



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103068411 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201180041265. 0

(22) 申请日 2011. 08. 10

(30) 优先权数据

2010-219330 2010. 09. 29 JP

61/376, 825 2010. 08. 25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 02. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2011/068318 2011. 08. 10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/026336 JA 2012. 03. 01

(73) 专利权人 泰尔茂株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 安齐崇王 野川淳彦 多田裕一

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 杨宏军 王大方

(51) Int. Cl.

A61K 31/00(2006. 01)

A61L 27/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101730714 A, 2010. 06. 09, 说明书

第 [0019]-[0022]、[0034]-[0035]、[0129]、
[0256]-[0257]、[0263]-[0266] 段。

CN 101466408 A, 2009. 06. 24, 说明书第
[0016]、[0033]-[0035]、[0085]、[0092]-[0096]、
[0102]-[0117]。

JP 9-506011 A, 1997. 06. 17, 全文。

JP 2003-503162 A, 2003. 01. 28, 全文。

CN 200951092 Y, 2007. 09. 26, 全文。

Edward P. Ingenito et al.. “Bronchoscopic
Lung Volume Reduction Using Tissue
Engineering Principles”. 《Journal
of Respiratory and Critical Care
Medicine》. 2002, 第 167 卷 (第 5 期), 第 771-778
页。

Tudor P Toma et al.. “Bronchoscopic
volume reduction with valve implants in
patients with severe emphysema”. 《THE
LANCET》. 2003, 第 361 卷第 931-933 页。

审查员 唐敏健

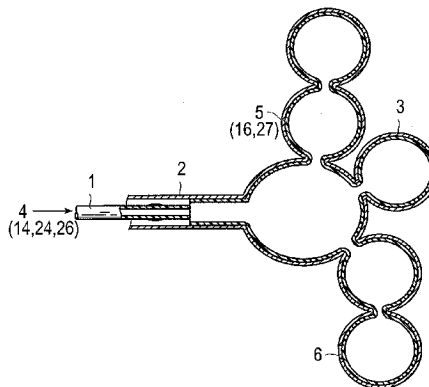
权利要求书1页 说明书26页 附图18页

(54) 发明名称

肺气肿的治疗剂

(57) 摘要

本发明的目的在于提供一种使用呼吸区体积抑制剂来减小气肿化的肺泡或肺泡囊的容量的药剂, 所述呼吸区体积抑制剂以被膜形成成分作为主要成分、且在呼吸区内形成被膜, 其特征在于, 对人的呼吸区内的气肿化的肺泡实质每 1 次给予 0. 004 ~ 200g/ 施用的被膜形成成分、优选 0. 07 ~ 20g/ 施用、更优选 0. 5 ~ 5g/ 施用的被膜形成成分的方式来使用。



CN 103068411 B

1. 一种呼吸区体积抑制剂,其以下述被膜形成成分为主要成分、且在呼吸区内形成被膜,其特征在于,所述呼吸区体积抑制剂以对人的呼吸区内的气肿化的肺泡实质每 1 次给予 0.004 ~ 200g 的被膜形成成分的方式来使用,

所述被膜形成成分响应于外部刺激,由被膜形成的气球状密闭袋体沿着呼吸区内周面与所述呼吸区内表面密合地形成,并且通过从呼吸区外部将所述气球状密闭袋体内减压,所述气球状密闭袋体收缩。

2. 如权利要求 1 所述的呼吸区体积抑制剂,其中,所述外部刺激包括外部刺激成分。

3. 如权利要求 2 所述的呼吸区体积抑制剂,其中,所述被膜形成成分含有粘附性高分子,并且所述外部刺激成分为反应性气体。

4. 如权利要求 2 所述的呼吸区体积抑制剂,其中,所述被膜形成成分含有高分子电解质 A,并且所述外部刺激成分为高分子电解质 B、或高分子电解质 B 及高分子电解质 A。

5. 如权利要求 2 所述的呼吸区体积抑制剂,其中,所述被膜形成成分为膜形成高分子前体或粘附性高分子,且进一步含有膜调整成分,并且所述外部刺激成分为水或 2 价的金属离子。

肺气肿的治疗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及肺气肿的治疗方法。特别地,本发明涉及通过减小由肺气肿引起的、带有破坏的异常扩大的肺泡或肺泡囊的容量来治疗肺气肿的方法。

背景技术

[0002] 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是指妨碍正常呼吸的肺疾病的广泛的组,是肺由于选自哮喘、肺气肿及慢性支气管炎中的至少一种疾病的存在而阻塞的疾病。COPD 的上述症状常常同时存在,而且难以确认在各个病例中什么疾病是引起肺的阻塞的原因。临床上,通过经历几个月是一定的、慢性支气管炎的病例时连续 2 年以上持续的、由肺呼出的呼气流量的减少来诊断 COPD。作为与 COPD 有关联的 2 个最严重的状态,有慢性支气管炎及肺气肿。

[0003] 其中,肺气肿是指作为气体交换的场所的呼吸性细支气管、肺泡及肺泡囊等称作肺泡实质的组织中产生的带有破坏的异常扩大的状态。正常的肺泡实质在呼气时收缩,但气肿化的肺泡实质因呼吸扩张后,不恢复原状。因此,不能充分地进行呼气。而且,由于肺泡的有效面积和血管床(在肺泡的表面纵横走向的毛细血管)减少,所以肺整体的换气能力下降。此外,由炎症导致弹性蛋白和胶原等被破坏,因此,肺的弹性也下降,不能拉拽并扩张气道,形成支气管易变形的状态。因此,如国际公开第 2009/075106 号说明书所示,呼气时肺收缩,其支气管被用空气填满的周围的肺泡压迫而变狭窄,肺过度膨胀,空气难以出去。因此,例如如“Jadranka Spahija et al., ‘Effects of Imposed Pursed-Lips Breathing on Respiratory Mechanics and Dyspnea at Rest and During Exercise in COPD’, Chest 2005 ;128 :640-650”所记载,肺气肿的患者为了呼出空气,撅起嘴唇进行呼气。

[0004] 在日本,约 5 万人因该疾病接受在家氧疗法,但若包括患有轻症的病情的人在内,可以说约 300 万人为肺气肿的预备人口。作为治疗方法,现在的情况是以在家氧疗法为主。在由于肺功能受到重度伤害而不能从空气吸收充分的氧的状况中,常常使用氧疗法,但仅是缓和症状,不能说是有效的治疗方法。作为药物疗法,例如如“Jan A. van Noord et al., ‘Effects of Tiotropium With and Without Formoterol on Airflow Obstruction and Resting Hyperinflation in Patients With COPD’, Chest 2006 ;129 :509-517”所记载,有下述方法:使用支气管扩张药帮助肺内的气道的开放,减少气喘的方法;使用吸入用类固醇剂或口服用类固醇剂,从而减少气道内的炎症的方法;使用抗生素,预防·治疗附加的感染的方法;使用去痰药,从而从气道除去粘液的方法等。

[0005] 但是,如“Ware JH, et al., ‘Cost effectiveness of Lung-Volume-Reduction Surgery for Patients with Sever Emphysema’, The new England Journal of Medicine 2003 ;348 :2055-2056”及“National Emphysema Treatment Trial Research Group, ‘A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema’, The new England Journal of Medicine 2003 ;348 :2059-2073”中所记载,这些所有的药物疗法有助于肺气肿的控制和症状的缓和,但不能说是有效的治疗方法。此外,也有除去肺的损伤部分、促进肺的正常部分的膨胀的肺缩小手术和肺移植等

外科的治疗方法,但该方法对患者造成的负担大,并且难以确保代替的肺。

[0006] 如果能不伴有开胸地非侵袭地进行肺容量减少“LVR(Lung Volume Reduction)”,则能够给予更多患者治疗的机会,但现在的非侵袭性的治疗术的成功率很小。例如,作为非侵袭性的治疗术,如美国专利 6,258,100 号说明书所记载,为了获得与肺容量减少术“LVRS(Lung Volume Reduction Surgery)”同等的效果,已知在支气管的内部留置具有单向阀的机构的结构物、阻碍吸气向肺末端方向的流入的装置。但是,美国专利 7,549,984 号说明书中指出了在留置所述结构物时,通过结构物向末端的容易进入变得困难的问题。

[0007] 已知在产生破坏的呼吸性细支气管和肺泡实质内,存在称作旁路的与主气道不同的空气的流路。因此,如美国专利申请公开第 2006/0264772 号说明书所记载,即使利用结构物能够阻碍空气在主气道内的流动,但在存在旁路时,空气绕过由结构物产生的阻碍而到达产生破坏的呼吸性细支气管和肺泡实质内,因此不能阻止肺的扩张。

[0008] 另外,作为实现非外科的肺容积的减少的方法,专利文献 5 中公开了下述方法:破坏(collapse)肺的区域,将破坏区域的一部分与其他接合,进而促进在接合组织中或其周边的纤维形成,由此实现 LVR 的方法,但该方法中,必须等待通过生物体的反应破坏肺实质。进而,在美国专利 6,682,520 号说明书中记载了利用包括将受到损伤的肺组织作为靶向的部位的材料,尝试 LVR 的方法,但在美国专利 7,678,767 号说明书中指出了需要靶向部位,并且需要与损伤部位反应的过程这一点。因此,现状是,目前在本技术领域不存在肺气肿的有效的治疗方法。

[0009] 另外,与 COPD 同样地以肺气肿作为基础疾病的病情包括气胸。气胸是包围肺本身的脏层胸膜上开有孔,空气从肺内的空间漏出至与胸廓侧的脏层胸膜之间的病情。

[0010] 由于气胸而妨碍呼吸这样的情况,进行切开胸壁插入管、排出壁层胸膜与脏层胸膜间的空气的引流法,或在胸腔镜下切除囊肿的处置。但是,对于引流法,治疗需要数日以上,在胸腔镜下的处置也是手术,对患者的侵袭度高。气胸的复发率高,期望缩短一次治疗所需的时间、和降低手术侵袭度。

发明内容

[0011] 如上所述,作为 COPD 的治疗方法,可以举出在家氧疗法、药物治疗、呼吸康复、使用鼻罩的非侵袭性正压呼吸疗法、肺容量减少手术疗法,但并不是所有的治疗方法均有用,而且难以选择性地仅封锁含有较多气肿化的肺泡实质的呼吸区内,结果也妨碍了空气向正常的呼吸区的流入,使正常的肺的换气功能下降。进而气肿部损伤时,空气流入壁层胸膜和脏层胸膜之间。

[0012] 因此,本发明的第一目的在于提供使用呼吸区体积抑制剂来减小气肿化的肺泡或肺泡囊的容量的药剂,所述呼吸区体积抑制剂以下述被膜形成成分作为主要成分、且在呼吸区内形成被膜,其特征在于,以对人的呼吸区内的气肿化的肺泡实质每 1 次给予 0.004 ~ 200g/ 施用的被膜形成成分、优选 0.07 ~ 20g/ 施用、更优选 0.5 ~ 5g/ 施用的被膜形成成分的方式来使用。

附图说明

[0013] [图 1A] 图 1A 为表示本发明的方法的工序顺序的截面简图。

- [0014] [图 1B] 图 1B 为表示本发明的方法的工序顺序的截面简图。
- [0015] [图 1C] 图 1C 为表示本发明的方法的工序顺序的截面简图。
- [0016] [图 2A] 图 2A 为表示本发明的方法的优选第一实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0017] [图 2B] 图 2B 为表示本发明的方法的优选第一实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0018] [图 2C] 图 2C 为表示本发明的方法的优选第一实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0019] [图 2D] 图 2D 为表示本发明的方法的优选第一实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0020] [图 2E] 图 2E 为表示本发明的方法的优选第一实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0021] [图 2F] 图 2F 为表示本发明的方法的优选第一实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0022] [图 3A] 图 3A 为表示本发明的方法的优选第二实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0023] [图 3B] 图 3B 为表示本发明的方法的优选第二实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0024] [图 3C] 图 3C 为表示本发明的方法的优选第二实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0025] [图 3D] 图 3D 为表示本发明的方法的优选第二实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0026] [图 3E] 图 3E 为表示本发明的方法的优选第二实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0027] [图 4A] 图 4A 为表示本发明的方法的优选第三实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0028] [图 4B] 图 4B 为表示本发明的方法的优选第三实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0029] [图 4C] 图 4C 为表示本发明的方法的优选第三实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0030] [图 4D] 图 4D 为表示本发明的方法的优选第三实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0031] [图 4E] 图 4E 为表示本发明的方法的优选第三实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0032] [图 4F] 图 4F 为表示本发明的方法的优选第三实施方式的工序顺序的截面简图。
- [0033] [图 5A] 图 5A 为表示本发明的方法的工序 (a) 的优选实施方式的截面简图。
- [0034] [图 5B] 图 5B 为表示本发明的方法的工序 (a) 的优选实施方式的截面简图。

具体实施方式

[0035] 本发明的第一目的在于提供一种呼吸区体积抑制剂,其以下述被膜形成成分作为主要成分、且在呼吸区内形成被膜,其特征在于,所述呼吸区体积抑制剂以对人的呼吸区内的气肿化的肺泡实质每 1 次给予 0.004 ~ 200g/ 施用的被膜形成成分、优选每 1 次 0.07 ~ 20g/ 施用、更优选每 1 次 0.5 ~ 5g/ 施用的被膜形成成分的方式来使用。

[0036] 根据本发明,有效地除去滞留在气肿化的肺泡或肺泡囊(以下,也简称为“肺泡实质”)内的空气,并且能够利用呼吸维持该减少的容量,因此,能够缓和・抑制由于肺气肿或给气支气管的阻塞引起的、作为使罹患者衰弱的一个原因的肺的过膨胀。另外,通过使气肿化的肺泡实质的大小减小至原来的大小以下,能够抑制・防止由它们的周围的肺泡实质引起的周边的支气管的压迫或阻塞。另外,本发明的治疗方法不需要以使用导管的治疗进行外科的处置,因此,能够减轻患者的负担。

[0037] 通常而言,正常的肺中,在两肺之间不存在旁路、或即使存在也极微小。但是,在气肿化的肺泡实质中通常存在与周边的肺泡连接的称作旁路的孔。因此,即使对气肿化并处于过膨胀状态的肺泡实质插入导管,欲抽吸其中的空气,由于空气从所述旁路流入,所以也不能缓和肺的过膨胀。相对于此,本发明中,向包括肺泡或肺泡囊的呼吸区中注入呼吸区体积抑制剂,在呼吸区的内壁形成被膜,能够使气肿化的肺泡实质实质上为封闭系统。因此,即使在气肿化的肺泡实质中存在旁路,由于气肿化的肺泡实质内的空气的抽吸除去时空气

的漏出较少或没有,所以也能确实地除去封闭体系内的空气,能够容易地、效率良好且迅速地减少肺泡实质的容量。

[0038] 本发明的被膜形成成分的 1 次的使用量(或给予量)取决于患者的年龄、症状的严重程度等,优选使用每 1 次施用为 0.004 ~ 200g、优选 0.07 ~ 20g/施用、更优选 0.5 ~ 5g/施用的被膜形成成分。

[0039] 本发明的呼吸区体积抑制剂优选为含有作为主要成分的被膜形成成分、被膜调整成分、和溶剂的组合物,相对于上述被膜形成成分 100 质量份,优选上述被膜调整成分为 0.1 ~ 100 质量份,上述溶剂为 100 ~ 5000 质量份,较优选上述被膜调整成分为 1 ~ 50 质量份,上述溶剂为 500 ~ 3000 质量份,更优选上述被膜调整成分为 5 ~ 25 质量份,上述溶剂为 1000 ~ 2000 质量份。

[0040] 从维持能注入的粘度、且被膜显示充分的强度的观点考虑,相对于被膜形成成分 100 质量份,被膜调整成分优选为 1 ~ 50 质量份的范围。

[0041] 从维持能注入的粘度、且被膜显示充分的强度的观点考虑,相对于被膜形成成分 100 质量份,溶剂优选为 1000 ~ 2000 质量份的范围。

[0042] 需要说明的是,本说明书的“给予量”是指对患者 1 次操作中的最初的初期给予量,即使在该给予后回收的情况,也不包括该回收的量。

[0043] 本发明的呼吸区体积抑制剂为以形成被膜的被膜形成成分作为主要成分的呼吸区体积抑制剂,优选上述被膜形成成分响应于外部刺激,由被膜形成的气球状密闭袋体沿着呼吸区内周面与上述呼吸区内表面密合地形成,并且通过从呼吸区外部将上述气球状密闭袋体内减压,使上述气球状密闭袋体收缩。

[0044] 由此,气球状且密闭袋状的被膜以与气肿化的肺泡实质内壁密合的方式形成,从而使气肿化的肺泡实质的弹性恢复,因此能够缓和·抑制肺的过膨胀。

[0045] 即,将对作为外部刺激的例如水分、二价的金属离子、氧、氢、氮、高分子电解质等响应而形成膜的刺激响应性材料用于本发明的被膜形成成分时,若将以该被膜形成成分作为主要成分的呼吸区体积抑制剂注入气肿化的肺泡实质、及其附近,则呼吸区的内壁表面的水分或钙等的外部刺激与被膜形成成分反应,覆盖密合呼吸区的内壁的整面,形成被膜,并且除呼吸区体积抑制剂的注入口以外,该被膜形成封闭系统,因此,由该被膜构成的气球状密闭袋体以与气肿化的肺泡实质内壁密合的方式形成。另外,上述气球状密闭袋体的形状的被膜依赖于外部刺激的量和时间等而固化,由此即使使上述气球状密闭袋体内部为减压条件下也不产生破裂而发生收缩,因此,能够确实地除去上述气球状密闭袋体内部的空气,能够容易地、效率良好且迅速地减少肺泡实质的容量。另外,上述气球状密闭袋体的被膜随着时间的经过而固体化,或者该被膜的固化速度慢、收缩后被膜形成结束,因此能够维持气肿化的肺泡实质的收缩状态,能够效率良好地减少肺泡实质容量,利用呼吸维持该减少的容量。因此,认为能够缓和·抑制由于肺气肿或给气支气管的阻塞引起的、作为使罹患者衰弱的一个原因的肺的过膨胀。

[0046] 另外,优选本发明的气球状密闭袋体以沿着呼吸区(例如肺泡实质)内周面的方式与上述呼吸区内表面密合地形成后,通过从呼吸区外部将上述气球状密闭袋体内减压,该气球状密闭袋体和呼吸区成为一体进行收缩。由此,能够抑制·防止由周围的正常的肺泡实质引起的周边的支气管的压迫和阻塞。

[0047] 本发明的外部刺激是指被膜形成成分响应的化学物质或物理因子,为也包括被膜形成成分本身的概念,外部刺激本身可以为来自生物体内的成分、或在本发明的呼吸区体积抑制剂中另外含有。另外,本发明的外部刺激优选含有外部刺激成分,作为该成分,可以举出水分;二价的金属离子;氧、氢、或氮等反应气体;或高分子电解质等。

[0048] 作为本发明的被膜形成成分,优选对外部刺激响应,形成由被膜构成的气球状密闭袋体,进而优选为该气球状密闭袋体和呼吸区(例如肺泡实质)易于粘合的材料。由此,膜状的气球状密闭袋体例如以沿着肺泡实质内周面的方式与上述呼吸区内表面密合地形成后,肺泡实质可以和气球状密闭袋体成为一体而收缩。作为该被膜形成成分的材料,优选为高分子或膜形成高分子前体(单体),较优选为粘附性高分子、膜形成高分子前体、或高分子电解质。

[0049] 上述粘附性高分子是指应用于肺泡实质等生物体组织时显示粘附性(附着性)的高分子聚合物。作为该粘附性高分子,没有特限制,只要为具有对肺泡实质的粘附性,且能够封闭旁路的高分子即可,医疗用途中通常使用的材料同样地可以使用。具体而言,可以举出淀粉、阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸丙二醇酯、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纤维素钠、黄原酸胶、结冷胶、明胶、水解明胶、聚丙烯酸、聚丙烯酸盐、聚丙烯酸部分中和物、聚丙烯酸淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇(PVA)、甲基纤维素(MC)、羧甲基纤维素(CMC)、羧甲基纤维素钠等。上述粘附性高分子可以单独使用、或以2种以上混合物的形态进行使用。上述粘附性高分子中,优选羧基乙烯基聚合物、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、甲基纤维素、淀粉、海藻酸钠、明胶、水解明胶等水溶性聚合物,较优选淀粉、海藻酸钠、明胶、水解明胶。它们对生物体组织的粘附性(附着性)优异,不易发生从应用部位的垂落。另外,用这些材料制作的被膜与气肿化的肺泡实质内壁的一体性优异,肺泡实质被缩小后,也不易发生或不发生被膜的剥离。

