Schritt **3** in der Luernabe enthaltenes Wasser zur Fällung des biokompatiblen Polymers bei der Einbringung der embolischen Zusammensetzung in den Katheter führen, was somit möglicherweise den Katheter verstopft. In ähnlicher Weise kann jegliches embolisches Lösungsmittel, das nach Schritt **4** in der Luernabe enthalten ist, zur Verdünnung der embolischen Zusammensetzung in Schritt **7** führen, was die fluoroskopische Erfassung der injizierten anfänglichen Masse erschwert.

[0057] Man beachte, dass die Luernabe so geändert werden könnte, dass sie mehrere Injektionsanschlüsse enthält, was die Anbringung mehrerer Spritzen gleichzeitig an der Luernabe erlauben würde, was wiederum die serielle Injektion der in diesem Protokoll verwendeten verschiedenen Lösungen ermöglichen würde.

[0058] Bei den hier beschriebenen Verfahren muss sichergestellt sein, dass die in vivo Konzentration des embolischen Lösungsmittels nicht diejenige übersteigt, die zum Initiieren von Vasospasmen an der intravaskulären Injektionsstelle erforderlich ist. Dies kann erzielt werden, indem man die Injektionsrate der embolischen Zusammensetzung sorgfältig steuert, um eine sehr niedrige Konzentration des embolischen Lösungsmittels beizubehalten.

[0059] Die Intravaskularstelle jedoch ist ein dynamisches Fluidsystem im Fluss, wobei die Konzentration des embolischen Lösungsmittels rasch von der Injektionsstelle zu einem stromabwärts davon gelegenen Punkt abnimmt. Für die Zwecke dieser Erfindung wird dementsprechend die Konzentration des embolischen Lösungsmittels an einem Punkt gemessen, der ungefähr 3 cm stromabwärts der Injektionsstelle liegt. Bei einer solchen Messung wurde festgestellt, dass Injektionsraten des embolischen Lösungsmittels von ungefähr 0,5 Volumenprozent/cc Blut/Minute oder weniger ausreichend klein sind, um Vasospasmen an der Intravaskularstelle zu verhindern.

Anwendbarkeit

[0060] Die hier beschriebenen Verfahren sind nützlich zum Embolisieren von Säugetier-Blutgefäßen, was wiederum verwendet werden kann zur Verhinderung/Steuerung einer Blutung (beispielsweise Organblutung,

Gastrointestinalblutung, Vaskularblutung, Blutung in Zusammenhang mit einem Aneurysma) oder zum Entfernen von krankem Gewebe (beispielsweise Tumoren etc.). Dementsprechend finden diese Verfahren Anwendung bei Human- und anderen Säugetiersubjekten, die die Embolisierung von Blutgefäßen benötigen.

[0061] Die folgenden Beispiele werden zur Erläuterung der beanspruchten Erfindung gegeben und sollen nicht als Beschränkung derselben verstanden werden.

Beispiele

[0062] Wo nicht anders angegeben, sind alle Temperaturen in Grad Celsius. Ferner haben bei diesen Beispielen und anderswo die folgenden Abkürzungen die folgenden Bedeutungen:

cc =	Kubikzentimeter
cm =	Zentimeter
DMSO =	Dimethylsulfoxid
EVOH =	Ethylenvinylalkoholkopolymer
g =	Gramm
ID =	Innendurchmesser
in. =	Inch
min. =	Minute
mL =	Milliliter
mm =	Millimeter
OD =	Aussendurchmesser
sec. =	Sekunden
µm =	Mikron

Beispiel 1

[0063] Ziel dieses Beispiels ist es, die Herstellung einer Polymerzusammensetzung zu zeigen, die bei den hier beschriebenen Verfahren nützlich ist.

[0064] Speziell wurde eine EVOH-Polymerzusammensetzung wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung

- A) 8 gm EVOH;
- B) 30 gm Tantal mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von ungefähr 3 µm (enge Teilchenverteilung); und
- C) 100 mL DMSO.

[0065] Alle Komponenten dieser Zusammensetzung wurden kombiniert, und die resultierende Mischung wurde gemischt, bis sie homogen war.

