



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 22 680 T2** 2008.06.12

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 425 319 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C08F 22/32** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 22 680.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/21532**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 746 922.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/016364**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.07.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.02.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.06.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.09.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.06.2008**

(30) Unionspriorität:
933316 20.08.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR**

(73) Patentinhaber:
Boston Scientific Ltd., St. Michael, Barbados, BB

(72) Erfinder:
PORTER, Stephen, Fremont, CA 94536, US

(74) Vertreter:
Samson & Partner, Patentanwälte, 80538 München

(54) Bezeichnung: **EMBOLISCHE ZUSAMMENSETZUNG MIT NICHT CYANOACRYLAT-RHEOLOGIE-MODIFIZIERMITTELN**

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**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Polymerzusammensetzungen und spezieller flüssige Polymerzusammensetzungen, die nach Verabreichung in einer ionischen Umgebung wie Blut einen festen embolischen Block bilden können. Die Zusammensetzung kann zur Behandlung vaskulärer Abnormalitäten, einschließlich Gehirnaneurysmen, verwendet werden. Insbesondere umfassen die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine matrixbildende Komponente und ein festes Aggregat-Material, die sich nach Verabreichung unter Bildung einer embolischen Zusammensetzung vereinigen können.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die vaskuläre Embolisierung ist häufig das Verfahren der Wahl für die Kontrolle einer Blutung in Blutgefäßen oder für das Verstopfen der Blutzufuhr zu festen Tumoren oder vaskulären Aneurysmen. Derzeit erhältliche therapeutische Behandlungsschemata zur Behandlung von festen Tumoren können insbesondere abhängig von den Eigenschaften der verwendeten embolischen oder auffüllenden Zusammensetzung schwierig zu verabreichen sein. Aneurysmen, arteriovenöse Fehlbildungen ("AVMs") und andere vaskuläre Abnormalitäten, zum Beispiel vaskuläre Tumoren, können schwierig zu behandeln sein. Die Behandlung von Läsionen und Gewächsen, die im Gehirn oder Gehirnstamm auftreten, ist aufgrund der besonders empfindlichen Natur des umgebenden Gewebes besonders kompliziert.

[0003] Cyanoacrylat-Klebstoffe sind für die Behandlung von AVMs und anderen vaskulären Abnormalitäten seit nahezu dreißig Jahren verwendet worden. Die Nützlichkeit dieser Zusammensetzungen ist durch Zytotoxizität und die durch Polymerisation erzeugte Wärmemenge beschränkt gewesen. Kürzliche Entwicklungen bei der Formulierung von Cyanoacrylat-Zusammensetzungen haben die Nützlichkeit derartiger Zusammensetzungen bei der Behandlung vaskulärer Krankheiten verbessert. Zum Beispiel beschreibt das U.S. Patent Nr. 6,015,541, herausgegeben am 18. Januar 2000, eine radioaktive Zusammensetzung für die Behandlung von festen Tumoren, welche ein biokompatibles freies Polymer, ein biokompatibles Lösungsmittel und etwa 0,1 bis etwa 25 Gewichtsprozent eines in Wasser unlöslichen Radioisotops umfasst. Das biokompatible Polymer kann eine Variante von freiem Cyanoacrylat-Polymer sein und die Zusammensetzung enthält n-Butyl-2-cyanoacrylat (NBCA) in Kombination mit einem Iridium-Isotop. Obwohl demonstriert wurde, dass eine derartige Zusammensetzung eine Auswirkung auf einen festen Tumor im Kaninchen hat, waren die Viskosität und Suspensionseigenschaften der Zusammensetzung weniger als wünschenswert. Ein weiterer Nachteil ist, dass das Iridium-Isotop sich innerhalb einiger Sekunden nach dem Mischen absetzte, was ein konstantes, sanftes Umwälzen erforderte, um eine längere Suspension herzustellen.