[0050] 呼吸区体积抑制剂中的粘附性高分子的浓度没有特别限制,优选为0.5~50质量%。如果为上述浓度,则呼吸区体积抑制剂显示对肺泡实质内壁良好的粘附性(附着性)。

[0051] 本发明的粘附性高分子的重均分子量没有特别限制,为10000~10000000,较优选为100000~5000000,进一步较优选为500000~2500000。

[0052] 需要说明的是,重均分子量的测定方法可以利用公知的方法进行,例如可以通过光散射、GPC等色谱法、粘度测定法、TOFMASS等而算出,本发明中的重均分子量通过GPC测定(Waters公司制)进行。

[0053] 对于本发明的膜形成高分子前体,用肺泡实质等生物体组织表面的水分开始反应(固化),另外,存在时,只要能够封闭旁路即可,没有特别限制。具体而言,优选使用氰基丙烯酸酯类单体。此时,氰基丙烯酸酯类单体与水分接触时,聚合而形成聚氰基丙烯酸酯。具体可以举出 α -氰基丙烯酸甲酯、 α -氰基丙烯酸乙酯、 α -氰基丙烯酸丙酯、 α -氰基丙烯酸丁酯、 α -氰基丙烯酸环己酯、 α -氰基丙烯酸庚酯、 α -氰基丙烯酸辛酯等 α -氰基丙烯酸烷基酯及 α -氰基丙烯酸环烷基酯; α -氰基丙烯酸烯丙酯、 α -氰基丙烯酸甲代烯丙酯、 α -氰基丙烯酸环己烯酯等 α -氰基丙烯酸链烯基酯及 α -氰基丙烯酸环烯基酯; α -氰基丙烯酸炔丙基酯等 α -氰基丙烯酸炔基酯; α -氰基丙烯酸苯基酯、 α -氰基丙烯酸甲苯甲

酰基酯等 α -氰基丙烯酸芳基酯;含有杂原子的 α -氰基丙烯酸甲氧基乙酯、 α -氰基丙烯酸乙氧基乙酯、 α -氰基丙烯酸糠酯;含硅的 α -氰基丙烯酸三甲基甲硅烷基甲酯、 α -氰基丙烯酸三甲基甲硅烷基乙酯、 α -氰基丙烯酸三甲基甲硅烷基丙酯、 α -氰基丙烯酸二甲基乙烯基甲硅烷基甲酯等。这些 α -氰基丙烯酸酯可以单独使用、或者以 2 种以上的混合物的形态进行使用。其中,优选 α -氰基丙烯酸环己基酯、 α -氰基丙烯酸庚酯、 α -氰基丙烯酸辛酯、 α -氰基丙烯酸乙酯等。如上所述,酯侧链长较长的氰基丙烯酸酯的聚合固化物(固化层)柔软,因此,气肿化的肺泡实质(肺泡或肺泡囊)能容易地收缩。

[0054] 作为上述高分子电解质,可以举出具有负电荷的高分子电解质、及具有正电荷的高分子电解质。

[0055] 此处,作为具有负电荷的高分子电解质,只要为具有至少 1 个、优选具有 2 个以上的阴离子性基团的高分子电解质即可,没有特别限制。例如可以举出多聚氨基酸;人工合成的合成多肽;肝素、透明质酸、软骨素、果胶、琼脂糖、糖胺多糖、纤维素、淀粉等多糖类;人工合成的多糖类等。上述高分子电解质可以单独使用、或以 2 种以上的混合物的形态使用。其中,优选肝素、透明质酸、软骨素、果胶、琼脂糖、糖胺多糖,较优选肝素、透明质酸。

[0056] 另外,具有负电荷的高分子电解质可以通过将具有负电荷的单体聚合而得到。此处,作为具有负电荷的单体,并不限于以下物质,可以举出具有选自磺基(-SO₃H)、羧基(-COOH)、膦酸基(-PO₃H₂)等中的至少一个官能团的单体等。

[0057] 上述中,作为具有磺基(-SO₃H)的单体,没有特别限定,例如可以举出乙烯基磺酸(乙烯磺酸)、2-丙烯磺酸、3-丁烯磺酸、4-戊烯磺酸、(甲基)丙烯酸磺甲基酯、(甲基)丙烯酸-2-磺乙基酯、(甲基)丙烯酸-3-磺丙基酯、(甲基)丙烯酸-2-甲基-3-磺丙基酯、(甲基)丙烯酸-4-磺丁基酯、N-(2-磺乙基)(甲基)丙烯酸-4-磺丁基酯、2-(甲基)丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸、N-(2-磺乙基)(甲基)丙烯酰胺、N-(1-甲基-2-磺乙基)(甲基)丙烯酰胺、N-(2-甲基-3-磺丙基)(甲基)丙烯酰胺、N-(4-磺丁基)(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸-10-磺癸基酯、苯乙烯磺酸、(甲基)烯丙基磺酸酯、烯丙基磺酸、3-(甲基)丙烯酰氧基-2-羟基丙基磺酸酯、3-(甲基)丙烯酰氧基-2-羟基丙基磺苯基醚、3-(甲基)丙烯酰氧基-2-羟基丙基氧基磺基苯甲酸酯、4-(甲基)丙烯酰氧基丁基磺酸酯、(甲基)丙烯酰胺甲基磺酸、(甲基)丙烯酰胺乙基磺酸、2-甲基丙磺酸(甲基)丙烯酰胺等。

[0058] 另外,作为具有羧基的单体,没有特别限制,例如可以举出(甲基)丙烯酸、马来酸、富马酸、戊烯二酸、衣康酸、巴豆酸、山梨酸、肉桂酸、N-(甲基)丙烯酰基甘氨酸、N-(甲基)丙烯酰基天门冬氨酸、N-(甲基)丙烯酰基-5-氨基水杨酸、琥珀酸单 2-(甲基)丙烯酰基氧基乙基酯、邻苯二甲酸单 2-(甲基)丙烯酰基氧基乙基酯、苹果酸单 2-(甲基)丙烯酰基氧基乙基酯、6-(甲基)丙烯酰基氧基乙基萘-1,2,6-三甲酸、0-(甲基)丙烯酰基酪氨酸、N-(甲基)丙烯酰基酪氨酸、N-(甲基)丙烯酰基苯基丙氨酸、N-(甲基)丙烯酰基对氨基苯甲酸、N-(甲基)丙烯酰基邻氨基苯甲酸、对乙烯基苯甲酸、2-(甲基)丙烯酰基氧基苯甲酸、3-(甲基)丙烯酰基氧基苯甲酸、4-(甲基)丙烯酰基氧基苯甲酸、N-(甲基)丙烯酰基-5-氨基水杨酸、N-(甲基)丙烯酰基-4-氨基水杨酸等。

[0059] 作为具有膦酸基的单体,没有特别限制,例如可以举出(甲基)丙烯酸膦酰氧基乙基酯、3-膦酰基丙酸-3-(甲基)丙烯酰氧基丙基酯、膦酰基乙酸-3-(甲基)丙烯酰氧基丙基酯、3-膦酰基丙酸-4-(甲基)丙烯酰氧基丁基酯、膦酰基乙酸-4-(甲基)丙烯酰氧基丁

基酯、3- 磷酸基丙酸 -5-(甲基) 丙烯酰氧基戊基酯、磷酸基乙酸 -5-(甲基) 丙烯酰氧基戊基酯、6-(甲基) 丙烯酰氧基己基 -3- 磷酸基丙酸酯、磷酸基乙酸 -6-(甲基) 丙烯酰氧基己基酯、3- 磷酸基丙酸 -10-(甲基) 丙烯酰氧基癸基酯、磷酸基乙酸 -10-(甲基) 丙烯酰氧基癸基酯、苯基磷酸 -2-(甲基) 丙烯酰氧基乙基酯、2-(甲基) 丙烯酰基氧基乙基磷酸、10-(甲基) 丙烯酰基氧基癸基磷酸、N-(甲基) 丙烯酰基 - ω - 氨基丙基磷酸等。上述单体可以单独使用,或也可以组合 2 种以上使用。

[0060] 此处,本发明的具有负电荷的高分子电解质的重均分子量没有特别限制,为约 10,000 ~ 约 1,000,000,较优选为约 100,000 ~ 约 700,000,进一步优选为约 200,000 ~ 约 500,000。

[0061] 另外,作为上述具有正电荷的高分子电解质,只要具有至少 1 个、优选 2 个以上的阳离子性基团即可,没有特别限制。例如,可以举出在侧链上具有 N, N- 二甲基氨基烷基的有机化合物;聚乙烯亚胺等。上述高分子电解质可以单独使用、或者以 2 种以上的混合物的形态使用。其中,优选重均分子量为约 10,000 ~ 约 1,000,000 的聚(N, N- 二甲基氨基丙基丙烯酰胺)、重均分子量为约 10,000 ~ 约 1,000,000 的聚(N, N- 二甲基氨基乙基丙烯酰胺)、重均分子量为约 10,000 ~ 1,000,000 的聚乙烯亚胺,较优选重均分子量为约 10,000 ~ 约 500,000 的聚(N, N- 二甲基氨基丙基丙烯酰胺)、重均分子量为约 10,000 ~ 约 500,000 的聚(N, N- 二甲基氨基乙基丙烯酰胺)、重均分子量为约 10,000 ~ 500,000 (特别为约 100,000) 的聚乙烯亚胺。

[0062] 另外,具有正电荷的高分子电解质可以通过将具有正电荷的单体聚合而得到。此处,作为具有正电荷的单体,并不限于以下例子,可以举出具有选自氨基(-NH₂)、亚氨基(=NH、-NH-)、咪唑基、吡啶基等中的至少一个官能团的单体等。

[0063] 上述中,作为具有氨基的单体,没有特别限制,例如可以举出(甲基)烯丙基胺、(甲基)丙烯酸氨基乙基酯、(甲基)丙烯酸氨基丙基酯、(甲基)丙烯酸二甲基氨基乙基酯、(甲基)丙烯酸二乙基氨基乙基酯、(甲基)丙烯酸甲基乙基氨基乙基酯、(甲基)丙烯酸二甲基氨基丙基酯、二甲基氨基苯乙烯、二乙基氨基苯乙烯、(甲基)丙烯酸吗啉代乙基酯、赖氨酸等。

[0064] 作为具有亚氨基的单体,没有特别限制,例如可以举出(甲基)丙烯酸-N- 甲基氨基乙基酯、(甲基)丙烯酸-N- 乙基氨基乙基酯、(甲基)丙烯酸-N- 叔丁基氨基乙基酯、吡丙啶等。

[0065] 作为具有咪唑基的单体,可以举出 4- 乙烯基咪唑、N- 乙烯基-2- 乙基咪唑、N- 乙烯基-2- 甲基咪唑等。

[0066] 作为具有吡啶基的单体,可以举出 2- 乙烯基吡啶、4- 乙烯基吡啶、2- 甲基-5- 乙烯基吡啶等。

[0067] 上述单体可以单独使用,或组合 2 种以上使用。

[0068] 此处,本发明的具有正电荷的高分子电解质的重均分子量没有特别限制,优选为 10,000 ~ 1,000,000,较优选为 100,000 ~ 500,000。

[0069] 需要说明的是,除了上述具有负电荷或上述具有正电荷的单体之外,本发明的高分子电解质还可以具有来自其他单体的结构单元。此处,作为其他单体,没有特别限制,可以使用公知的单体。具体而言,可以举出上述具有羧基的单体的钠盐、钾盐、铵盐等盐的形

态；上述具有磺基的单体的一价金属盐、二价金属盐、铵盐及有机胺盐；三甘醇二（甲基）丙烯酸酯、（聚）乙二醇二（甲基）丙烯酸酯、聚丙二醇二（甲基）丙烯酸酯、（聚）乙二醇（聚）丙二醇二（甲基）丙烯酸酯等（聚）烷撑二醇二（甲基）丙烯酸酯类；己二醇二（甲基）丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三（甲基）丙烯酸酯、三羟甲基丙烷二（甲基）丙烯酸酯等二官能（甲基）丙烯酸酯类；三甘醇二苹果酸酯、聚乙二醇二苹果酸酯等（聚）烷撑二醇二苹果酸酯类；（甲基）丙烯酸甲酯、（甲基）丙烯酸乙酯、（甲基）丙烯酸丙酯、（甲基）丙烯酸缩水甘油酯、巴豆酸甲酯、巴豆酸乙酯、巴豆酸丙酯等不饱和单羧酸类和碳原子数 1～4 的醇形成的酯；甲基（甲基）丙烯酰胺之类不饱和单羧酸类和碳原子数 1～30 的胺形成的酰胺类；苯乙烯、 α -甲基苯乙烯、乙烯基甲苯、对甲基苯乙烯等乙烯基芳香族类；1,4-丁二醇单（甲基）丙烯酸酯、1,5-戊二醇单（甲基）丙烯酸酯、1,6-己二醇单（甲基）丙烯酸酯等链烷二醇单（甲基）丙烯酸酯类；丁二烯、异戊二烯、2-甲基-1,3-丁二烯、2-氯-1,3-丁二烯等二烯类；（甲基）丙烯酰胺、（甲基）丙烯酸烷基酰胺、N-羟甲基（甲基）丙烯酰胺、N,N-二甲基（甲基）丙烯酰胺等不饱和酰胺类；（甲基）丙烯腈、 α -氯丙烯腈等不饱和腈类；乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯等不饱和酯类；（甲基）丙烯酸氨基乙酯、（甲基）丙烯酸甲基氨基乙酯、（甲基）丙烯酸二甲基氨基乙酯、（甲基）丙烯酸二甲基氨基丙酯、（甲基）丙烯酸二丁基氨基乙酯、乙烯基吡啶等不饱和胺类等。这些其他单体可以单独使用或组合 2 种以上使用。需要说明的是，对于高分子电解质还具有来自其他单体的结构单元时的、其他单体的使用量，只要为不破坏由上述具有正电荷或负电荷的单体产生的效果的程度即可，没有特别限制。其他单体的使用量相对于总单体优选为 1～10 质量%。

[0070] 制造本发明的高分子电解质的方法没有特别限定，可以使用公知的聚合方法，通常可以使用聚合引发剂使上述单体聚合。单体成分的聚合方法没有特别限制，例如可以利用溶剂中的聚合或本体聚合等方法进行。另外，本发明的高分子电解质、粘附性高分子为嵌段共聚物或接枝共聚物的情况，例如可以举出活性聚合、使用大分子单体的聚合、使用高分子聚合引发剂的聚合、缩聚等，但没有特别限定。

[0071] 另外，本发明的呼吸区体积抑制剂优选为含有作为主要成分的被膜形成成分、被膜调整成分和溶剂的组合物。作为该溶剂，根据使用的被膜形成成分适当选择，只要能够溶解或分散被膜形成成分即可。具体可以举出水；二甲基亚砷、二甲基甲酰胺；乙二醇、二甘醇、丙二醇、三甘醇、聚乙二醇、聚丙二醇等醇类；橄榄油、蓖麻油、角鲨烷、羊毛脂等油脂类等。上述溶剂可以单独使用，或以 2 种以上的混合液的形式使用。

[0072] 另外，选择水作为本发明的呼吸区体积抑制剂的构成成分时，由于利用缓冲溶液，为了成为期望的 pH，可以向水中适当添加盐。

[0073] 进而，上述被膜调整成分优选具有调整本发明的呼吸区体积抑制剂的粘度的作用、控制表面张力的作用、和使本发明的呼吸区体积抑制剂为泡状的作用，作为该被膜调整成分的例子，可以举出公知的表面活性剂、粘度调整剂、公知的发泡剂、公知的消泡剂，具体可以举出氮气、氦气、氩气、一氧化碳、二氧化碳、二氧化碳气体、氧、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等低级醇；硅油等硅类化合物；2-乙基己醇、二异丁基甲醇、戊醇、三丁基磷酸酯、辛基磷酸酯钠、硬脂酸金属盐、棕榈酸金属盐、硬脂酸异戊基酯、聚乙二醇、Miglyol（商品名；中碳链脂肪酸和甘油或其它乙二醇形成的酯）、二甘醇月桂酸酯、失水山梨糖醇油酸三酯、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯、普朗尼克型非离子活性剂、碳酸氢钠、柠

檬酸、聚烷撑二醇及其衍生物等有机极性化合物等。上述被膜调整成分可以单独使用、或以 2 种以上的混合物的形态使用。

[0074] 另外,本发明的呼吸区体积抑制剂优选为泡状,这种情况下,特别优选如下制造泡状呼吸区体积抑制剂:可以导入氮气、氦气、氩气、一氧化碳、二氧化碳、二氧化碳气体、氧等作为上述被膜调整成分,使其为泡状,或者可以将碳酸氢钠、柠檬酸作为上述被膜调整成分添加至本发明的呼吸区体积抑制剂中,使氯化钠及柠檬酸以粉末的状态分散,由此制造泡状呼吸区体积抑制剂。需要说明的是,泡状呼吸区体积抑制剂的制造并不限定于上述方法。

[0075] 对于本发明的膜形成成分响应的外部刺激,可以作为外部刺激成分包含在本发明的呼吸区体积抑制剂中,作为该外部刺激,可以举出温度、pH、光、电场、磁场、化学物质等。作为本发明的外部刺激成分,可以根据使用的膜形成成分适当选择,优选为水、2 价的金属离子、反应性气体、或高分子电解质。需要说明的是,该高分子电解质可以举出上述本发明的高分子电解质。

[0076] 另外,作为上述 2 价的金属离子,可以举出钙离子、镁离子、钡离子、铁离子、铜离子等,可以举出将在溶液中产生 2 价金属离子的化合物、例如氯化钙、磷酸氢钙、磷酸二氢钙、磷酸三钙、硫酸钙、氢氧化钙、氯化镁、氯化钡等溶解在水中所得的溶液等。

[0077] 作为上述反应性气体,根据使用的刺激响应材料适当选择,没有特别限制,例如考虑高分子电解质对肺泡实质表面的均匀的覆盖等时,优选为与导入的高分子电解质相比粘稠性低的气体。例如可以举出空气、氧、二氧化碳、一氧化碳、氮、氦气、氩气等。

[0078] 本发明的被膜形成成分优选包括粘附性高分子,并且上述外部刺激成分为反应性气体,选择粘附性高分子作为被膜形成成分时,作为溶剂,上述溶剂中优选水、二甲基亚砜,较优选水。它们的安全性优异。

[0079] 本发明的被膜形成成分优选含有高分子电解质 (A),并且上述外部刺激成分为高分子电解质 (B)、或高分子电解质 (B) 及高分子电解质 (A)。换言之,选择高分子电解质作为被膜形成成分时,作为外部刺激成分,包括除该高分子电解质以外的,且与作为被膜形成成分选择的高分子电解质的电荷为不同符号的高分子电解质。因此,本发明中,高分子电解质 (A) 的电荷与高分子电解质 (B) 的电荷为不同符号。因此,为了使高分子电解质 (A) 及 (B) 的电荷为不同符号,可以适当选择上述单体,分别制造高分子电解质 (A) 及 (B)。另外,高分子电解质 (A) 及 (B) 从上述高分子电解质的示例中选择。

[0080] 如上所述,使被膜形成成分为高分子电解质 (A)、外部刺激成分为该高分子电解质 (B) 时,由于高分子电解质 (A) 和高分子电解质 (B) 的静电相互作用,这些电解质之间附聚,以覆盖呼吸区的内壁的整面的方式密合地形成所谓的离子络合物被膜,且该离子络合物被膜的除呼吸区体积抑制剂的注入口以外,该被膜形成封闭的体系,因此,形成由该被膜构成的气球状密闭袋体。由此,若除去上述气球状密闭袋体内部的空气,则能够容易地、效率良好且迅速地减少肺泡实质的容量。