[0066] Bei dieser Zusammensetzung wurde die durchschnittliche Teilchengröße des Kontrastmittels durch Fraktionierung zubereitet, wobei Tantal mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als ungefähr 20 µm zu Ethanol (absolut) in einer sauberen Umgebung hinzugefügt wurde. Auf ein Schütteln der resultierenden Suspension folgte ein Setzenlassen während ungefähr 40 sec., um es den größeren Teilchen zu ermöglichen, sich schneller abzusetzen. Das Entfernen des oberen Bereichs des Ethanols und eine anschließende Trennung der Flüssigkeit von den Teilchen führt zu einer Verringerung der Teilchengröße, was unter einem Mikroskop bestätigt wird (Nikon Alphaphot™). Der Prozess wurde im erforderlichen Umfang wiederholt, bis eine durchschnittliche Teilchengröße von 3 µm erreicht war.

Beispiel 2

[0067] Zweck dieses Beispiels ist es, ein spezielles Protokoll für die Embolisierung von Säugetier-Blutgefäßen mittels der hier beschriebenen Verfahren zu erläutern. Dieses Beispiel benutzte ein rotes Duroc-Schwein mit 20 kg mit rete mirabile, lokalisiert in den unteren Bereichen (links und rechts) der Schädelbasis.

[0068] Das Schwein wurde anästhesiert. Die embolische Zusammensetzung des obigen Beispiels 1 wurde ungefähr 4 Minuten lang geschüttelt, bis das Kontrastmittel vollständig dispergiert war. Ein 150 cm Mikrokathe-

ter wurde durch einen Femoralarterienzugang an die Stelle der beabsichtigten Vaskularemboisierung gebracht, das rete mirabile (ein wohlakzeptiertes AVM-Modell), unter Verwendung eines Führungsdrahts mit 0,35 mm (0,014 inch) bei gleichzeitiger Bestätigung der Mikrokatheterplatzierung durch Injektion eines wasserlöslichen Kontrastmittels (z. B. Omnipaque™, das bei Nycomed, Princeton, New Jersey, erhältlich ist). Nach der Platzierung wurde eine Salzlösung enthaltende Spritze an die Luernabe des Mikrokatheters angeschlossen, und das wasserlösliche Kontrastmittel wurde aus der Mikrokatheternabe und -körper mit ungefähr 5 cc Salzlösung während eines Zeitraums von ungefähr 1 Minute mit leichter Pulsierung bei 1 cc Inkrementen gespült. Danach wurde die Spritze entfernt, und ein Deckel wurde auf der Mikrokatheterluernabe befestigt.

[0069] Steriles DMSO (0,5 cc) wurde in eine 1 cc Spritze gesaugt. Der Deckel wurde von der Mikrokatheternabe entfernt, und die Spritze daran angeschlossen. Ungefähr 0,30 cc von DMSO wurden in den Katheter injiziert, um die Salzlösung daraus zu entfernen.

[0070] Während das DMSO hergestellt und injiziert wurde, wurde die embolische Zusammensetzung ungefähr 2 Minuten lang geschüttelt, um das wasserunlösliche Kontrastmittel vollständig zu dispergieren. Eine 1 cc Spritze wurde dann mit der embolischen Zusammensetzung unter Verwendung einer 21 Gauge-Nadel befüllt. Sobald das DMSO injiziert war, wurde die Spritze entfernt, und das Gleichgewicht des DMSO zum Überfüllen und Waschen der Luernabe benutzt.