[0004] Eine Zusammensetzung, die 2-Hexylcyanoacrylat und Gold einschloss, wurde im U.S. Patent Nr. 6,037,366, herausgegeben am 14. März 2000, beschrieben. Die Cyanoacrylat-Zusammensetzung zeigte verbesserte Kohäsionseigenschaften im Vergleich zu früheren Zusammensetzungen. Die Verabreichung derartiger Zusammensetzungen beinhaltete das Mischen von zwei getrennten Materialkomponenten unmittelbar vor der Verabreichung in die AVM. Eine Komponente enthielt flüssiges Cyanoacrylat-Monomer, das reine Phosphorsäure, Hydrochinon und p-Methoxyphenol enthielt. Die zweite Komponente enthielt reines pulverförmiges Gold, eine geringe Menge an vorpolymerisiertem Cyanoacrylat-Polymer und eine Fettsäure, Ethylmyristat. Die verbesserten Kohäsionseigenschaften hielten die Materialien während der Zeit, die für die Polymerisation erforderlich war, zusammen. Obwohl das Vorliegen einer geringen Menge an vorpolymerisiertem Cyanoacrylat-Monomer in der Zusammensetzung erwähnt ist, wird keinerlei Nicht-Cyanoacrylat-Rheologie- oder Viskositätsveränderer erwähnt.

[0005] Alkylcyanoacrylat-Zusammensetzungen wurden allgemein in der internationalen PCT-Veröffentlichung WO 00/44287, veröffentlicht am 3. August 2000, beschrieben. Die Zusammensetzungen enthielten das Alkylcyanoacrylat und mindestens einen Inhibitor und eine zweite Komponente, welche eine resultierende Aggregat-Struktur umfasste, die aus einem Alkylcyanoacrylat-Monomer, einer Alkyl-veresterten Fettsäure und einem röntgendichten Mittel gebildet war. Die Zusammensetzung bildete die resultierende Aggregat-Struktur bei Kontakt mit Blut. Obwohl diese Zusammensetzungen verbesserte Eigenschaften gegenüber Zusammensetzungen des Standes der Technik zeigten, bleibt eine versehentliche Gewebefesthaftung an Mikrokatheter-Zufuhrvorrichtungen, die zur Verabreichung derartiger Zusammensetzungen verwendet werden, ein Problem. Es gibt keinen Vorschlag noch ein Erkenntnis, dass derartige Eigenschaften durch einen Nicht-Cyanoacrylat-Viskositätsveränderer verbessert werden können.

[0006] Die EP-A-0 686 681 offenbart eine Zusammensetzung, die ein Cyanoacrylat-Monomer, einen Stabilisator, einen Weichmacher und ultrafeines Siliciumdioxid für eine nicht-medizinische Verwendung umfasst.

[0007] Die US-B-6,217,603 beschreibt eine medizinische Klebstoff-Zusammensetzung, welche ein alpha-Cyanoacrylat, einen Weichmacher, ein säurestabilisierendes Mittel und ein Verdickungsmittel einschließen kann.

[0008] Die US-B-6,310,116 B1 offenbart eine medizinische Klebstoff-Zusammensetzung, die auch alpha-Cyanoacrylat, ein Verdickungsmittel, einen Weichmacher und ein Stabilisierungsmittel einschließen kann.

[0009] Demgemäß besteht ein Bedarf an einer verbesserten Zusammensetzung für die Behandlung von vaskulären Abnormalitäten, wie AVMs oder Gehirnaneurysmen. Die verbesserte Zusammensetzung würde die Eigenschaften einer scheinbaren Viskosität zwischen 25 cP und 2000 cP, verbesserter Kohäsion, verbesserter Suspendierung von dichten röntgendichten Pulvern und verbesserter Röntgendichte aufweisen. Zusätzlich würde die Zusammensetzung bei Kontakt mit einer wässrigen Umgebung, zum Beispiel Blut, eine feste Zusammensetzung bilden, welche eine verbesserte hydrolytische Stabilität besitzt.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0010] Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, welche eine matrixbildende Komponente, ein festes Aggregat-Material und einen polymeren Viskositätsveränderer gemäß Anspruch 1 umfasst. Die matrixbildende Komponente umfasst flüssige Alkylcyanoacrylat-Monomere und mindestens einen Stabilisator und einen Weichmacher. Die Zusammensetzung enthält ein festes Aggregat-Material mit der matrixbildenden Komponente, das mindestens ein röntgendichtes Pulver, das heißt ein röntgendichtes Mittel, umfasst. Ein Viskositätsveränderer ist ebenfalls in der Zusammensetzung enthalten, entweder in Kombination mit der matrixbildenden Komponente oder mit dem festen Aggregat-Material. Der Viskositätsveränderer ist ein Nicht-Cyanoacrylat-Polymer. Als zweiter Viskositätsveränderer kann ein feines anorganisches teilchenförmiges Material, das von dem röntgendichten Mittel verschieden ist, in dem festen Aggregat-Material vorhanden sein.