[0081] 因此,本发明的呼吸区体积抑制剂优选分别独立地具有含有作为被膜形成成分的高分子电解质 (A)、溶剂和膜调整成分的第一被膜形成成分;及含有作为外部刺激成分的高分子电解质 (B)、溶剂和膜调整成分的外部刺激成分,还可以具有含有作为被膜形成成分的高分子电解质 (A)、溶剂和膜调整成分的第二被膜形成成分,这种情况下也优选各自不混合、分别独立地具有。

[0082] 对于上述情况的被膜形成成分中的组成比,相对于被膜形成成分 100 质量份,优选被膜调整成分为 5 ~ 25 质量份,溶剂为 75 ~ 95 质量份,对于外部刺激成分中的组成比,相对于外部刺激成分 100 质量份,优选被膜调整成分为 5 ~ 25 质量份,溶剂为 75 ~ 100 质量份。

[0083] 高分子电解质 (A) 及高分子电解质 (B) 的混合比没有特别限制。高分子电解质 (A) 和高分子电解质 (B) 的混合比 (质量比) 优选为 1 : 0.1 ~ 5,较优选为 1 : 0.5 ~ 2。如果为上述混合比,高分子电解质 (A) 及高分子电解质 (B) 效率良好地反应,能够在气肿化的肺泡实质内壁整面形成离子络合物被膜。

[0084] 需要说明的是,后述的本发明的呼吸区体积抑制剂的使用方法中也详细说明了,第一被膜形成成分、第二被膜形成成分及外部刺激成分优选各自独立地、分别被注入呼吸区。

[0085] 另外,选择高分子电解质作为被膜形成成分时,上述高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 可以直接被注入呼吸区中,也可以以溶解或分散在适当的溶剂中的状态使用。作为在后者的情况中可使用的溶剂,没有特别限制,只要能将高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 溶解或分散,且安全即可。例如可以举出水;二甲基亚砷、二甲基甲酰胺;乙二醇、二甘醇、丙二醇、三甘醇、聚乙二醇、聚丙二醇等醇类;橄榄油、蓖麻油、角鲨烷、羊毛脂等油脂类等。上述溶剂可以单独使用、或以 2 种以上的混合液的状态使用。上述溶剂中,优选水、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺,较优选水。它们的安全性优异。

[0086] 选择膜形成高分子前体作为本发明的被膜形成成分时,上述外部刺激优选为水,选择粘附性高分子作为本发明的被膜形成成分时,优选为 2 价的金属离子。

[0087] 使用能与 2 价的金属离子反应形成 (固化) 膜的材料 (刺激响应性材料) 作为膜形成成分时,该材料可以与存在于气肿化的肺泡实质表面的钙离子等反应 (固化),形成被膜。或者,可以在将该材料注入呼吸区之前,事先经由导管等将具有 2 价金属离子的溶液注入呼吸区中。由此,可以促进被膜的形成。这里,作为具有 2 价金属离子的溶液,只要和上述材料反应 (固化) 开始、并且在存在时能够封闭旁路即可,没有特别限制,可以根据上述材料的种类适当选择。具体而言,作为上述材料与具有 2 价金属离子的溶液的组合,可以举出将海藻酸与在溶液中产生钙离子、镁离子、钡离子等 2 价金属离子的化合物,例如氯化钙、磷酸氢钙、磷酸二氢钙、磷酸三钙、硫酸钙、氢氧化钙、氯化镁、氯化钡等溶解在水中所得的溶液等。其中,优选将海藻酸和在溶液中产生钙离子的化合物溶解在水中所得的溶液。这种情况下,海藻酸和钙化合物交联反应 (蛋盒结构) 并凝胶化,在气肿化的肺泡实质内壁效率良好地形成被膜。

[0088] 本发明的呼吸区体积抑制剂的被膜形成成分为膜形成高分子前体、或粘附性高分子,还含有膜调整成分,且上述外部刺激优选为水或 2 价的金属离子。

[0089] 本发明的呼吸区体积抑制剂可以仅含有上述被膜形成成分作为有效成分,也可以含有其他成分,作为其他成分,可以举出制剂上需要的物质,也可以适当使用制药的领域中使用的药学上可接受的载体、缓冲剂、保存剂、抗氧化剂等添加剂。另外,这些添加剂的含量可由本领域技术人员适当确定。

[0090] 以下,详细说明本发明的呼吸区体积抑制剂的使用方法。

[0091] 本发明的对于肺气肿的呼吸区体积抑制剂的使用方法包括以下工序:工序 (a),

将导管插入支气管或细支气管；工序 (b)，经由上述导管在包括肺泡或肺泡囊的呼吸区中注入呼吸区体积抑制剂，在上述呼吸区的内壁形成被膜；及工序 (c)，使上述肺泡或肺泡囊收缩。需要说明的是，本说明书中，所谓呼吸区体积抑制剂的使用方法，是以肺气肿的治疗作为目的使用该药剂的方法，该称作“治疗”的术语是指以治愈、缓和、减轻、修复、预防或改善肺气肿、肺气肿的症状、或肺气肿继发的症状为目的的医疗行为。

[0092] 以下，一边参照附图一边详细说明本发明。

[0093] 图 1A ~ C 为表示本发明的方法的工序顺序的截面简图。即，根据本发明的呼吸区体积抑制剂的使用方法时，如图 1A 及图 1B 所示，将导管 1 插入支气管或细支气管 2 中 [工序 (a)]，经由该导管在包括肺泡或肺泡囊 3 的呼吸区中注入呼吸区体积抑制剂 4 (14、24、26)，在上述呼吸区的内壁形成被膜 5 (16、27) [工序 (b)]，进而使上述肺泡或肺泡囊收缩 [工序 (c)]。以下，详细叙述各工序，但各工序并不限定于下述形态。

[0094] 1. 工序 (a)

[0095] 本工序中，将导管插入支气管或细支气管中。详细而言，如图 1A、图 2A、图 3A 及图 4A 所示，将导管 1 插入通往包括气肿化的肺泡或肺泡囊（以下，也简称作“气肿化的肺泡实质”）3 的呼吸区的支气管或细支气管 2 中。

[0096] 此处，导管没有特别限制，可以根据导入的支气管或细支气管的直径（分支次数）适当选择。具体而言，可以使用医疗用途中使用的公知的呼吸器系统、循环器系统、消化系统导管等。另外，导管的构造也没有特别限制，可以具有球囊 (balloon)、或不具有球囊，但若考虑向气管内的输送的容易性和密封性等，则优选具有球囊。导管的管腔的数量也没有特别限制，可根据如以下详细说明确定的工序 (b) 和 (c) 中使用的物质的数量、球囊的有无等适当选择。

[0097] 另外，将上述导管 1 插入气肿化的肺泡实质 3 时，如图 5A 所示，可以借助配置在更靠近近位部侧的鞘 31。上述鞘 31 的结构没有特别限制，可以具有球囊或不具有球囊，但优选具有能阻塞支气管或细支气管的球囊 31a。本发明中可适合使用的鞘 31 和导管 1 的结构模式图如图 5B 所示。此时，配置在鞘 31 上的球囊 31a 及配置在导管 1 上的球囊 1a 向支气管或细支气管内的设置位置没有特别限制。优选配置在鞘 31 上的球囊 31a 设置在支气管上，配置在导管 1 上的球囊 1a 设置在更靠近末端侧的支气管、特别是细支气管上。如上所述，通过利用球囊 31a 阻塞支气管或细支气管，能够提高比鞘更靠近远位部侧的气密度，利用上述导管的气肿化的肺泡实质的更有效的处置成为可能。另外，通过用球囊 1a 及 31a 双方阻塞支气管或细支气管的不同部位，能够分别容易地调节球囊 1a 及 31a 间（例如正常的肺泡实质）的压力以及比球囊 1a 更靠近末梢侧（例如气肿化的肺泡实质）的压力。

[0098] 通过用球囊 31a 阻塞支气管或细支气管，在比球囊 31a 更靠近近位侧的位置施加呼吸压，能维持换气，能够进行有效且安全的处置。这里，球囊 31a 的扩张·收缩方法没有特别限制，可以使用设置在鞘 31 的基端侧的三通旋塞阀 34 进行。

[0099] 进而，通过使比鞘 31 附属的球囊 31a 更靠近远位部的压力恒定，能够稳定地进行比导管 1 更靠近前端侧的操作。作为一个例子，通过用球囊 31a 阻塞支气管或细支气管，将比鞘 31 更靠近远位部的部位减压，提高支气管壁或细支气管壁在导管 1 附属的球囊 1a 上的密合度，并且防止从旁路向比导管 1 更靠近远位部的部位的气体流入，从而使比导管更靠近远位部的减压容易。另外，以恒定压力在比导管 1 更靠近远位部的部位注入药剂时，使

比上述鞘 31 更靠近远位部的压力比药剂注入压力小,保持恒定,由此可效率良好地送达药剂。此处,比鞘 31 更靠近前端(末梢)侧或比导管 1 更靠近前端(末梢)侧的压力的控制方法没有特别限制。具体而言,如图 5B 所示,在鞘 31 的基端侧设置密封阀体 32,借助该密封阀体 32 将导管 1 插入鞘 31 中。通过如上所述设置密封阀体 32,能够使比鞘 31 更靠近前端(末梢)侧的肺泡实质内成为封闭体系,因此能够容易地进行该部位的壓力控制。另外,在鞘 31 的基端部设置三通旋塞阀 33,由该三通旋塞阀 33 导入或抽吸气体 38,由此能够控制比鞘 31 更靠近前端(末梢)侧的肺泡实质内的压力。比导管 1 更靠近前端(末梢)侧的压力的控制方法也可同样地进行。即,如图 5B 所示,在导管 1 的基端侧设置密封阀体 35。通过如上所述设置密封阀体 35,能够使比导管 1 更靠近前端(末梢)侧的肺泡实质内成为封闭体系,因此能够容易地进行该部位的壓力控制。另外,在导管 1 的基端侧设置三通旋塞阀 36,由该三通旋塞阀 36 导入或抽吸气体或液体 39,由此能够控制比导管 1 更靠近前端(末梢)侧的肺泡实质内的压力。另外,球囊 1a 的扩张·收缩方法没有特别限制,可使用设置在导管 1 的基端侧的三通旋塞阀 37 进行。另外,以使导管 1 向期望位置的插入更容易为目的,导管 1 可以具有用于导入导丝 40 的管腔。

[0100] 例如,具有用于阻塞支气管的球囊 1a 的导管 1,可以使用在远位部侧和近位部侧具有开口部、且在远位部侧具有能送液的管腔的导管;心脏血管领域中用于血管内腔的狭窄治疗的 OTW 型的 PTCA 导管。此处,导管可以使用市售品,例如可以使用心脏血管领域中用于使导丝通过血管内腔的狭窄的微导管(例如 FINECROSS(注册商标)、泰尔茂株式会社制)、PTCA 导管(例如 Ryujin Plus OTW(注册商标)、泰尔茂株式会社制)等。此处,上述导管可从支气管镜的工作管腔被插入支气管内腔,但如果能将导管配置在任意的位置,则不需要使用支气管镜。另外,导管 1 或球囊 1a 的扩张时的外径没有特别限制,可以根据支气管或细支气管 2 的直径适当选择。具体而言,球囊 1a 的扩张时的外径期望采用比插入的与想要进行覆盖的任意肺泡囊(空气囊)或肺泡的组织连通的支气管或细支气管 2 的内径稍大的尺寸。较期望球囊 1a 的扩张时的外径 $[Y(\text{mm})]$ 为支气管或细支气管 2 的内径 $[X(\text{mm})]$ 的约 1~2 倍。此时,由富有弹性的平滑肌形成的支气管或细支气管不会过度地受到损伤,能够压接在导管或球囊部上。另外,除上述以外,也能够提高后述的将呼吸区体积抑制剂 4 从呼吸区排出时的除去效率。

[0101] 本工序中,可以将导丝插入导管的管腔(例如送液用的管腔)中,将导管导入支气管或细支气管 2 中。由此,能够一边保持导丝的前端配置在比导管的前端更靠近末梢侧的位置关系,一边进行操作。因此,能够将导管前端部诱导至比支气管或细支气管 2 更靠近末梢侧的肺泡囊(空气囊)或肺泡的组织附近。此处,作为导丝,可以使用医疗用途中使用的公知的呼吸器系统、循环器系统、消化器系统导丝等,其外径等可根据使用的导管的管腔的大小等适当选择。具体而言,可以使用心脏血管的治疗中使用的导丝,例如 Runthrough(注册商标)(泰尔茂株式会社制,外径:0.014 英寸)的导丝(以下记为 GW)等。

[0102] 优选在导丝的前端部或导管的前端配置具有造影性的构件。通过在 X 射线透视下观察,把握从内窥镜的前端突出的导丝及导管的前端位置,能够诱导直至利用 X 射线透视或 CT 摄影事先特别确定的包括气肿化的肺泡或肺泡囊的呼吸区。这种情况下,利用 X 射线透视确认导管的前端到达目标部位后,拔去导丝。另外,优选一边保持将导丝的前端配置在比导管的前端更靠近末梢侧的位置关系,一边进行操作。此外,优选导管前端具有能够

抑制·防止附着在具有网眼结构或多个孔等的、以肺泡、肺泡囊为代表的呼吸区内壁上的结构。

[0103] 2. 工序 (b)

[0104] 本工序中,借助导管将呼吸区体积抑制剂注入包括肺泡或肺泡囊的呼吸区中,在上述呼吸区的内壁上形成被膜。通过该工序,即使在气肿化的肺泡实质存在旁路(图 1A 中的符号 6),用呼吸区体积抑制剂在包括气肿化的肺泡实质的旁路在内的内壁整面上形成作为气球状密闭袋体的被膜。即,通过该工序,气肿化的肺泡实质内的除与支气管或细支气管的连通口以外的部分形成封闭体系(图 1B)。因此,在下一工序中使肺泡实质收缩时,从气肿化的肺泡实质漏出的空气很少或没有,因此,能够确实地除去封闭体系内的空气,效率良好地减少肺泡实质的容量。另外,上述被膜的形成使气肿化的肺泡实质的弹性恢复,因此,能够缓和·抑制肺的过膨胀。需要说明的是,本说明书中,所谓“呼吸区”是支气管树(respiratory bronchiole)及肺泡域(twoalveoli)的比支气管更靠近末端侧的呼吸器官的总称。具体而言,呼吸区包括支气管、细支气管、终末细支气管、呼吸性细支气管、肺泡管(肺泡道)、肺泡、肺泡囊、肺静脉、肺动脉,优选包括呼吸性细支气管、肺泡管(肺泡道)、肺泡、肺泡囊、肺静脉。

[0105] 呼吸区体积抑制剂借助导管被注入包括肺泡或肺泡囊的呼吸区、特别是气肿化肺泡实质中,此时,如图 2B 所示,使用具有球囊 1a 的导管 1 注入呼吸区体积抑制剂 4 之前,优选扩张该球囊 1a,阻塞支气管或细支气管 2。即,本发明的方法优选进一步包括:导管具有球囊,在工序 (b) 中,注入呼吸区体积抑制剂之前,扩张球囊,阻塞支气管或细支气管。通过上述操作,能够抑制·防止呼吸区体积抑制剂 4 向支气管或细支气管 2 的气管(近位)侧倒流,使呼吸区体积抑制剂 4 效率良好地与期望的气肿化的肺泡实质 3 接触。此处,导管 1 的球囊 1a 的扩张没有特别限制,可以使用公知的方法。例如,可以利用使用与配置在导管的基端部的球囊部扩张用管腔连接的注射器或加压器,扩张导管 1 的球囊 1a 的方法。此处,球囊扩张中使用的填充物没有特别限制,可以举出空气、造影剂、含有造影剂的生理盐水等。其中,考虑肺炎等的并发症时,优选使用气体,特别是二氧化碳气体或氧。其原因是即使球囊损伤发生泄漏,也安全。另外,球囊的设置位置没有特别限制。例如,可以将球囊设置在导管的远位末端,或者也可以从导管的远位末端向气管(近位)侧设置,任一种均可,但导管前端位于支气管内时,优选将球囊设置在导管上,使其不超过支气管的近位侧的分支。

[0106] 另外,优选借助导管将空气注入呼吸区中之后,注入呼吸区体积抑制剂。如上所述,通常正常的肺泡实质不存在旁路或即使存在也极微少。因此,向呼吸区中注入空气时,由于正常的肺泡实质被空气填满,所以即使之后注入呼吸区体积抑制剂,呼吸区体积抑制剂也几乎不进入肺泡实质中。另外,在后者的情况下,旁路的存在也极少,因此注入有呼吸区体积抑制剂的正常的肺泡实质所占的比例非常少,所以由上述注入产生的影响为可忽视的程度。相对于此,气肿化的肺泡实质中存在与周边的肺泡连接的称作旁路的孔。因此,即使向呼吸区中注入空气,空气也从旁路漏出,所以呼吸区体积抑制剂被注入时,容易进入气肿化的肺泡实质中。因而,通过进行上述操作,能够向存在旁路的气肿化的肺泡实质中选择性地注入呼吸区体积抑制剂。此时,空气的注入压力没有特别限制,只要实质上不会损伤正常的及气肿化的肺泡实质、且为正常的肺泡实质充分被空气填满那样的压力即可。空气填满正常的肺泡实质时,在手头侧测定的空气的注入压力上升。因此,一边测定空气的注入压

力一边注入空气,若注入压力上升,就可以减少或停止注入速度。

[0107] 另外,借助导管向呼吸区中注入空气后,注入呼吸区体积抑制剂时的空气的注入压力和呼吸区体积抑制剂的注入压力可以为相同的压力或者也可以为不同的压力。优选空气的注入压力及呼吸区体积抑制剂的注入压力实质上相同。由此,因为正常的肺泡实质中的压力和呼吸区体积抑制剂的注入压力实质上变得相同,所以能够防止呼吸区体积抑制剂被注入正常的肺泡实质中或空气从正常的肺泡实质漏出。相对于此,气肿化的肺泡实质中的空气压力小于呼吸区体积抑制剂的注入压力,因此呼吸区体积抑制剂被注入时,选择性且效率良好地进入气肿化的肺泡实质中。

[0108] 因而,优选借助导管向呼吸区中注入空气,之后一边维持注入压力一边注入呼吸区体积抑制剂。

[0109] 此时,为了防止由包围对象区域的肺的压力变动产生的影响,期望使对象区域的周围的肺换气暂时停止,在恒定压力下保持。期望此时的压力比导管 1 的注入压力小。例如,能够被保持在持续正压或大气压开放下。具体而言,用球囊阻塞比对象支气管或对象细支气管更靠近中枢侧的支气管或细支气管,在保持压力恒定的状态下,能够将导管 1 插入对象支气管或对象细支气管。阻塞的中枢侧支气管的部位为中枢气管也没关系,较优选为主支气管或其末梢侧,从而能够使残留的部分的换气继续。具体而言,如图 5A 所示,将鞘 31 配置在与插入气肿化的肺泡实质 3 的导管 1 相比更靠近近位部侧的位置。通过使配置在鞘 31 上的球囊 31a 阻塞,能够将球囊 1a 及 31a 间(例如正常的肺泡实质)的支气管及细支气管的压力(压 1)保持为比导管 1 的注入压力(压 2)小的压力(压 1 < 压 2),较优选保持在持续正压下或大气压开放。另一方面,通过阻塞配置在导管 1 上的球囊 1a,呼吸区体积抑制剂 4 不会向支气管或细支气管 2 的气管(近位)侧倒流,能够使呼吸区体积抑制剂 4 效率良好地与期望的气肿化的肺泡实质 3 接触。此处,球囊 1a 及 31a 间(例如正常的肺泡实质)的支气管及细支气管的压力(压 1)、以及导管 1 的注入压力(压 2)的控制方法没有特别限制。优选如图 5B 所示,在鞘 31 的基端侧设置密封阀体 32,借助该密封阀体 32,将导管 1 插入鞘 31 中。通过如上所述设置密封阀体 32,能够使比鞘 31 更靠近前端(末梢)侧的肺泡实质内为封闭体系,因此能够容易地进行该部位的压力控制。另外,在鞘 31 的基端部设置三通旋塞阀 33,从该三通旋塞阀 33 导入或抽吸气体 38,由此将球囊 1a 及 31a 间(例如正常的肺泡实质)的支气管及细支气管的压力(压 1)适当、优选地调节为持续正压或大气压开放。另外,导管 1 的注入压力也可同样地调节。即,如图 5B 所示,在导管 1 的基端侧设置密封阀体 35。通过如上所述地设置密封阀体 35,能够选择性地使气体容易地填充到封闭体系的正常的肺泡实质内。另外,在导管 1 的基端侧设置三通旋塞阀 36,通过从该三通旋塞阀 36 导入或抽吸气体 39,可适当调节导管 1 的注入压力(压 2)。