[0071] Danach wurde die die embolische Zusammensetzung enthaltende Spritze unverzüglich an die Katheternabe angeschlossen, wobei sichergestellt wurde, dass während des Anschließens keine Luft in der Nabe war. Während die Zusammensetzungsspritze nach oben zeigte, um eine scharfe Grenzfläche zwischen dem DMSO und der embolischen Zusammensetzung herzustellen, wurden die ersten 0,25 cc während eines Zeitraums von 1 Minute injiziert, um das DMSO im Mikrokatheter zu verdrängen und das DMSO im Blut zu verdünnen. Unter Fluoroskopie war die embolische Zusammensetzung im Distalbereich des Mikrokatheterkörpers sichtbar. Die Spritzenspitze wurde abgesenkt, und dann wurde die embolische Zusammensetzung je nach Erfordernis der klinischen Situation injiziert. Das Volumen der embolischen Zusammensetzung wurde überwacht, um sicherzustellen, dass die injizierte Menge der embolischen Zusammensetzung dem Volumen des befüllten Vaskularraums entsprach (ungefähr 0,2 cc). Als die Injektion der embolischen Zusammensetzung vervollständigt war, wurde die embolische Spritze sanft besaugt, um die Katheterspitze von der embolischen Zusammensetzungsmasse zu trennen. Nach ein paar Sekunden wurde der Spritzenkolben losgelassen, und der Mikrokatheter abgezogen.

[0072] Aus der vorausgegangenen Beschreibung werden dem Fachmann verschiedene Modifikationen und Änderungen in der Zusammensetzung und im Verfahren einfallen. All solche Modifikationen, die in den Bereich der beigefügten Ansprüche fallen, sollen hierin enthalten sein.

Patentansprüche

1. Gruppe aus Teilen, umfassend:

- (a) ein erstes Fläschchen, enthaltend eine Polymer-Zusammensetzung, umfassend ein biokompatibles Polymer, ein Kontrastmittel und ein embolisches Lösungsmittel, welches das Polymer löst, derart, dass, wenn das Lösungsmittel Wasser enthält, die verwendete Wassermenge hinreichend klein ist, dass das gelöste Polymer bei Kontakt mit Blut ausfällt;
- (b) ein zweites Fläschchen, enthaltend ein embolisches Lösungsmittel, welches frei von jeglichem biokompatiblen Polymer und Kontrastmittel ist; sowie
- (c) ein drittes Fläschchen, das Salzlösung enthält.

2. Gruppe von Teilen nach Anspruch 1, wobei das embolische Lösungsmittel Dimethylsulfoxid ist.

3. Gruppe von Teilen nach Anspruch 1, wobei das Kontrastmittel ein wasserunlösliches Kontrastmittel ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tantal, Tantalexid, Wolfram und Bariumsulfat.

4. Gruppe von Teilen nach Anspruch 3, wobei das wasserunlösliche Kontrastmittel Tantal ist.

5. Gruppe von Teilen nach Anspruch 1, wobei das biokompatible Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Zelluloseacetaten, Ethylenvinylalkoholcopolymeren, Hydrogelen, Polyacrylonitril, Polyvinylacetat, Zelluloseacetatbutyrat, Nitrozellulose, Copolymeren von Urethan/Karbonat, Copolymeren von Styrol/Maleinsäure, sowie Mischungen daraus.

6. Gruppe von Teilen nach Anspruch 5, wobei das biokompatible Polymer ein Ethylen- und Vinylalkoholcopolymer ist.
7. Gruppe von Teilen nach Anspruch 3, wobei das wasserunlösliche Kontrastmittel eine durchschnittliche Teilchengröße von weniger als ungefähr 10 Mikron hat.
8. Gruppe von Teilen nach Anspruch 7, wobei das embolische Lösungsmittel Dimethylsulfoxid ist.
9. Gruppe von Teilen nach Anspruch 8, ferner umfassend einen Mikrobalkonkatheter zur Schwächung des Blutstroms.
10. Gruppe von Teilen, umfassend:
- (a) ein erstes Fläschchen, enthaltend eine Polymerzusammensetzung, umfassend ein biokompatibles Polymer, ein biokompatibles wasserunlösliches Kontrastmittel, und Dimethylsulfoxid;
 - (b) ein zweites Fläschchen, umfassend Dimethylsulfoxid, welches frei ist von einem biokompatiblen Polymer und wasserunlöslichem Kontrastmittel;
 - (c) ein drittes Fläschchen, das Salzlösung enthält; und
 - (d) einen Katheter.
11. Gruppe von Teilen nach Anspruch 10, wobei das wasserunlösliche Kontrastmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tantal, Tantalexid, Wolfram und Bariumsulfat.
12. Gruppe von Teilen nach Anspruch 11, wobei das wasserunlösliche Kontrastmittel Tantal ist.
13. Gruppe von Teilen nach Anspruch 10, wobei das biokompatible Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Zelluloseacetaten, Ethylenvinylalkoholcopolymeren, Hydrogelen, Polyacrylonitril, Polyvinylacetat, Zelluloseacetatbutyrat, Nitrozellulose, Copolymeren von Urethan/Karbonat, Copolymeren von Styrol-/Maleinsäure, sowie Mischungen daraus.
14. Gruppe von Teilen nach Anspruch 13, wobei das biokompatible Polymer ein Ethylen- und Vinylalkoholcopolymer ist.
15. Gruppe von Teilen nach Anspruch 10, wobei das wasserunlösliche Kontrastmittel eine durchschnittliche Teilchengröße von weniger als ungefähr 10 Micron hat.
16. Gruppe von Teilen nach Anspruch 10, ferner umfassend einen Mikrobalkonkatheter zur Schwächung des Blutstroms.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