[0011] Die Zusammensetzung ist in einem therapeutischen Behandlungsschema zur Behandlung von vaskulären Abnormalitäten nützlich. Vaskuläre Abnormalitäten, die durch Verabreichung der Zusammensetzung behandelt werden können, umfassen zum Beispiel AVMs, Aneurysmen, Fisteln und Tumore. Bei Kontakt mit einer ionischen Umgebung nimmt die Viskosität der flüssigen Zusammensetzung rasch zu, wobei sie eine verfestigte Zusammensetzung mit der Konsistenz einer gummiartigen Polymermatrix bildet.

[0012] Weiter wird ein Verfahren beschrieben, welches einschließt, daß man die Zusammensetzung für eine Gewebeauffüllung, -füllung oder eine entweder partielle oder vollständig Okklusion eines Volumens oder einer Höhle in einer Masse verabreicht. Typisch ist das Volumen oder die Höhle, die durch das Verfahren gefüllt wird, ein Lumen oder eine Passage im Körper, zum Beispiel ein Blutgefäß, ein Gang, ein Aneurysma oder eine Fistel. Die feste Zusammensetzung, die in dem Verfahren gebildet wird, ist für die Linderung einer Krankheit der vaskulären Gewebe oder zum Abschneiden der Blutzufuhr zu unerwünschtem Gewebe nützlich. Ein Tumor oder eine Abnormalität wird okkludiert, indem man die Blutzufuhr zu dem erkrankten Bereich abschneidet, was ein verringertes Wachstum oder den Tod des Tumors oder der Abnormalität zur Folge hat.

[0013] Das Verfahren schließt auch die Verabreichung der Zusammensetzung zur Embolisierung eines vaskulären Raums ein. Die Zusammensetzung wird einem Patienten verabreicht, der typisch eine Behandlung für vaskuläre Abnormalitäten benötigt, um einen embolischen Block an der Stelle des erkrankten, beschädigten oder auf andere Weise beeinträchtigten Gefäßsystems zu bilden.

[0014] Die obigen und andere Aspekte, Vorteile und neuen Merkmale der Erfindung werden aus der folgenden detaillierten Beschreibung der Erfindung ersichtlicher.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0015] Deshalb betrifft die Erfindung in einem Aspekt matrixbildende Komponenten, welche ein Alkylcyanoacrylat-Monomer in Kombination mit mindestens einem Stabilisator und einem Weichmacher umfassen, gemäß Anspruch 1. Die matrixbildenden Komponenten können auch einen polymeren Viskositätsveränderer einschließen. Die matrixbildenden Komponenten werden mit einem oder mehreren festen Aggregat-Materialien verwendet. Alle verwendeten Materialien sind entweder in einer einzigen injizierbaren embolischen Zusammensetzung zusammen mit den matrixbildenden Komponenten enthalten oder können in einer Anzahl von getrennt verpackten Mischungen eingeschlossen sein, die vor der Verwendung vereinigt werden, um die

embolische Zusammensetzung zu bilden. Die stabilisierende Komponente umfasst einen sauren Stabilisator, einen Radikal-Inhibitor, ein Antioxidans oder eine Mischung derselben. Der Weichmacher kann aus einer Gruppe von polymeren oder nicht-polymeren Verbindungen ausgewählt sein, welche Flexibilität verleihen, Sprödigkeit verhindern, Anhaftung an den Katheterzufuhrvorrichtungen verringern und mit Alkylcyanoacrylat-Monomeren kompatibel sind. Das feste Aggregat-Material umfasst ein röntgendichtes Mittel und kann auch einen Viskositätsveränderer einschließen.