[0110] 本工序中,通过在包括肺泡或肺泡囊的呼吸区中注入呼吸区体积抑制剂,在呼吸区的内壁上形成有被膜,此时的被膜的形成方法没有特别限制。例如,优选使用以下的方法(b-1)~(b-3):

[0111] 方法(b-1):借助上述导管,将呼吸区体积抑制剂作为上述呼吸区体积抑制剂注入呼吸区中,然后抽吸除去过剩的呼吸区体积抑制剂;

[0112] 方法(b-2):借助上述导管,将能够与水或 2 价的金属离子反应而固化的材料作为上述呼吸区体积抑制剂注入呼吸区中,使其与存在于上述呼吸区的表面的水或 2 价的金属

离子反应后,抽吸除去上述材料;或

[0113] 方法 (b-3):借助上述导管,将含有高分子电解质 (A) 的第一被膜形成成分注入呼吸区中,然后抽吸除去过剩的高分子电解质 (A),在呼吸区的内壁上形成高分子电解质 (A) 的涂膜后,借助上述导管将含有与上述高分子电解质 (A) 具有相反电荷的高分子电解质 (B) 的外部刺激成分注入呼吸区中,使其与上述高分子电解质 (A) 接触后,抽吸除去过剩的高分子电解质 (B),进而如果需要,则在上述高分子电解质 (B) 的抽吸除去后,借助上述导管将含有上述高分子电解质 (A) 的第二被膜形成成分注入呼吸区中,然后抽吸除去过剩的高分子电解质 (A) (此时,含有上述高分子电解质 (A) 的第一及第二被膜形成成分及含有高分子电解质 (B) 的外部刺激成分被用作上述呼吸区体积抑制剂)。

[0114] 以下,详细说明上述 (b-1) ~ (b-3) 的优选方法,但本发明并不限于这些方法。

[0115] 2-1. 工序 (b-1)

[0116] 本工序中,如图 2B 及 C 所示,借助导管 1 将呼吸区体积抑制剂 4 作为呼吸区体积抑制剂注入包括支气管或细支气管 2 及肺泡或肺泡囊 3 的呼吸区中 (图 2B),然后抽吸除去过剩的呼吸区体积抑制剂 4 (图 2C)。需要说明的是,优选在呼吸区体积抑制剂的注入或溶液过剩的呼吸区体积抑制剂的抽吸除去时,扩张球囊 1a,将导管 1 和支气管或细支气管 2 的内壁之间密封。由此,能够更确实地进行呼吸区体积抑制剂的注入或溶液过剩的呼吸区体积抑制剂的抽吸除去。

[0117] 此处,由于呼吸区体积抑制剂 4 具有粘附性,所以抽吸除去该溶液时,在呼吸区 (图中,气肿化的肺泡实质) 3 的内壁上形成有该溶液的薄被膜 5。另外,即使在气肿化的肺泡实质 3 存在旁路 6 的情况下,旁路通常为小孔,因此能够以覆盖该旁路 6 的方式形成被膜 5。因此,通过该操作,气肿化的肺泡实质 3 除与支气管的连通口以外形成封闭体系 (图 2C)。由此,在下一工序使气肿化的肺泡实质收缩时,不会发生通过旁路 6 的空气漏出,因此,能够容易、效率良好且快速地使气肿化的肺泡实质 3 收缩。

[0118] 需要说明的是,如果需要,则可重复进行呼吸区体积抑制剂 4 的注入·抽吸除去操作。由此,能够在气肿化的肺泡实质内壁整面更确实地形成更牢固的被膜 5。另外,上述被膜的形成更确实地使气肿化的肺泡实质的弹性恢复,因此,能够进一步缓和·抑制肺的过膨胀。另外,在存在旁路时,也能更确实地阻塞该旁路。此外,通过重复上述工序,能够容易地进行被膜的厚度控制。进而,如果需要,则可以在过剩的溶液的抽吸除去后注入空气。通过过剩的溶液的抽吸除去操作,气肿化的肺泡实质收缩,不能充分确保内壁的平滑性,存在被膜和内壁的密合性不充分的情况。但是,通过如上所述地注入空气,气肿化的肺泡实质膨胀,内壁变得平滑,因此被膜和内壁的密合性能够提高。

[0119] 呼吸区体积抑制剂向气肿化的肺泡实质中的导入量只要为用呼吸区体积抑制剂填满气肿化的肺泡实质内的量即可,没有特别限制。例如,如果检测出呼吸区体积抑制剂的注入压力上升,则可以停止呼吸区体积抑制剂的注入。同样地,呼吸区体积抑制剂导入后的过剩的呼吸区体积抑制剂的抽吸除去量也只要为能够从气肿化的肺泡实质内实质上除去呼吸区体积抑制剂的量即可,没有特别限制。例如,如果变得不能抽吸呼吸区体积抑制剂,则可以停止呼吸区体积抑制剂的抽吸。需要说明的是,呼吸区体积抑制剂的导入及除去可以利用导管的相同的管腔进行、或者借助不同的管腔进行,但考虑操作的容易性时,优选利用相同的管腔进行。

[0120] 气肿化的肺泡实质内壁内的呼吸区体积抑制剂的保持时间没有特别限制,优选为 1 ~ 5 分钟。如果为上述时间,则呼吸区体积抑制剂能够在气肿化的肺泡实质内壁开始固化,开始形成被膜。

[0121] 如上所述,气肿化的肺泡实质内的除与支气管或细支气管的连通口以外的部分形成封闭体系。因此,抽吸除去作为呼吸区体积抑制剂的呼吸区体积抑制剂时,在和气肿化的肺泡实质 3 的内腔为某程度一体化的状态下除去呼吸区体积抑制剂。因此,伴随该抽吸除去,肺泡实质 3 能够收缩。

[0122] 2-2. 工序 (b-2)

[0123] 本工序中,如图 3B、C 所示,借助导管 1,将能与水或 2 价的金属离子反应而固化的材料 14 作为呼吸区体积抑制剂注入呼吸区 2 中(图 3B),然后,使其与呼吸区(图中,气肿化的肺泡实质)3 的内壁表面存在的水或 2 价的金属离子(例如钙离子)15 反应。需要说明的是,优选在材料 14 的注入时,扩张球囊 1a,将导管 1 和支气管或细支气管 2 的内壁之间密封(图 3C)。由此,材料 14 能够在不倒流的情况下,确实地注入呼吸区(图中,气肿化的肺泡实质)3 中。此处,通过上述反应,材料 14 的固化开始,在气肿化的肺泡实质 3 表面形成被膜 16(图 3C)。需要说明的是,与气肿化的肺泡实质 3 表面存在的水或 2 价金属离子 15 不接触的材料 14 不反应(固化),以原来的状态存在(参见图 3C 的部分放大图)。因此,通过在下一工序(c)中抽吸材料 14,未反应(未固化)的材料 14 被迅速除去,除去后残留被膜 16(图 3D)。需要说明的是,优选在材料 14 的抽吸除去时,扩张球囊 1a,将导管 1 和支气管或细支气管 2 的内壁之间密封。由此,材料 14 不会流出到支气管侧,能够确实地从气肿化的肺泡实质 3 除去。另外,即使在气肿化的肺泡实质 3 存在旁路 6 的情况,旁路也通常为小孔,因此能够以覆盖该旁路 6 的方式形成被膜 16。因此,通过该操作,气肿化的肺泡实质 3 的除与支气管的连通口以外的部分形成封闭体系(图 3D)。由此,在下一工序中使气肿化的肺泡实质收缩时,不发生经由旁路 6 的空气泄露,所以能够容易、效率良好且迅速地使气肿化的肺泡实质 3 收缩。

[0124] 另外,作为呼吸区体积抑制剂的能与水反应而固化的材料 14 含有氰基丙烯酸酯类单体,除此之外还可含有增塑剂。通过使用增塑剂,对被膜赋予柔软性,因此能够使下一工序(c)中的气肿化的肺泡实质(肺泡或肺泡囊)的收缩容易。

[0125] 需要说明的是,具有 2 价金属离子的溶液的注入及抽吸除去操作可与上述呼吸区体积抑制剂的注入及抽吸除去操作同样地进行。

[0126] 作为呼吸区体积抑制剂的能与水或 2 价的金属离子反应而固化的材料 14 向气肿化的肺泡实质中的导入量,只要为用该材料填满气肿化的肺泡实质内的量即可,没有特别限制。例如,如果检测出材料 14 的注入压力的上升,则可以停止材料 14 的注入。

[0127] 气肿化的肺泡实质内壁的水分或 2 价金属离子(例如钙离子)与材料 14 的接触时间没有特别限制,优选为 1 ~ 5 分钟。如果为上述时间,则材料 14 能与气肿化的肺泡实质内壁的水分或 2 价金属离子充分反应。此时,优选与生物体内的操作同时地在载玻片上滴加呼吸区体积抑制剂 14,然后滴加水滴使其与上述呼吸区体积抑制剂 14 接触,观察反应的状态。此处,水滴模仿存在于肺泡实质组织的表面上的水分或 2 价的金属离子 15。因此,通过上述操作,能够容易且正确地把握在生物体内进行的呼吸区体积抑制剂 14 与水分或 2 价金属离子 15 的反应状态,另外,能够容易控制呼吸区体积抑制剂 14 与肺泡实质内壁的接

触时间。即使在气肿化的肺泡实质组织存在旁路 6 的情况,与气肿化的肺泡实质表面存在的水分或 2 价的金属离子 15 接触的呼吸区体积抑制剂 14 也形成被膜 16,封闭该旁路 6。由于旁路 6 被封闭,所以能够效率良好地抽吸未反应的呼吸区体积抑制剂 14。

[0128] 另外,如上所述,气肿化的肺泡实质内的除与支气管或细支气管的连通口以外的部分形成封闭体系。因此,抽吸除去呼吸区体积抑制剂 14 时,在与气肿化的肺泡实质 3 的内腔为某程度一体化的状态下被除去。因此,伴随该抽吸除去,肺泡实质 3 能够收缩。

[0129] 2-3. 工序 (b-3)

[0130] 本方法中,如图 4B ~ E 所示,借助导管 1 将含有高分子电解质 (A) 的被膜形成成分 24 注入呼吸区 2 中 (图 4B),然后抽吸除去过剩的高分子电解质 (A) 24 (图 4C)。此处,对于含有高分子电解质 (A) 的被膜形成成分 24,在抽吸除去后,气肿化的肺泡实质 3 的内壁上残留含有该高分子电解质 (A) 的被膜形成成分 24,形成薄被膜 25 (图 4C)。另外,即使在气肿化的肺泡实质 3 存在旁路 6 的情况下,旁路也通常为小孔,因此,能够以覆盖该旁路 6 的方式形成含有高分子电解质 (A) 的被膜形成成分 24 的被膜 25。需要说明的是,优选在注入或抽吸除去含有高分子电解质 (A) 的被膜形成成分 24 时,扩张球囊 1a,将导管 1 和支气管或细支气管 2 的内壁之间密封 (图 4B)。由此,含有高分子电解质 (A) 的被膜形成成分 24 能够在不倒流的情况下,确实地注入呼吸区 (图中,气肿化的肺泡实质) 3 中,或者能够在不流出至支气管侧的情况下,确实地从气肿化的肺泡实质 3 除去。

[0131] 接下来,借助导管 1,将含有与该高分子电解质 (A) 具有相反电荷的高分子电解质 (B) 的外部刺激成分注入呼吸区 2 中,使其与高分子电解质 (A) 的被膜 25 接触 (图 4D)。此处,高分子电解质 (B) 的电荷 (例如正电荷) 与高分子电解质 (A) 的相反电荷 (例如负电荷) 反应,形成离子络合物被膜 27。因此,在抽吸除去含有高分子电解质 (B) 的外部刺激成分 26 后,在气肿化的肺泡实质 3 的内壁残留该离子络合物被膜 27 (图 4E)。另外,即使在气肿化的肺泡实质 3 存在旁路 6 的情况下,如上所述,覆盖旁路 6 的高分子电解质 (A) 与高分子电解质 (B) 反应而形成离子络合物被膜 27,因此,该气肿化的肺泡实质 3 的除与支气管的连通口以外的部分形成封闭体系 (图 4E)。需要说明的是,优选在注入或抽吸除去含有高分子电解质 (B) 的外部刺激成分 26 时,扩张球囊 1a,将导管 1 和支气管或细支气管 2 的内壁之间密封 (图 4E)。由此,含有高分子电解质 (B) 的外部刺激成分 26 能够在不倒流的情况下确实地注入呼吸区 (图中,气肿化的肺泡实质) 3 中,或者能够在不流出至支气管侧的情况下确实地从气肿化的肺泡实质 3 除去。

[0132] 另外,本工序中,如果需要,则可以进一步交替地重复进行含有高分子电解质 (A) 的被膜形成成分的注入·抽吸除去操作及含有高分子电解质 (B) 的外部刺激成分的注入·抽吸除去操作。例如,在上述含有高分子电解质 (B) 的外部刺激成分 26 的抽吸除去后,借助导管将含有高分子电解质 (A) 的被膜形成成分注入呼吸区中之后,可以抽吸除去过剩的高分子电解质 (A) (未图示)。通过该操作,与离子络合物被膜 27 的形成不相关的外部刺激成分的高分子电解质 (B) 的电荷 (上述例中为负电荷) 与此处注入的被膜形成成分的高分子电解质 (A) 的电荷 (上述例中为正电荷) 反应,进而形成被膜。因此,通过进行该操作,能够形成更牢固的被膜,能够更确实且更容易地进行下一工序的气肿化的肺泡实质的收缩。另外,存在旁路时,能够更确实地阻塞该旁路。此外,通过重复上述工序,能够容易地进行被膜的厚度控制。需要说明的是,本方法中,高分子电解质 (A) 及高分子电解质 (B) 被

用作本发明的呼吸区体积抑制剂。

[0133] 此处,被膜形成成分 24 的高分子电解质 (A) 及外部刺激成分 26 的高分子电解质 (B) 可以具有彼此相反的电荷。例如,高分子电解质 (A) 具有负电荷时,高分子电解质 (B) 具有正电荷。同样地,高分子电解质 (A) 具有正电荷时,高分子电解质 (B) 具有负电荷。

[0134] 以溶液或分散液的形态注入呼吸区中时的、溶液或分散液中的高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 的浓度没有特别限制,优选为 5 ~ 50 质量%。如果为上述浓度,则该溶液或分散液在气肿化的肺泡实质内壁容易且效率良好地形成被膜。需要说明的是,溶液或分散液中的高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 的浓度可以相同或者不同。

[0135] 高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 向气肿化的肺泡实质中的导入量只要为用高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 填满气肿化的肺泡实质内的量即可,没有特别限制。例如,如果检测出高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 的注入压力上升,则可以停止高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 的注入。同样地,高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 导入后的过剩的高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 的抽吸除去量也只要为能够从气肿化的肺泡实质内实质上除去高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 的量即可,没有特别限制。例如,若变得不能抽吸高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B),则可以停止高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 的抽吸。需要说明的是,高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 的导入及除去可以分别利用导管的相同的管腔进行、或者借助不同的管腔进行,但考虑操作的容易性时,优选利用相同的管腔进行。高分子电解质 (A) 或高分子电解质 (B) 的导入及除去也可以利用导管的相同的管腔进行、或者借助不同的管腔进行。另外,上述含有高分子电解质 (A) 的被膜形成成分 24 和含有高分子电解质 (B) 的外部刺激成分 26 的导入及除去操作可以各自进行 1 次,但优选重复进行几次。由此,高分子电解质能够覆盖气肿化的肺泡实质内壁整体。

[0136] 另外,导入上述高分子电解质 (A) 及高分子电解质 (B) 之后,可以将适当的反应性气体注入气肿化的肺泡实质内。由此,能够将导入的高分子电解质均匀地覆盖于气肿化的肺泡实质 3 表面。

[0137] 被膜 25 中的高分子电解质 (A) 和高分子电解质 (B) 的接触时间没有特别限制,优选为 1 ~ 10 分钟。如果为上述时间,则高分子电解质 (A) 能够与高分子电解质 (B) 充分反应。

[0138] 上述高分子电解质 (A) 与高分子电解质 (B) 反应后,抽吸除去含有高分子电解质 (B) 的外部刺激成分 26。此处,气肿化的肺泡实质内的除与支气管或细支气管的连通口以外的部分形成封闭体系。因此,抽吸除去含有高分子电解质 (B) 的外部刺激成分 26 时,在与气肿化的肺泡实质 3 的内腔某种程度一体化的状态下被除去。因此,伴随该抽吸除去,肺泡实质 3 能够收缩。

[0139] 上述工序 (b-1) ~ (b-3) 中使用的呼吸区体积抑制剂的被膜形成(固化)速度慢。因此,利用该工序 (b-1) ~ (b-3) 时,通过在下一工序 (c) 中气肿化的肺泡实质收缩后固化结束,能够维持收缩,故特别优选。

[0140] 3. 工序 (c)

[0141] 本工序中,使在上述工序 (b) 中在内壁上形成有作为气球状密闭袋体的被膜的气肿化的肺泡实质(肺泡或肺泡囊)收缩。通过该工序,气肿化的肺泡实质优选与作为气球

状密闭袋体的被膜形成一体,迅速地收缩。因此,能够效率良好地除去气肿化的肺泡实质内滞留的空气。特别是上述工序(b-1)~(b-3)中使用的呼吸区体积抑制剂的被膜形成(固化)速度慢,在收缩后被膜形成结束,因此能够维持气肿化的肺泡实质的收缩状态,效率良好地减少肺泡实质容量,能够通过呼吸维持该减少的容量。因此,能够缓和·抑制由肺气肿或给气支气管的阻塞引起的、作为使罹患者衰弱的一个原因的肺的过膨胀。另外,通过使气肿化的肺泡实质的大小减小为原来的大小以下,能够抑制·防止由它们的周围的肺泡实质引起的周边的支气管的压迫和阻塞。除此之外,本发明的上述(a)~(c)的方法借助导管进行治疗,不需要外科的处置,因此能够减轻患者的负担。

[0142] 本工序中,将气肿化的肺泡实质收缩,此时的气肿化的肺泡实质(肺泡或肺泡囊)的收缩方法没有特别限制。例如,优选使用以下的方法(c-1)~(c-4):

[0143] 方法(c-1):借助导管将反应性气体填充到肺泡或肺泡囊中,然后用阻塞支气管或细支气管的机构阻塞支气管或细支气管,将吸收上述反应性气体的气体吸收剂注入肺泡或肺泡囊中;

[0144] 方法(c-2):呼吸区体积抑制剂为泡状呼吸区体积抑制剂,上述(b)后,使呼吸区体积抑制剂的泡消失或借助上述导管将泡状呼吸区体积抑制剂抽吸除去;

[0145] 方法(c-3):借助导管抽吸除去肺泡或肺泡囊内的残气;及

[0146] 方法(c-4):从肺泡或肺泡囊抽吸除去呼吸区体积抑制剂。

[0147] 需要说明的是,上述工序(c-4)与上述工序(b-1)~(b-3)中的呼吸区体积抑制剂的抽吸除去重复。因此,在上述工序(b-1)~(b-3)抽吸除去呼吸区体积抑制剂时,可以省略上述工序(c-4)。