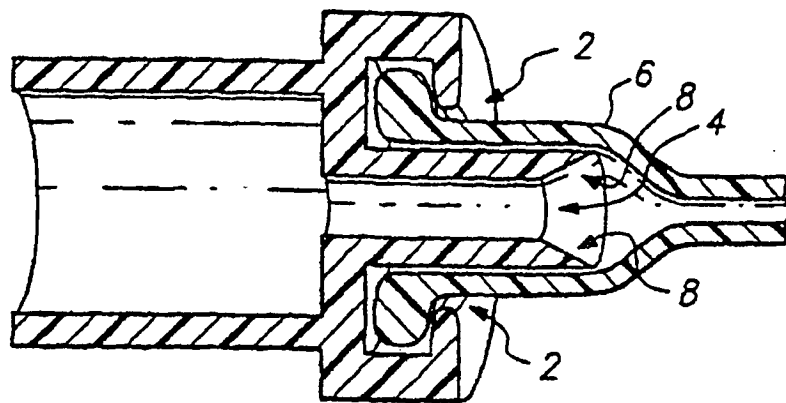


FIG. 1

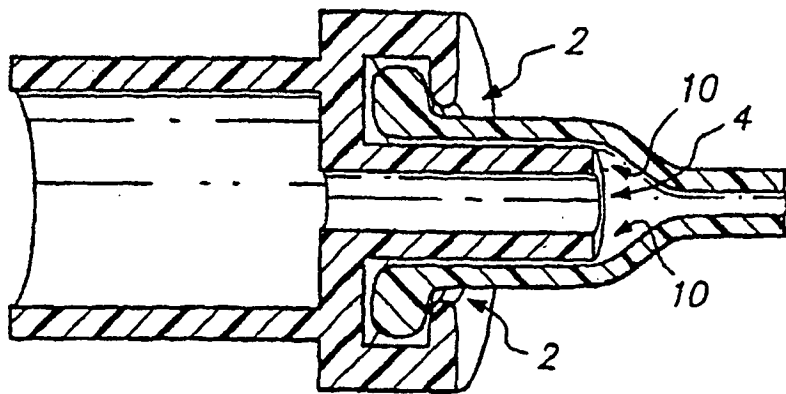


FIG. 2

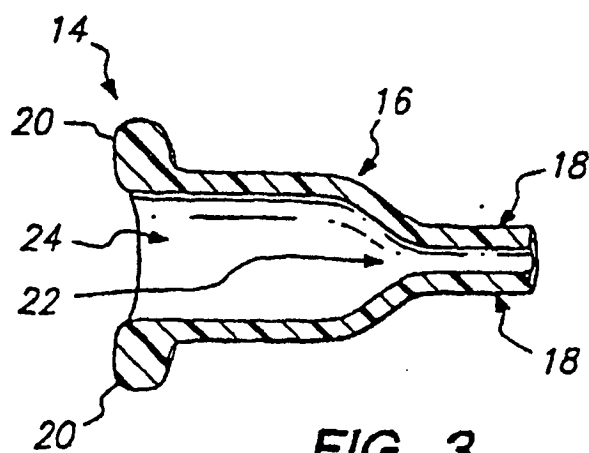


FIG. 3