[0016] Der Viskositätsveränderer ist ein Nicht-Cyanoacrylat-Polymer. Eine feine feste teilchenförmige Verbindung, die nicht röntgendicht ist, kann ein zweiter Viskositätsveränderer sein. Der Viskositätsveränderer kann die Newtonsche Viskosität der Zusammensetzung erhöhen und/oder kann der flüssigen Zusammensetzung ein nicht-Newtonsches Verhalten verleihen, so dass sie ein thixotropes, pseudoplastisches oder plastisches Fließverhalten zeigt. Flüssigkeiten, die derartige Eigenschaften zeigen, können allgemein als "scherentzähend" klassifiziert werden.

[0017] Der Viskositätsveränderer kann der flüssigen injizierbaren Zusammensetzung die Eigenschaften einer scheinbaren Viskosität zwischen 25 cP und 2000 cP und bevorzugt zwischen etwa 100 cP und etwa 300 cP, eine verbesserte Kohäsion gegenüber Cyanoacrylat-Polymerisationszusammensetzungen, eine verbesserte Suspension und Stabilität von dichten röntgendichten Pulvern und zusätzliche Röntgendichte verleihen. Der Viskositätsveränderer kann der Zusammensetzung auch eine verbesserte Oberflächenspannung verleihen, wenn sie sich verfestigt.

[0018] In der Erfindung ist der Viskositätsveränderer wahlweise in der matrixbildenden Komponente oder in dem festen Aggregat-Material enthalten, vorausgesetzt, dass die Zusammensetzung mindestens einen Viskositätsveränderer enthält. Die Zusammensetzung wird durch Einschließen des röntgendichten Mittels röntgendicht gemacht, welches typisch ein feines Pulver oder Teilchen von Submikron-Größe mit röntgendichtender Natur umfasst. Typisch weist die röntgendichte Komponente entweder allein oder in Kombination mit iodierten Ölen eine hohe Röntgenextinktion auf.

[0019] Die Zusammensetzung kann auch zum Auffüllen von Muskelgeweben nützlich sein. Gewebe, die behandelt werden können, umfassen glatte Muskel-Sphinkter und andere Gewebe, die von einer Volumenvermehrung profitieren können. Die Zusammensetzung ist besonders nützlich, wenn der Zusammensetzung ein röntgendichtes Mittel zur Sichtbarmachung der Verabreichung der Zusammensetzung einverleibt wird.

[0020] Die Zusammensetzung der Erfindung kann zur Embolisierung eines vaskulären Raums oder einer vaskulären Höhle durch Verabreichung der Zusammensetzung der Erfindung verwendet werden. Die matrixbildenden Komponenten der Erfindung können mit einem oder mehreren festen Aggregat-Materialien kombiniert werden. Speziell werden die matrixbildenden Komponenten, welche mindestens flüssige Cyanoacrylat-Monomere, einen Stabilisator und einen Weichmacher einschließen, einem festen Aggregat-Material ausgesetzt, welches mindestens ein röntgendichtes Mittel umfasst. Die Zusammensetzung ist typisch eine flüssige injizierbare Zusammensetzung, die sich bei Kontakt mit einer ionischen Umgebung, zum Beispiel Blut, verfestigt. Entweder die matrixbildende Komponente oder das feste Aggregat-Material enthält eine Nicht-Cyanoacrylat-Verbindung, welche der flüssigen injizierbaren Zusammensetzung eine verbesserte Viskosität, Kohäsion, Suspensionsstabilität und verbesserte Röntgendichteigenschaften verleiht. Zusätzlich kann der Einschluss einer Nicht-Cyanoacrylat-Polymerverbindung der im Körper bereitgestellten verfestigten Zusammensetzung eine verbesserte hydrolytische Stabilität verleihen.

[0021] Die Zusammensetzung der Erfindung ist für die Stabilisierung oder Milderung beim Brechen eines Aneurysmas nützlich. Die Zusammensetzung der Erfindung kann verwendet werden, um den Innenraum eines ungebrochenen oder zuvor gebrochenen Aneurysmas zu verstopfen. Verfahren zur nicht-chirurgischen Behandlung unter Verwendung von Nicht-Alkylcyanoacrylat-Zusammensetzungen sind in J. Vascular and Intervention Radiology, 10:891-894, Juli-August 1999, beschrieben.