[0148] 以下,详细说明上述(c-1)~(c-3)的优选方法,但本发明并不限于这些方法。

[0149] 3-1. 工序(c-1)

[0150] 本方法中,如图2D~F所示,借助导管1将反应性气体7注入呼吸区2中,在肺泡或肺泡囊(气肿化的肺泡实质)3中填充反应性气体7。需要说明的是,优选在填充反应性气体7时,扩张球囊1a,将导管1和支气管或细支气管2的内壁之间密封(图2D)。由此,能够更确实地填充反应性气体7。接下来,用阻塞支气管或细支气管的机构8阻塞支气管或细支气管2(图2D)。通过如上所述阻塞支气管或细支气管2,充分量的反应性气体7被导入气肿化的肺泡实质3中,因此,能够与被膜5中的呼吸区体积抑制剂3效率良好地反应。进而,将吸收反应性气体的气体吸收剂9注入肺泡或肺泡囊(气肿化的肺泡实质)3中(图2E)。通过利用气体吸收剂9的反应性气体的吸收,气肿化的肺泡实质聚集,气肿化的肺泡实质的肺容量减少(图2F)。在上述工序(b)中,形成被膜5抑制·防止气肿化的肺泡实质中的空气的漏出,因此能够效率良好地且迅速地减少肺泡实质容量。需要说明的是,该气体吸收剂9可以通过抽吸等除去。但是,由于收缩的肺泡实质不作为肺泡或肺泡囊发挥功能,所以如图2F所示,不需要必须除去气体吸收剂9。

[0151] 反应性气体7没有特别限制,优选对于工序(b)中形成的气球状密闭袋体即被膜中的呼吸区体积抑制剂3具有反应性。这种情况下,反应性气体7与工序(b)中形成的被膜的呼吸区体积抑制剂3反应,固化缓慢地开始,气肿化的肺泡实质收缩后固化结束,因此能够维持气肿化的肺泡实质减少的肺容量。作为此处可使用的反应性气体,可以举出氧、二氧化碳等。上述反应性气体可以单独使用、或者以2种以上的混合气体的形态进行使用。上

述反应性气体中,优选氧。这些气体为原来存在于肺内的气体,即使被体内吸收,也是安全的。

[0152] 反应性气体向气肿化的肺泡实质中的导入量只要为用反应性气体填满气肿化的肺泡实质内的量即可,没有特别限制。例如,如果检测出反应性气体的注入压力上升,则可以停止反应性气体的注入。另外,反应性气体向气肿化的肺泡实质中的导入可以用与呼吸区体积抑制剂的导入相同的导管的管腔进行,或者可以用与呼吸区体积抑制剂的导入不同的导管的管腔进行。

[0153] 导入后的反应性气体在气肿化的肺泡实质中的保持时间没有特别限制,优选为1~10分钟。如果为上述时间,反应性气体能够与被膜中的呼吸区体积抑制剂充分反应。

[0154] 阻塞支气管或细支气管的机构(阻塞机构)8没有特别限制,可以为暂时地阻塞的机构或者永久地阻塞的机构。前者的情况的阻塞机构没有特别限制,例如如图2D所示,通过将球囊1a设置在导管1上等来实现。需要说明的是,在反应性气体7的填充时扩张球囊1a的情况下,可以在反应性气体7的填充操作以后,继续阻塞支气管或细支气管2。另外,后者情况的阻塞机构也没有特别限制,例如可通过用海绵等柔软的构件阻塞支气管或细支气管2等来实现。由此,抑制·防止反应性气体7从气肿化的肺泡实质3漏出,因此,能够提高反应性气体7和呼吸区体积抑制剂3的反应效率。阻塞机构8的设置位置没有特别限制。例如,即使将阻塞机构设置在导管的远位末端,或从导管的远位末端设置在气管(近位)侧,任一种情况均可,但导管前端位于支气管内时,优选将阻塞机构以不超过支气管的近位侧的分支的方式设置在导管上。由此,能够防止反应性气体漏出至近位侧的分支侧。需要说明的是,上述反应性气体的导入前,可以预先阻塞支气管或细支气管2。由此,能够抑制·防止反应性气体倒流至支气管或细支气管2的气管(近位)侧,将反应性气体效率良好地导入期望的气肿化的肺泡实质中。作为此时可使用的支气管或细支气管的阻塞机构,没有特别限制,例如可同样地使用上述阻塞机构8。

[0155] 另外,气体吸收剂9只要是吸收反应性气体7的吸收剂即可,没有特别限制,可根据反应性气体7的种类适当选择。例如,可举出以下述成分为主剂的气体吸收剂等,所述成分分为二氧化硅、陶瓷、多孔陶瓷、氧化镁、二氧化钛、硅酸钙、活性炭;纯铁粉、铸铁粉、钢粉、还原铁粉、喷雾铁粉、海绵铁粉、电解铁粉、铁合金粉等铁粉、铝粉、镁粉、硅微粉;L-抗坏血酸及异抗坏血酸(erythorbic acid)以及它们的碱金属盐及碱土金属盐;甘油、乙二醇、丙二醇等多元醇;邻苯二酚、间苯二酚、对苯二酚、没食子酸、邻苯三酚及生育酚等苯酚化合物;葡萄糖、果糖、山梨醇、木糖等还原糖。上述气体吸收剂可以单独使用或以2种以上的混合物的形态使用。上述气体吸收剂中,优选铁粉、陶瓷、多孔陶瓷。它们的安全性优异。

[0156] 上述气体吸收剂中,使用铁粉的情况,优选使用氧化促进物质。通过使用氧化促进物质,能够提高氧吸收功能。此处,作为氧化促进物质,没有特别限制,可以举出NaCl、CaCl₂、MgCl₂等碱金属或碱土金属的卤化物、离子交换树脂的卤化物、盐酸、次氯酸盐等。另外,氧化促进物质的使用量相对于铁粉100重量份,优选为0.01~20重量份。

[0157] 气体吸收剂向气肿化的肺泡实质中的导入量只要为能够充分吸收反应性气体、减少气肿化的肺泡实质的容量的量即可,没有特别限制,可考虑气肿化的肺泡实质的容量适当选择。或者,如果检测出气体吸收剂的注入压力上升,则可以停止气体吸收剂的注入。另外,气体吸收剂向气肿化的肺泡实质中的导入可以利用与呼吸区体积抑制剂或反应性气体

的导入相同的导管的管腔进行,或者可以利用与呼吸区体积抑制剂或反应性气体的导入不同的导管的管腔进行。

[0158] 导入后的气体吸收剂在气肿化的肺泡实质中的保持时间没有特别限制,优选 1 ~ 10 分钟。如果为上述时间,则气体吸收剂充分吸收反应性气体,能够减少气肿化的肺泡实质的容量。

[0159] 3-2. 工序 (c-2)

[0160] 本方法中,呼吸区体积抑制剂为泡状呼吸区体积抑制剂。因此,上述 (b) 后,通过使未固化的泡状呼吸区体积抑制剂 14 的泡的气体释放到体外或被体内吸收,使泡消失,从而能够减少气肿化的肺泡实质 3 的容量。这种情况下,不存在图 3D,从图 3C 到图 3E (图 3C → 图 3E)。此处,泡状呼吸区体积抑制剂可如下制造:向上述工序 (b) 中记载的呼吸区体积抑制剂、特别是能与上述工序 (b-2) 中记载的水或 2 价的金属离子反应而固化的材料 14 中导入氮气、氦气、氩气、一氧化碳、二氧化碳、二氧化碳气体、氧等,使为泡状,由此制造。

[0161] 另外,对于未固化的泡状呼吸区体积抑制剂 14 的泡,可以使其自然地消失或者使用消泡剂促进消泡。另外,对于固化后的泡状呼吸区体积抑制剂 14 的泡,期望通过扩散使其自然地吸收消失。后者可使用的消泡剂没有特别限制,在医疗领域中使用的消泡剂可同样地使用。具体而言,可举出甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等低级醇;硅油等硅类化合物;2-乙基己醇、二异丁基甲醇、戊醇、三丁基磷酸酯、辛基磷酸酯钠、硬脂酸金属盐、棕榈酸金属盐、异戊基硬脂酸酯、二甘醇月桂酸酯、失水山梨糖醇油酸三酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯、普朗尼克型非离子活性剂、聚烷撑二醇及其衍生物等有机极性化合物等。上述消泡剂可以单独使用,或者以 2 种以上的混合物的形态进行使用。上述消泡剂中,优选聚烷撑二醇的衍生物。它们的消泡性优异。另外,消泡剂向气肿化的肺泡实质的导入量只要是能够使为了减少气肿化的肺泡实质的量而达到充分的程度的未固化的泡状呼吸区体积抑制剂消泡的量即可,没有特别限制。相对于泡状呼吸区体积抑制剂的初期导入量,消泡剂优选为约 0.001 ~ 约 5 质量%。需要说明的是,消泡剂向气肿化的肺泡实质中的导入可以利用与呼吸区体积抑制剂的导入相同的导管的管腔进行,或者可以利用与呼吸区体积抑制剂的导入不同的导管的管腔进行。

[0162] 或者,通过借助导管 1 抽吸除去未固化的泡状呼吸区体积抑制剂 14,可以减少气肿化的肺泡实质 3 的容量。这种情况下,经由图 3D,从图 3C 到图 3E (图 3C → 图 3D → 图 3E)。此处,泡状呼吸区体积抑制剂 14 的抽吸除去量只要为能够从气肿化的肺泡实质内实质上除去未固化的泡状呼吸区体积抑制剂的量即可,没有特别限制。例如,如果变得不能抽吸泡状呼吸区体积抑制剂,则可以停止泡状呼吸区体积抑制剂的抽吸。另外,泡状呼吸区体积抑制剂的抽吸除去可以利用与呼吸区体积抑制剂的导入相同的导管的管腔进行,或者利用与呼吸区体积抑制剂的导入不同的导管的管腔进行。

[0163] 3-3. 工序 (c-3)

[0164] 本方法中,借助导管抽吸除去肺泡或肺泡囊内的残气 (图 4F)。即使在抽吸除去呼吸区体积抑制剂之后,有时气肿化的肺泡实质 3 也为膨胀的状态。这种情况下,借助导管抽吸除去该气肿化的肺泡实质 3 内的残气时,气肿化的肺泡实质 3 的除与支气管或细支气管 2 的连通口以外为封闭体系,因此,能够效率良好且迅速地减少气肿化的肺泡实质的容量。此处,气肿化的肺泡实质 3 内的残气的抽吸除去在不能抽吸残气的时刻结束即可。

[0165] 3-4. 工序 (c-4)

[0166] 本方法中,从肺泡或肺泡囊抽吸除去呼吸区体积抑制剂。如上所述,气肿化的肺泡实质内的除与支气管或细支气管的连通口以外的部分形成封闭体系。因此,伴随呼吸区体积抑制剂的抽吸除去,能够将肺泡实质收缩。该方法非常简便,故优选。需要说明的是,在进行该操作之后,肺泡实质的收缩也不能充分的情况下,优选进一步进行上述工序 (c-1) ~ (c-3) 的至少一个。

[0167] 上述,详细说明了工序 (a)、工序 (b-1) ~ (b-3) 及工序 (c-1) ~ (c-3),但不特别限定于这些组合,可以为任一种组合。优选工序 (a) 及 (b-1);工序 (a) 及 (b-2);工序 (a) 及 (b-3);工序 (a)、(b-1) 及 (c-1);工序 (a)、(b-1) 及 (c-3);工序 (a)、(b-2) 及 (c-2);工序 (a)、(b-3) 及 (c-3) 的组合,较优选工序 (a) 及 (b-1);工序 (a) 及 (b-2);工序 (a) 及 (b-3);工序 (a)、(b-1) 及 (c-1);工序 (a)、(b-2) 及 (c-2);工序 (a)、(b-3) 及 (c-3) 的组合。

[0168] 如上所述,根据本发明的方法,能够效率良好地除去滞留在气肿化的肺泡实质内的空气、并且能够维持被减少的容量。因此,能够缓和抑制由肺气肿或给气支气管的阻塞引起的、作为使罹患者衰弱的一个原因的肺的过膨胀。另外,通过使气肿化的肺泡实质的大小减小为原来的大小以下,能够抑制防止由它们的周围的肺泡实质引起的周边的支气管的压迫和阻塞。另外,本发明的治疗方法借助导管进行治疗,因此不需要外科的处置,所以能够减轻患者的负担。

[0169] 除上述以外,根据本发明,在气肿化的肺泡实质内壁形成被膜,使气肿化的肺泡实质的弹性恢复,因此,能够缓和抑制肺的过膨胀。

[0170] 进而,通过使用本发明,在作为气胸的原因的囊肿上形成被膜,能够减少容量。这种情况下,经皮地将金属针等穿刺到囊肿部,或者经由支气管(经支气管)将导管插入囊肿部,用与上述工序及实施例同样的方法能够效率良好地除去滞留的空气,并且能够维持被减少的容量。

[0171] 进而,在作为气胸的原因的胸膜的损伤部形成被膜,能够减少、维持气胸的容量。这种情况下,经皮地将金属针等穿刺到囊肿部,或者经由支气管(经支气管)将导管插入气胸部,用与上述工序及实施例同样的方法能够效率良好地除去滞留的空气,并且能够维持被减少的容量。

[0172] [实施例]

[0173] 以下,基于适宜的实施例,详细说明用于经支气管地覆盖任意位置的肺泡囊(空气囊)或肺泡的组织、终末细支气管的组织、及侧副气道的组织的方法。但是,本发明的技术范围并不仅限于以下的实施例。

[0174] 实施例 1

[0175] 将 1g 明胶(和光纯药工业公司制)添加到 60°C 的热水 5cc 中并混合,制备本发明的呼吸区体积抑制剂。

[0176] 如图 2A 所示,将心脏血管领域中用于血管内腔的狭窄治疗的 OTW 型的 PTCA 球囊导管 1[Ryujin Plus OTW(注册商标),医疗器械批准文号:21600BZZ00035,泰尔茂株式会社)]从支气管镜的工作管腔(未图示)向细支气管 2 的内腔插入。此处,将导丝[Runthrough(注册商标),泰尔茂株式会社制](外径:0.014 英寸)预先插入支气管镜的工

作管腔中。在 X 射线透视下,将该导丝前端向前移动直至期望的气肿化的肺泡实质 3 附近。接着,借助该导丝,在 X 射线透视下,将导管向前移动直至期望的气肿化的肺泡实质 3 附近,然后拔去导丝。

[0177] 接下来,如图 2B 所示,将 2 重量%明胶水溶液 4 作为上述的呼吸区体积抑制剂填充到注射器中。使用与配置在导管 1 的基端部的球囊部扩张用管腔连接的注射器,用空气扩张球囊 1a,阻塞细支气管 2。借助导管 1 的管腔,将上述明胶水溶液从注射器注入气肿化的肺泡实质 3 的内腔。若注射器的注入压力上升,则停止明胶水溶液的注入。如上所述,将充分量的明胶水溶液注入肺泡实质 3 的内腔中。在注入明胶水溶液后放置 5 分钟,开始明胶的固化。接下来,抽吸除去明胶水溶液 4。此处,通过形成在气肿化的肺泡实质 3 的内壁上的明胶的被膜 5 封闭旁路 6,因此,能够效率良好地抽吸除去未反应的明胶水溶液 4(图 2C)。

[0178] 如图 2D 所示,与上述同样地用空气扩张导管 1 的球囊 1a,阻塞细支气管 2,从膨胀管腔注入氧作为反应性气体 7。由于肺泡实质 3 的内腔被呼吸区体积抑制剂 4 覆盖,所以反应性气体 7 被效率良好地填充到肺泡实质 3 内。

[0179] 如图 2E 所示,通过导管 1 的可送气的管腔,将铁粉作为气体吸收剂 9 喷雾到气肿化的肺泡实质 3 的内腔。此时,铁粉的导入量相对于肺泡实质 3 的内腔容积 1ml 约为 3.2mg。被喷雾的铁粉的粉体吸收残留在气肿化的肺泡实质 3 内的气体,结果气肿化的肺泡实质 3 收缩,其容量减少(图 2F)。另外,在如上所述容积减少的状态下明胶的固化进一步进行,结果气肿化的肺泡实质 3 被保持为容积减少的状态(图 2F)。

[0180] 实施例 2

[0181] 使 1g 碳酸氢钠(和光纯药工业公司制)和 1g 柠檬酸(和光纯药工业公司制)以粉末的状态分散在 5g 2-氰基丙烯酸乙酯(东亚合成株式会社制,商品名“Arionalpha201”)中后,在 20℃下添加 1g 聚乙二醇(日本油脂公司制)(Mw = 10000)作为用于使粘度降低的被膜调整剂,混合,制备本发明的呼吸区体积抑制剂 14。

[0182] 如图 3A 所示,将在心脏血管领域中用于血管内腔的狭窄治疗的 OTW 型的 PTCA 球囊导管 1[Ryujin Plus OTW(注册商标),医疗器械批准文号:21600BZZ00035,泰尔茂株式会社制])从支气管镜的工作管腔(未图示)向细支气管 2 的内腔插入。此处,将导丝[Runthrough(注册商标),泰尔茂株式会社制](外径:0.014 英寸)预先插入支气管镜的工作管腔中。在 X 射线透视下,将该导丝前端向前移动直至期望的气肿化的肺泡实质 3 附近。接着,借助该导丝,在 X 射线透视下,将导管向前移动至期望的气肿化的肺泡实质 3 附近,然后拔去导丝。

[0183] 如图 3B 所示,将上述制备的泡状呼吸区体积抑制剂 14 填充到注射器中。使用与配置在导管 1 的基端部的球囊部扩张用管腔连接的加压器,用空气扩张球囊 1a,阻塞细支气管 2。借助导管 1 的管腔,将上述呼吸区体积抑制剂从注射器注入气肿化的肺泡实质 3 的内腔。若注射器的注入压力上升,则停止呼吸区体积抑制剂的注入。如上所述,将充分量的呼吸区体积抑制剂注入肺泡实质 3 的内腔中时,作为呼吸区体积抑制剂的成分的 α -氰基丙烯酸乙酯与存在于气肿化的肺泡实质 3 表面的外部刺激 15 即水分反应,迅速地固化,在肺泡实质 3 内壁上形成被膜 16(图 3C)。另外,同时产生二氧化碳气体,形成气泡。

[0184] 此处,与上述呼吸区体积抑制剂的注入开始同时地,在事先滴加在载玻片上的呼

吸区体积抑制剂中滴加水滴,由此观察作为呼吸区体积抑制剂的成分的 α -氰基丙烯酸乙酯与存在于气肿化的肺泡实质 3 表面的水分 15 的反应的状态。确认到被膜充分形成之后,抽吸除去呼吸区体积抑制剂(图 3D)。此处,通过上述被膜形成封闭旁路 6,因此,能够效率良好地抽吸除去含有未反应的 α -氰基丙烯酸乙酯的呼吸区体积抑制剂。

[0185] 能够确认伴随该 α -氰基丙烯酸乙酯的抽吸除去及被导入 α -氰基丙烯酸乙酯中的二氧化碳的消泡,气肿化的肺泡实质 3 的容积减少。另外,在容积减少的状态下 α -氰基丙烯酸乙酯的固化进一步进行,结果气肿化的肺泡实质 3 被保持为容积减少的状态(图 3E)。

[0186] 实施例 3

[0187] 在 40℃下,将 5g 海藻酸(和光纯药工业公司制, $M_w = 200000$) 添加到 pH6 ~ 8 的水中并混合,制备海藻酸水溶液,然后通过向该水溶液中进一步溶解 4.2g 碳酸氢钠(和光纯药工业公司制), 换混稀盐酸(和光纯药工业公司制),从而制备本发明的泡状呼吸区体积抑制剂(导入了二氧化碳的 10 重量%海藻酸水溶液)。如图 3A 所示,将心脏血管领域中用于血管内腔的狭窄治疗的 OTW 型的 PTCA 球囊导管 1[Ryujin Plus OTW(注册商标),医疗器械批准文号:21600BZZ00035,泰尔茂株式会社制)]从支气管镜的工作管腔(未图示)向细支气管 2 的内腔插入。此处,将导丝 [Runthrough(注册商标),泰尔茂株式会社制](外径:0.014 英寸)预先插入支气管镜的工作管腔中。在 X 射线透视下,将该导丝前端向前移动直至期望的气肿化的肺泡实质 3 附近。接着,借助该导丝,在 X 射线透视下,将导管向前移动直至期望的气肿化的肺泡实质 3 附近,然后拔去导丝。

[0188] 如图 3B 所示,将泡状呼吸区体积抑制剂 14 填充到注射器中。使用与配置在导管 1 的基端部的球囊部扩张用管腔连接的加压器,用空气扩张球囊 1a,阻塞细支气管 2。借助导管 1 的管腔,将泡状呼吸区体积抑制剂 14 从注射器注入气肿化的肺泡实质 3 的内腔。若注射器的注入压力上升,则停止泡状呼吸区体积抑制剂 14 的注入。如上所述,将充分量的泡状呼吸区体积抑制剂 14 注入肺泡实质 3 的内腔中时,泡状呼吸区体积抑制剂 14 的海藻酸与存在于气肿化的肺泡实质 3 表面的钙离子 15 反应,迅速地固化,在肺泡实质 3 内壁上形成被膜 16(图 3C)。

[0189] 注入上述泡状呼吸区体积抑制剂 14 之后放置 3 分钟,形成被膜,然后抽吸除去泡状呼吸区体积抑制剂 14(图 3D)。此处,通过上述被膜形成封闭旁路 6,因此,能够效率良好地抽吸除去含有未反应的海藻酸的泡状呼吸区体积抑制剂 14。

[0190] 能够确认伴随该泡状呼吸区体积抑制剂 14 的抽吸除去及被导入海藻酸水溶液中的二氧化碳的消泡,气肿化的肺泡实质 3 的容积减少。此处,通过抽吸除去过剩量的泡状呼吸区体积抑制剂,在气肿化的肺泡实质 3 组织的表面 15 的钙浓度变高。因此,在气肿化的肺泡实质 3 组织的表面 15,泡状呼吸区体积抑制剂 14 的海藻酸与存在于气肿化的肺泡实质 3 表面的钙离子 15 的反应更有效地进行,进行被膜形成。结果,气肿化的肺泡实质 3 被保持为容积减少的状态(图 3E)。

[0191] 实施例 4

[0192] 准备透明质酸 1g(生化学工业公司制)作为含有高分子电解质(A)的被膜形成成分 24、聚(N,N-二甲基氨基丙基丙烯酰胺)(重均分子量 = 10,000 ~ 500,000)作为含有高分子电解质(B)的外部刺激成分 26。如图 4A 所示,将心脏血管领域中用于血管内腔的

狭窄治疗的 OTW 型的 PTCA 球囊导管 1[Ryujin Plus OTW(注册商标)、医疗器械批准文号: 21600BZZ00035, 泰尔茂株式会社制)] 从支气管镜的工作管腔(未图示)向细支气管 2 的内腔插入。此处, 将导丝 [Runthrough(注册商标), 泰尔茂株式会社制](外径: 0.014 英寸)预先插入支气管镜的工作管腔中。在 X 射线透视下, 将该导丝前端向前移动直至期望的气肿化的肺泡实质 3 附近。接着, 借助该导丝, 在 X 射线透视下, 将导管向前移动直至期望的气肿化的肺泡实质 3 附近, 然后拔去导丝。

[0193] 如图 4B 所示, 将透明质酸作为被膜形成成分 24 的一个例子即高分子电解质 (A) 填充到注射器中。使用与配置在导管 1 的基端部的球囊部扩张用管腔连接的加压器, 用空气扩张球囊 1a, 阻塞细支气管 2。借助导管 1 的管腔, 将透明质酸从注射器注入气肿化的肺泡实质 3 的内腔中。若注射器的注入压力上升, 则停止透明质酸的注入。接着, 抽吸除去过剩量的透明质酸。重复几次该透明质酸的注入及抽吸除去。接下来, 使阻塞细支气管 2 的球囊 1a 收缩, 与外部连通。此时, 在气肿化的肺泡实质 3 组织表面上形成由作为高分子电解质 (A) 24 的透明质酸构成的被膜 25(图 4C)。

[0194] 接着, 如图 4D 所示, 使用与配置在导管 1 的基端部的球囊部扩张用管腔连接的加压器, 用空气再次扩张球囊 1a, 阻塞细支气管 2。将聚(N, N-二甲基氨基丙基丙烯酰胺)(重均分子量= 10,000 ~ 500,000)作为高分子电解质 (B) 26 填充到另一个注射器中。借助与注入导管 1 的透明质酸不同的管腔, 将聚(N, N-二甲基氨基丙基丙烯酰胺)从注射器注入气肿化的肺泡实质 3 的内腔中。若注射器的注入压力上升, 则停止聚(N, N-二甲基氨基丙基丙烯酰胺)的注入。如上所述, 将聚(N, N-二甲基氨基丙基丙烯酰胺)注入肺泡实质 3 的内腔中时, 聚(N, N-二甲基氨基丙基丙烯酰胺)与构成形成在气肿化的肺泡实质 3 组织表面上的被膜 25 的透明质酸反应, 迅速地反应而开始固化(图 4D)。

[0195] 注入上述聚(N, N-二甲基氨基丙基丙烯酰胺)之后放置 5 分钟, 使其与透明质酸充分反应, 形成离子络合物被膜 27, 然后抽吸除去过剩量的聚(N, N-二甲基氨基丙基丙烯酰胺)。之后, 从导管 1 的前端注入比透明质酸、聚(N, N-二甲基氨基丙基丙烯酰胺)的粘稠性低的空气, 由此使高分子电解质 (B) 26 均匀地覆盖气肿化的肺泡实质 3 表面(图 4E)。

[0196] 之后, 借助导管 1, 抽吸气肿化的肺泡实质 3 内的空气, 使气肿化的肺泡实质 3 的容积减少。此时, 透明质酸与聚(N, N-二甲基氨基丙基丙烯酰胺)的反应随着时间的推移, 离子络合物膜中的交联反应进行, 由此长期地保持气肿化的肺泡实质 3 的容积减少的状态(图 4F)。

[0197] 符号说明

[0198] 1 导管

[0199] 2 细支气管

[0200] 3 肺泡实质

[0201] 4 呼吸区体积抑制剂

[0202] 5 被膜

[0203] 6 旁路

[0204] 7 反应性气体

[0205] 14 泡状呼吸区体积抑制剂

[0206] 16 被膜

[0207] 27 离子络合物被膜

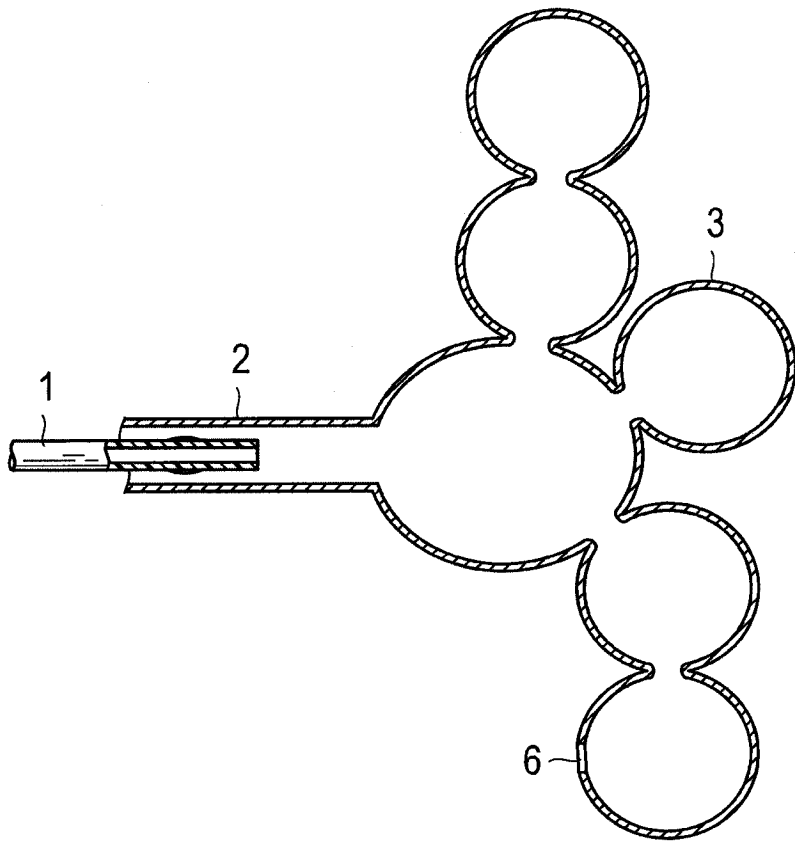


图 1A

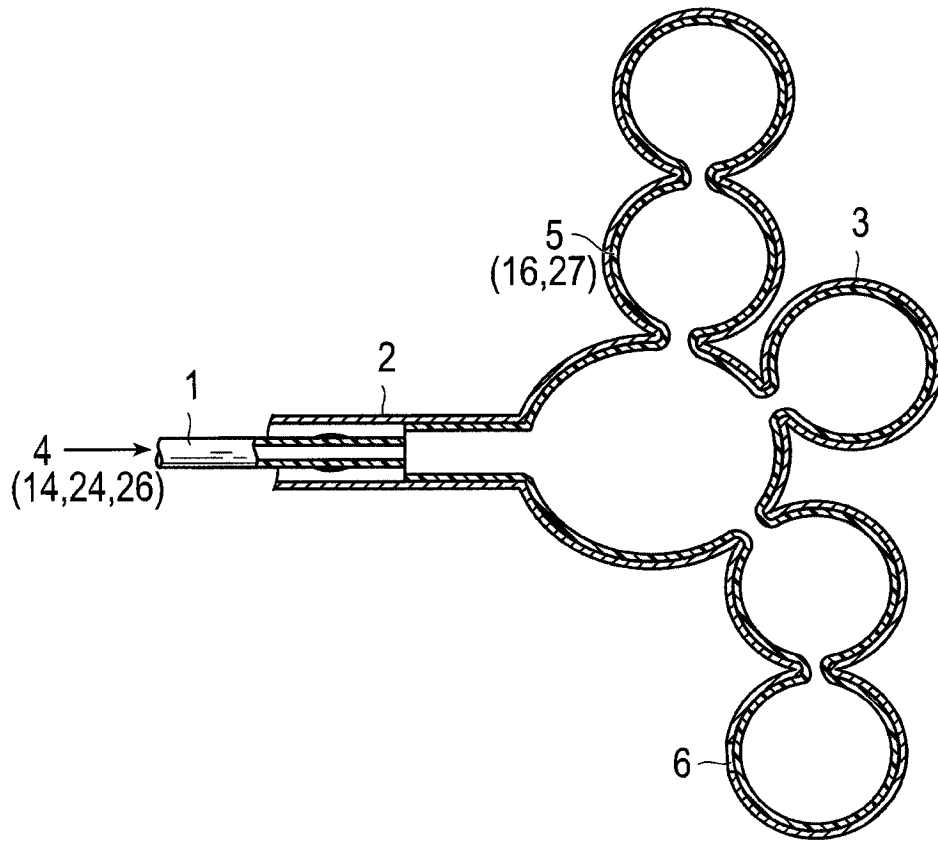


图 1B

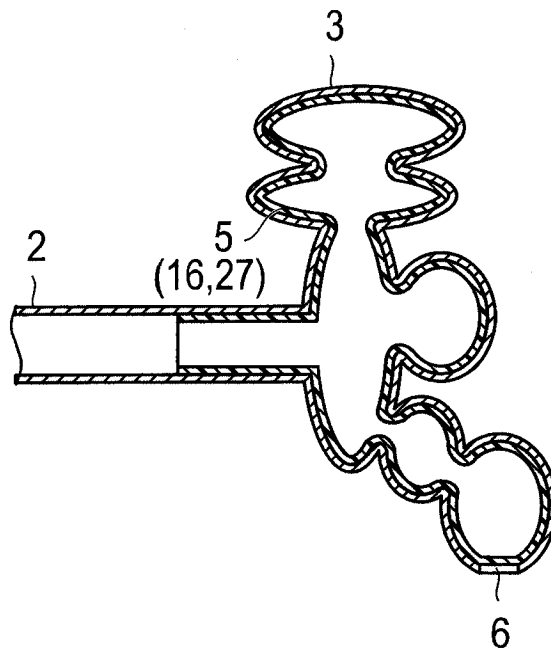


图 1C

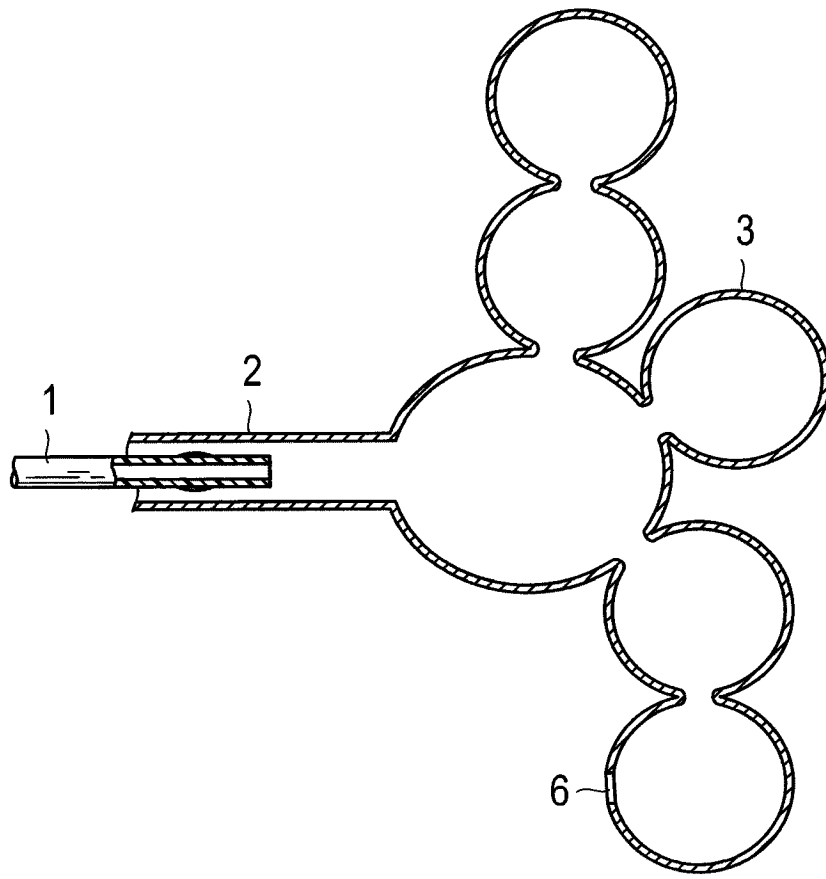


图 2A

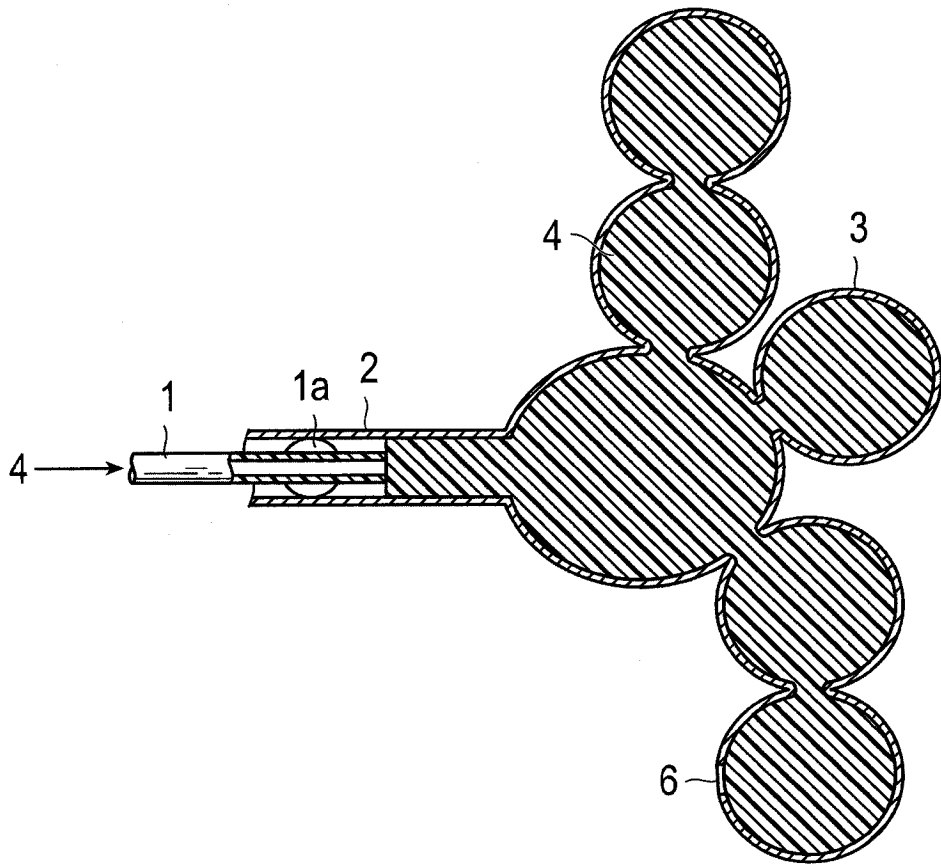


图 2B

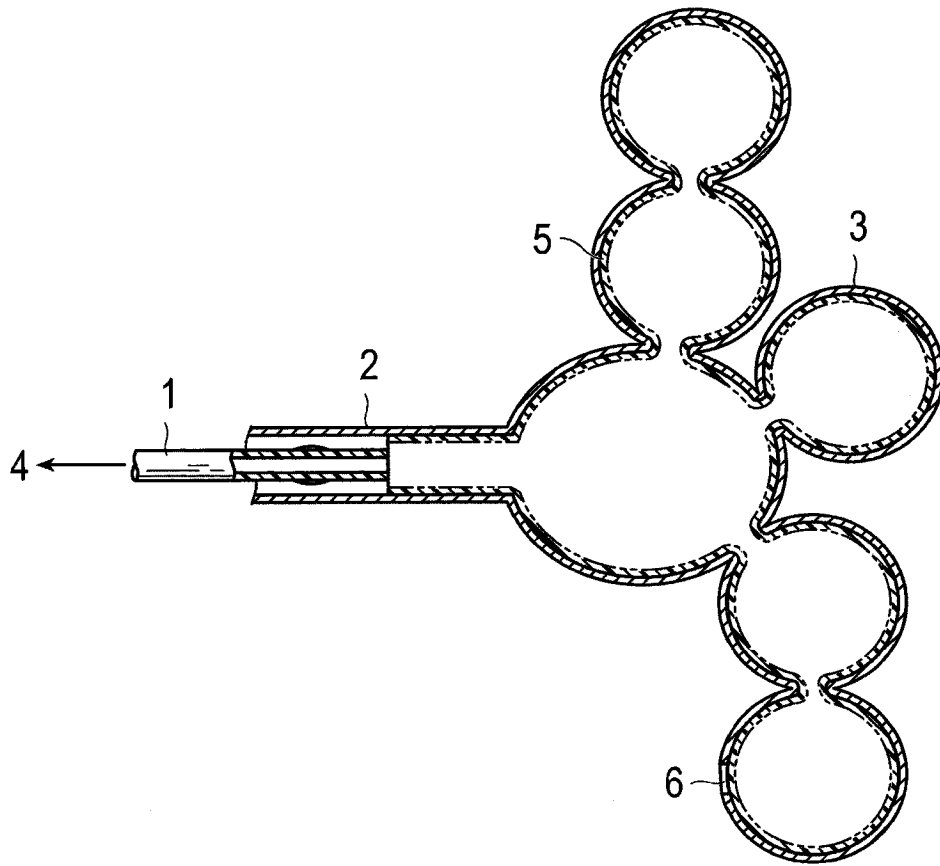


图 2C

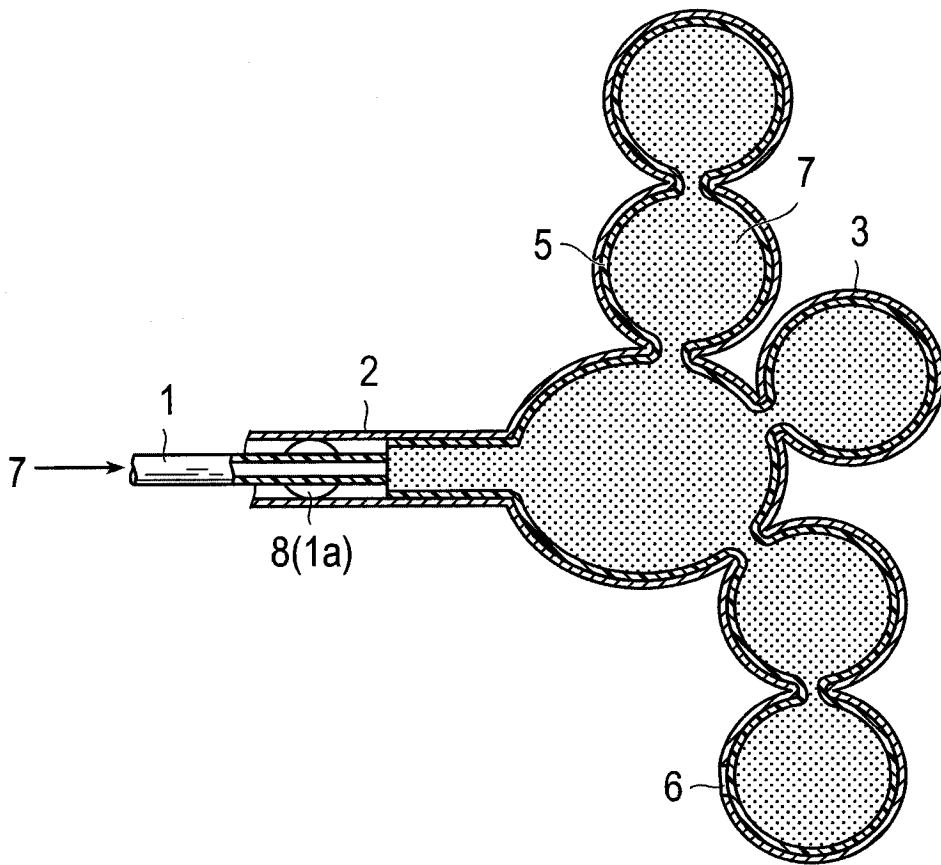


图 2D

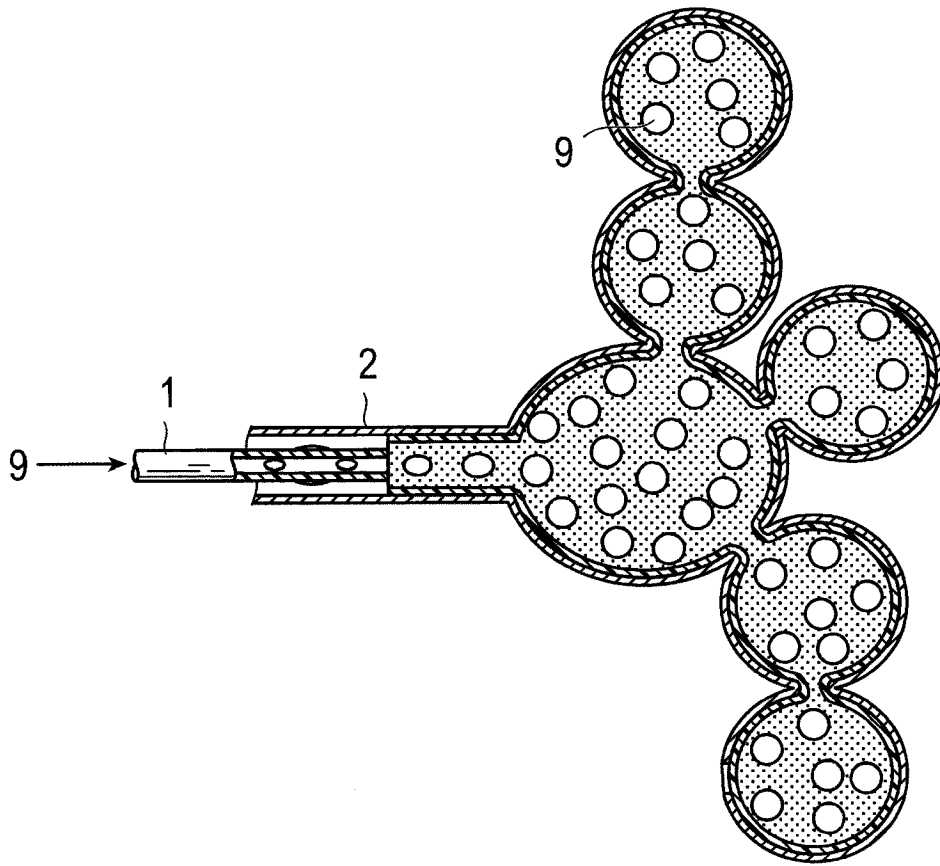


图 2E

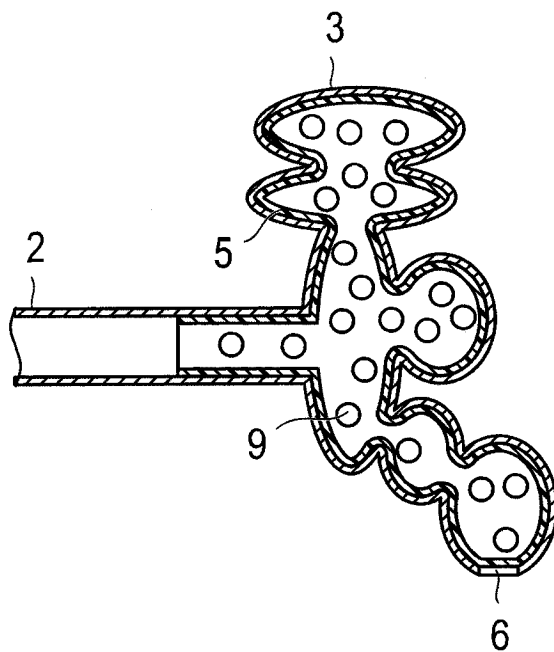


图 2F

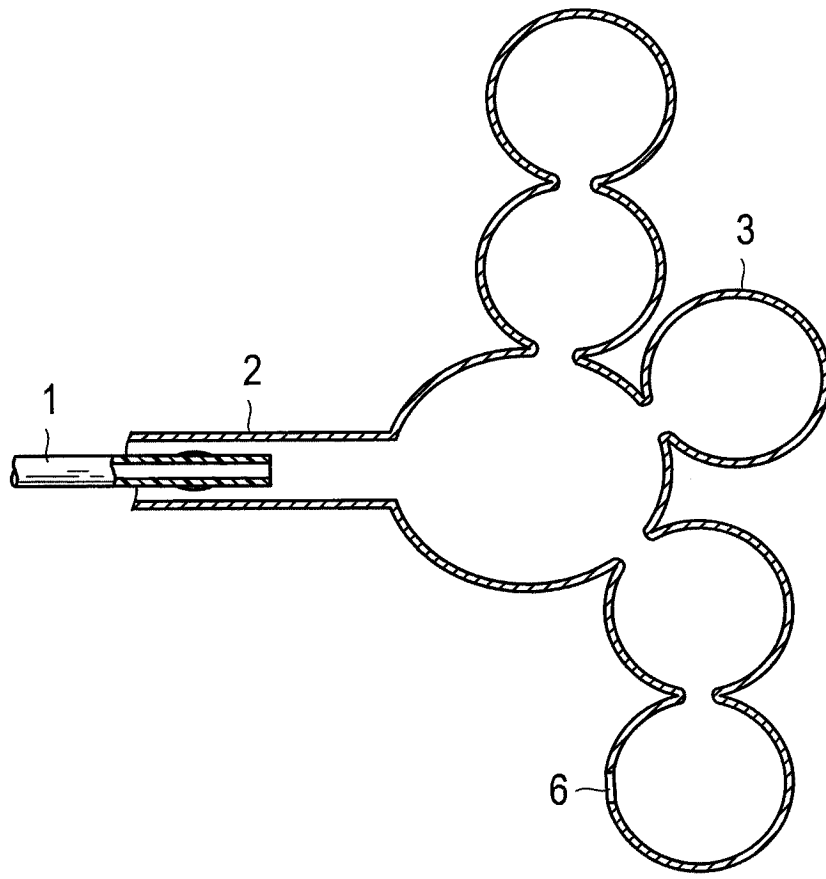


图 3A

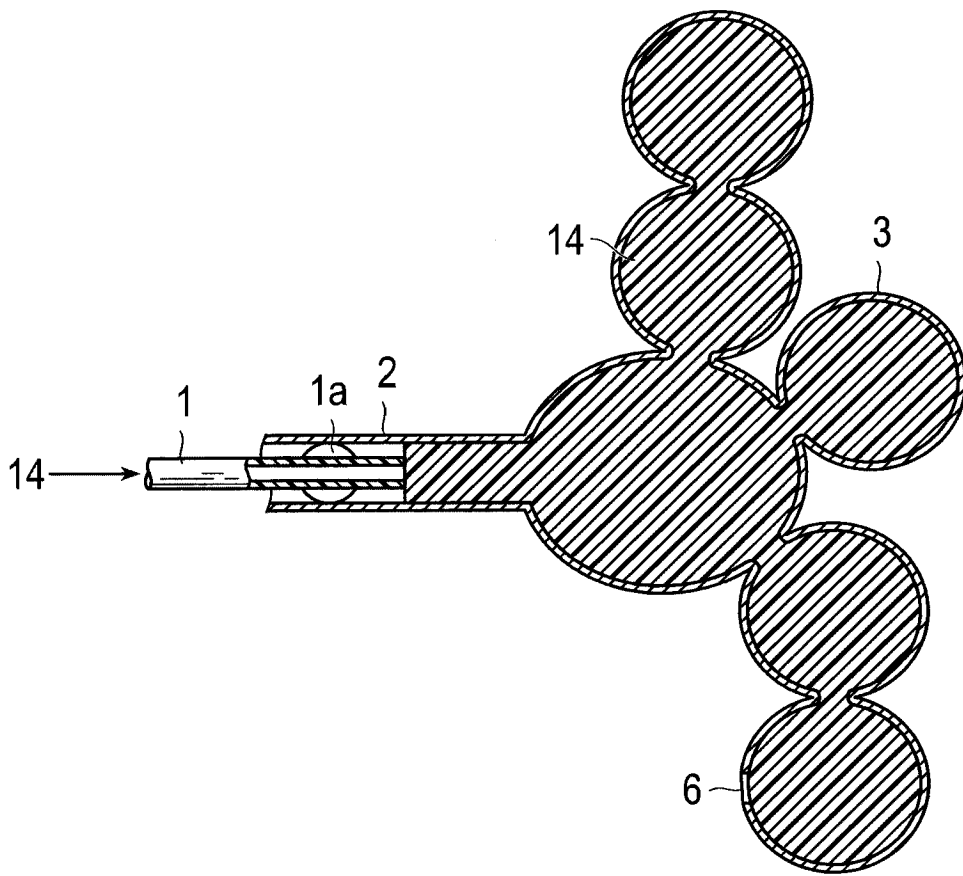


图 3B

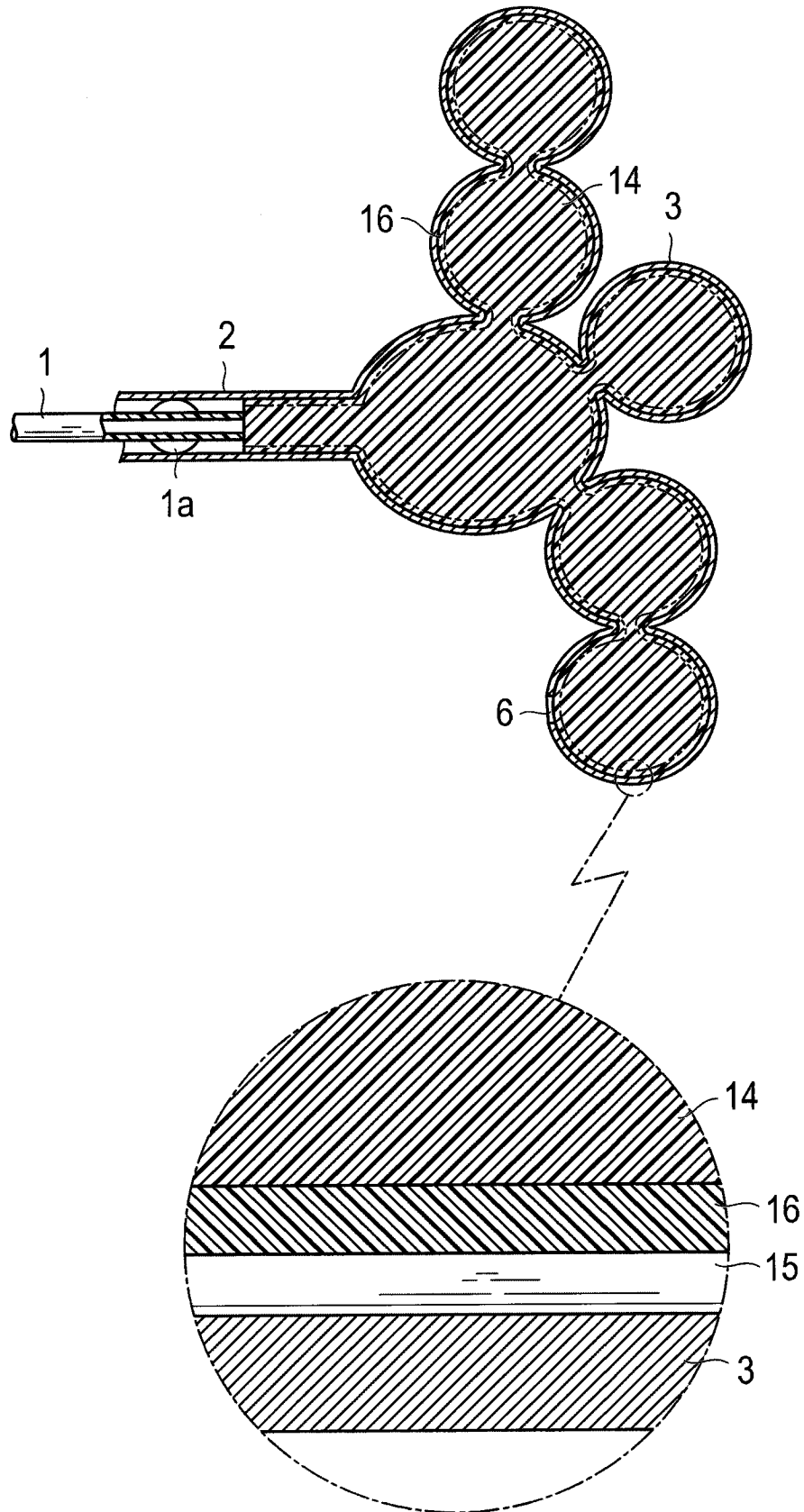


图 3C

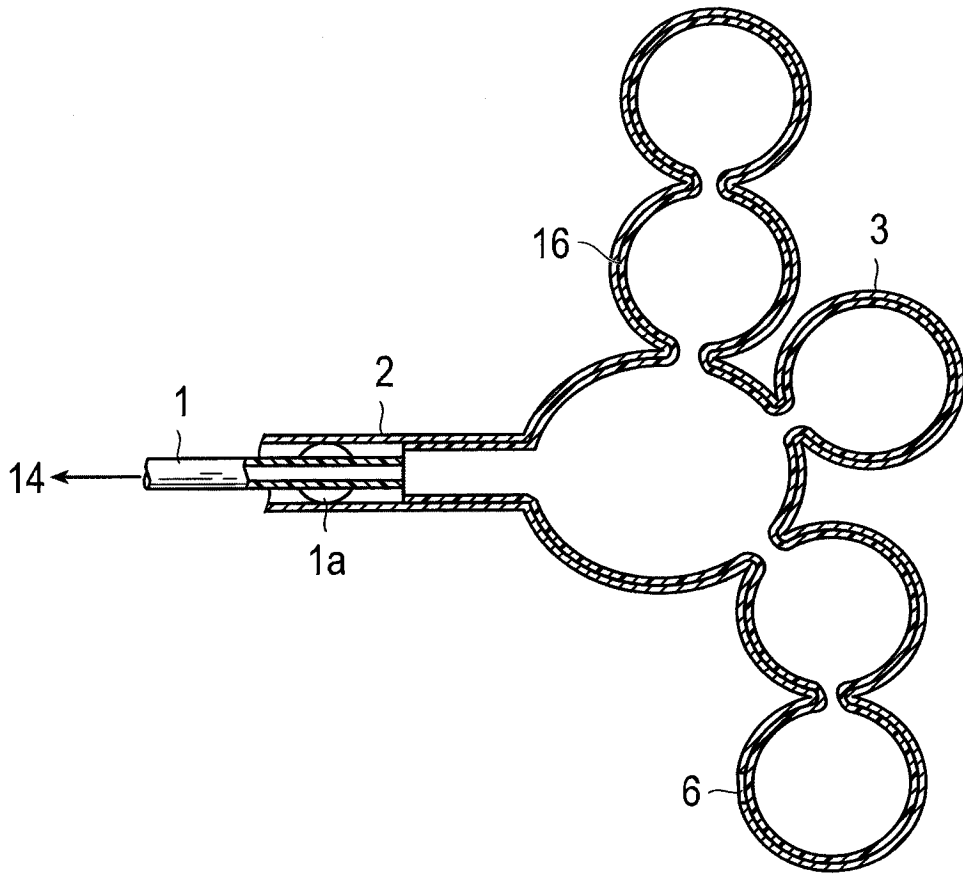


图 3D

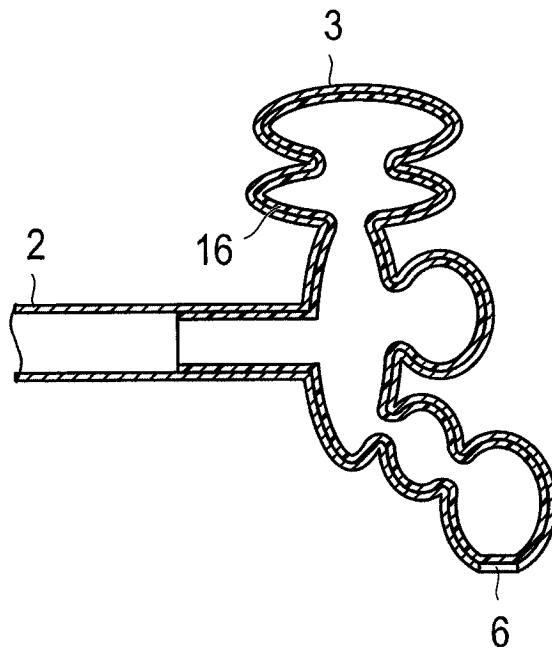


图 3E

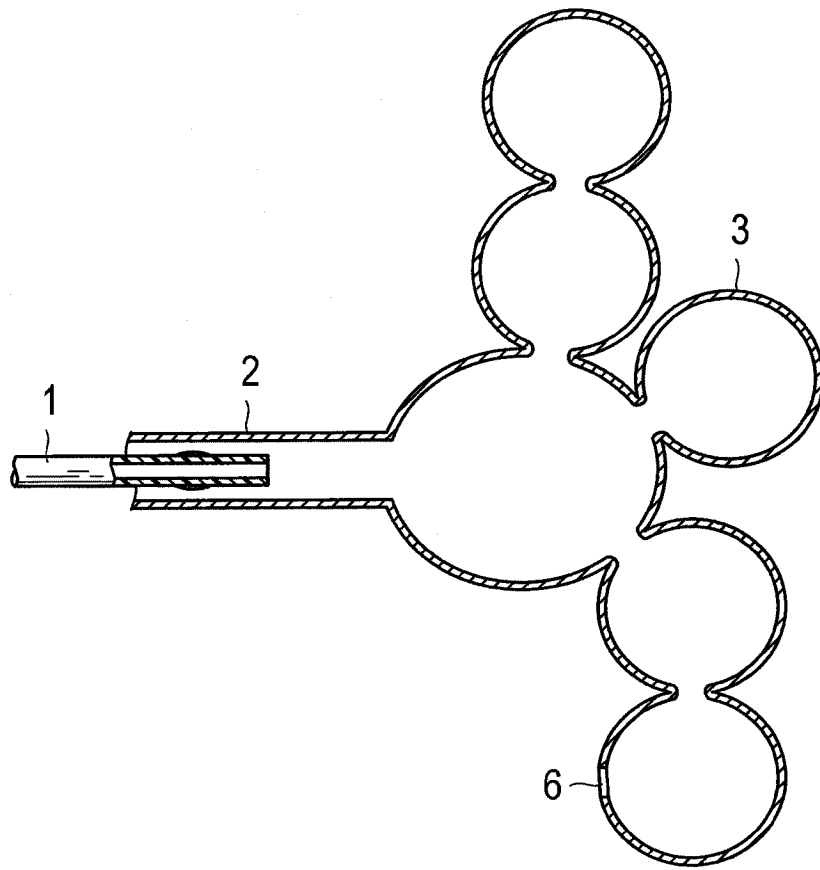


图 4A

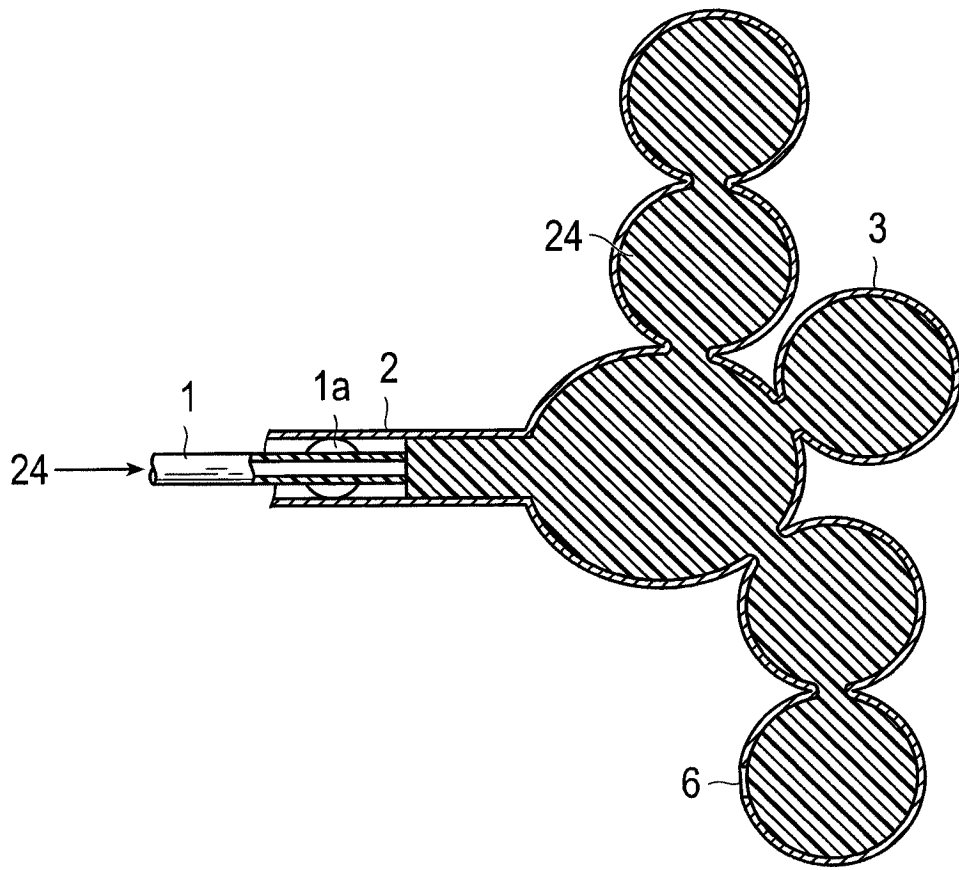


图 4B

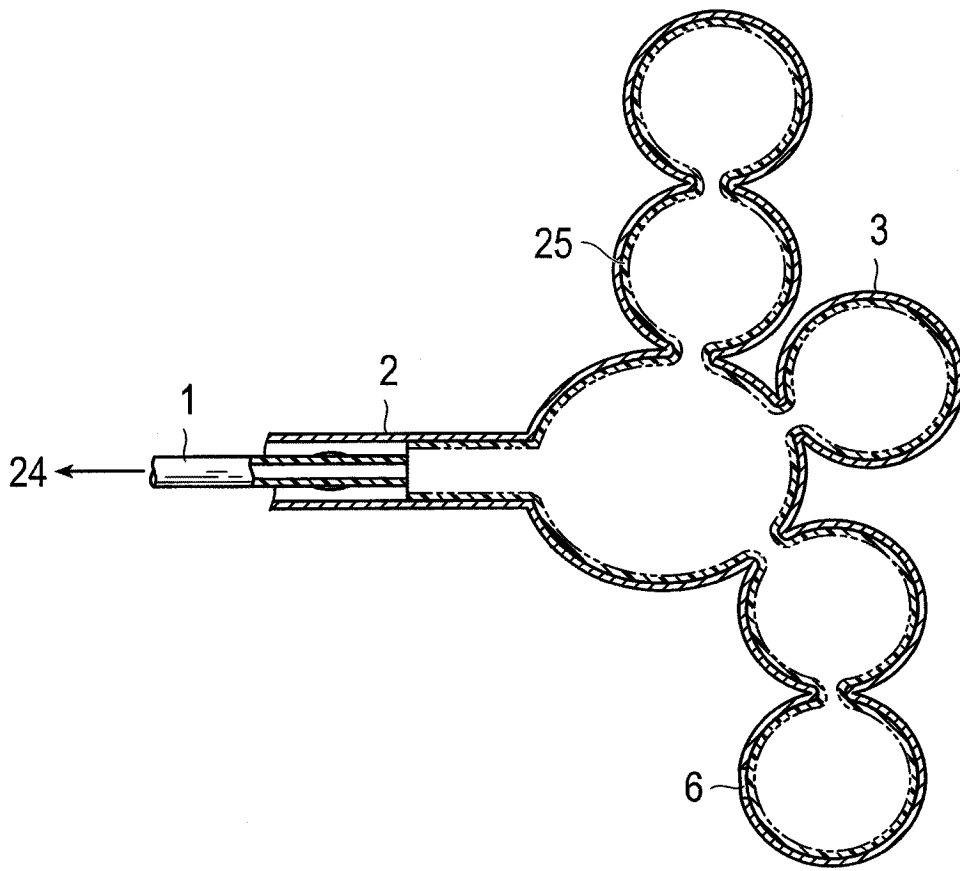


图 4C

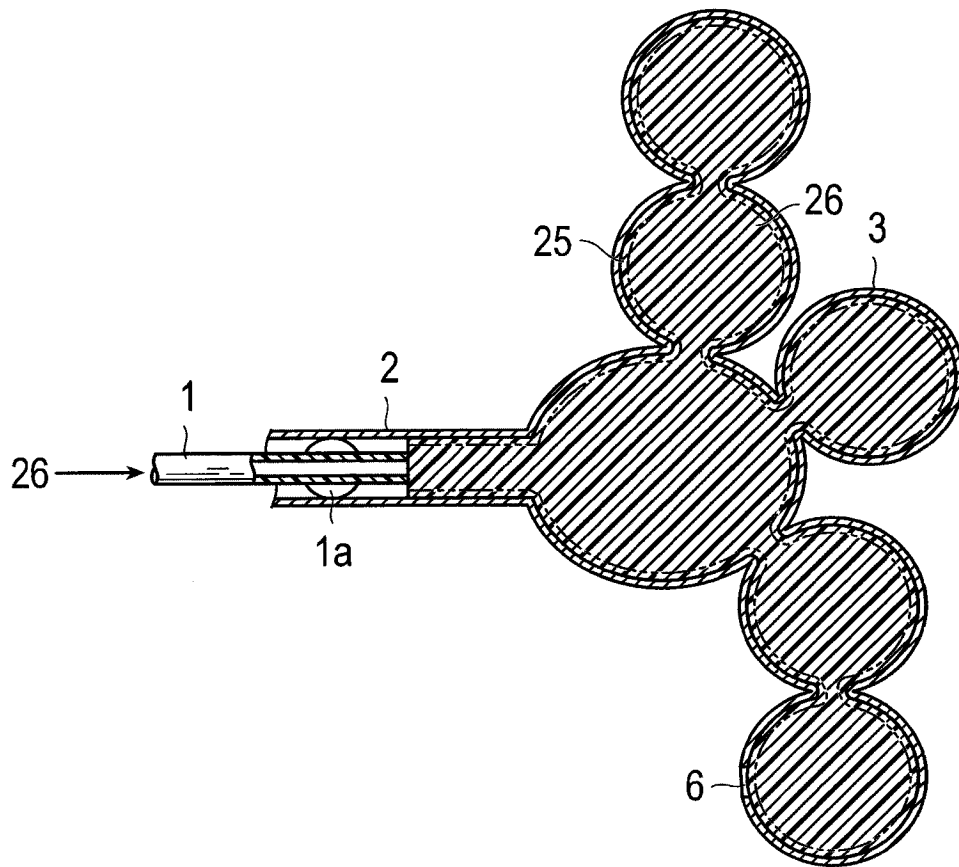


图 4D

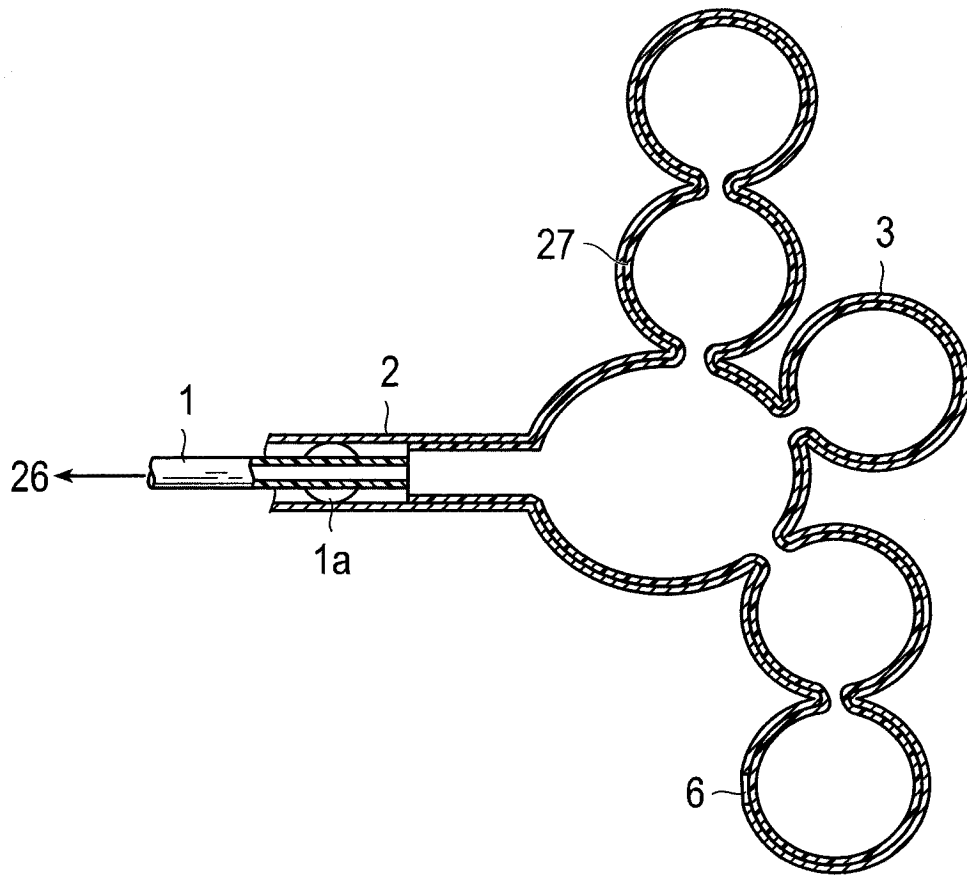


图 4E

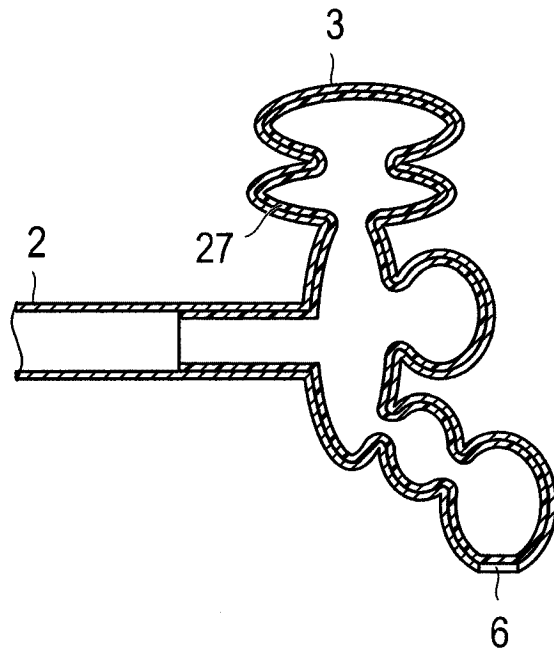


图 4F

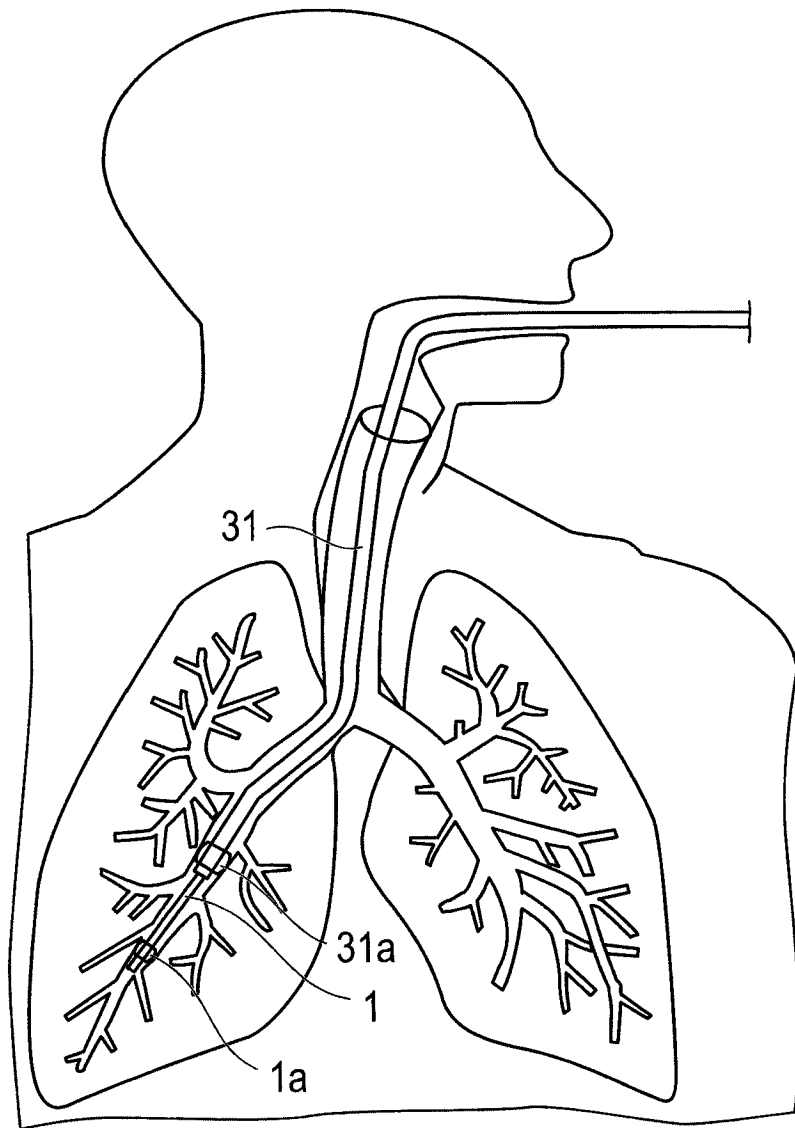


图 5A

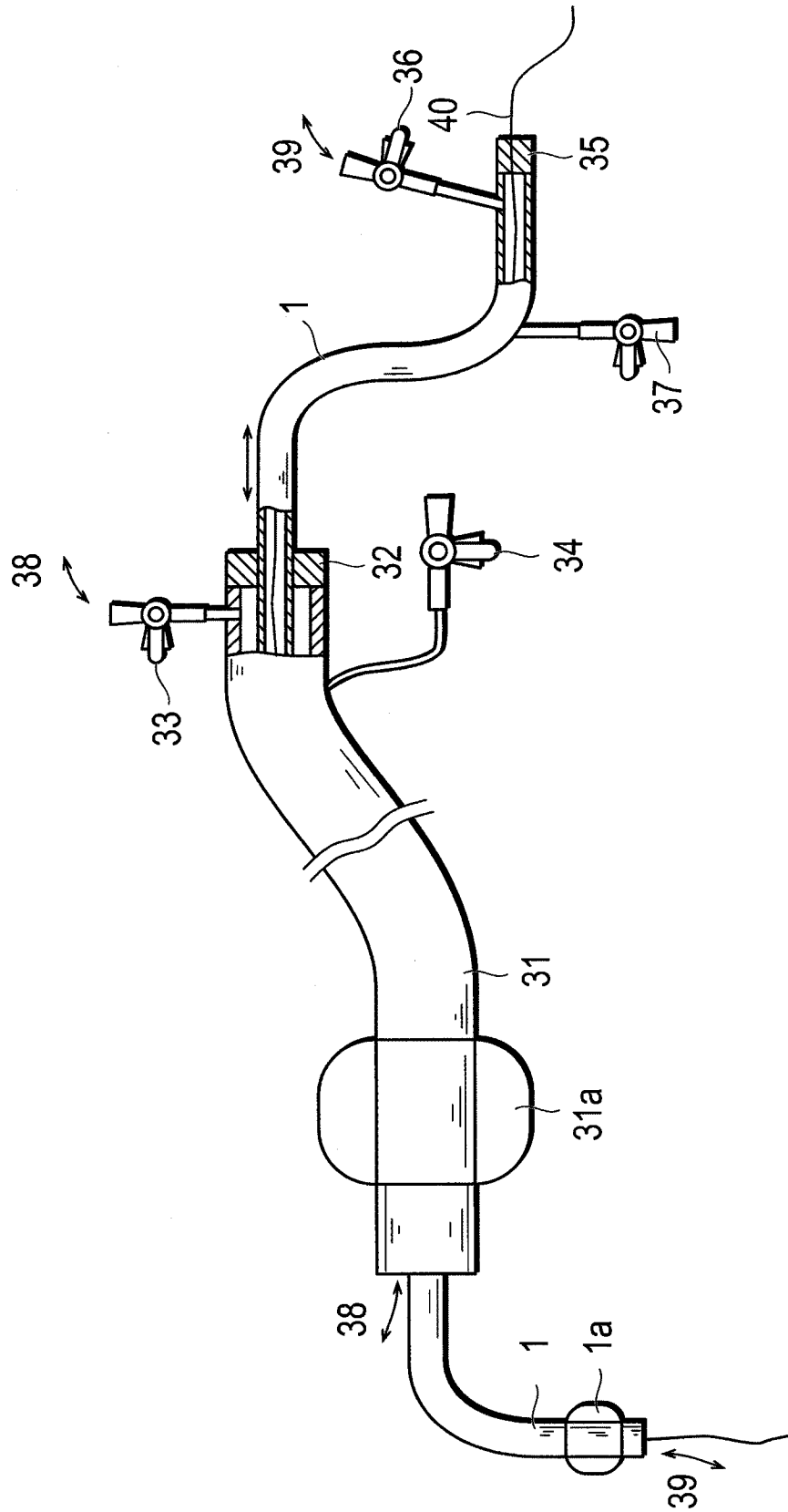


图 5B