[0022] Die Zusammensetzung wird mittels jeder geeigneten Vorrichtung zur Verabreichung einer flüssigen Zusammensetzung zugeführt. Ein Beispiel für eine geeignete Vorrichtung, die derzeit verfügbar ist, ist ein Mikrokatheter, wie das EXCELSIOR™-Mikrokatheter (Target Therapeutics, Inc., Fremont, Kalifornien, U.S.A.). Die Erfindung kann auch jedes Verfahren verwenden, das eine Anzahl von im Handel erhältlichen Vorrichtungen einsetzt, zum Beispiel Katheter, Katheterwendeln, Katheterdrähte, Stents oder Katheterballons. Ein Beispiel für eine im Handel erhältliche Vorrichtung, die zur Erhöhung der Zufuhr der Zusammensetzung geeignet ist, ist das SENTRY™ Occlusion Balloon System, erhältlich von Target Therapeutics, Inc., Fremont, Kalifornien, U.S.A. Das Verfahren kann in Kombination mit angebrachten Therapeutika, Chemotherapeutika, Strahlungs-

zufuhrvorrichtungen und Gentherapie-Zusammensetzungen verwendet werden, die dem gewünschten Ort in Nachbarschaft zur Zusammensetzung der Erfindung zugeführt werden.

[0023] Wie hierin verwendet, bedeuten die Ausdrücke "Anhaftung" oder "anhaftend" die Eigenschaft oder Tendenz eines Materials, zur Oberfläche eines zweiten Materials angezogen zu werden. Anhaftung findet als Ergebnis von Wechselwirkungen zwischen zwei Materialien statt. Abhängig von den Eigenschaften des zweiten Materials relativ zum ersten Material kann eine Anhaftung stattfinden oder nicht stattfinden. Bei einem einzigen Material, zum Beispiel der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, wird das Vorliegen von Anhaftung durch ein Material demonstriert, das an der Wand eines Lumens eines Blutgefäßes haftet, zum Beispiel gibt es eine Anhaftung zwischen dem Material und der Lumenwand. Umgekehrt wird die Abwesenheit von Haftung bei dem gleichen Material demonstriert, wenn eine Mikrokatheter-Spitze, die zur Abscheidung des Materials verwendet wird, von dem Material entfernt werden kann, das heißt es gibt wenig Anhaftung zwischen dem Material und der Mikrokatheter-Spitze.

[0024] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "Alkyl" eine Kohlenstoffkette mit einem bis achtzehn Atomen, wobei die Kohlenstoffatome linear oder verzweigt sein können.

[0025] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "ionische Umgebung" eine Umgebung, die Ionen enthält. Der Ausdruck "nichtionisch" bezeichnet eine Umgebung, die keine geladenen Ionen aufweist oder in der die geladenen Ionen mit anderen Molekülen komplexiert sind, welche ihre Ladung effektiv neutralisieren. Zum Beispiel ist eine Lösung von Wasser und einem Zucker, wie Dextrose, und Blut eine ionische Umgebung.

[0026] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "Niederalkyl" eine Kohlenstoffkette mit einem bis acht Kohlenstoffatomen, wobei die Kohlenstoffatome linear oder verzweigt sein können. Beispiele für Niederalkyl-Einheiten umfassen Methyl, Ethyl, n-Butyl, Isobutyl, Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl-, n-Heptyl, 2-Heptyl, n-Octyl und 2-Octyl.

[0027] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "verzweigtes Alkyl" eine Kohlenstoffkette mit einem bis achtzehn Kohlenstoffatomen, wobei die Kohlenstoffkette mindestens ein sekundäres oder tertiäres substituiertes Kohlenstoffatom enthält, zum Beispiel 2-Hexyl, Isobutyl, 2-Heptyl, 2-Octyl und dergleichen.

[0028] Wie hierin verwendet, bedeutet der Ausdruck "Kohäsion" oder "kohärent" die Eigenschaft oder Tendenz eines Materials, mit sich selbst zusammenzuhaften. Zum Beispiel wird diese Eigenschaft durch ein Material oder eine Zusammensetzung demonstriert, welche als eine einzige Masse intakt bleibt, wenn sie in ein stationäres Fluid oder einen Fluidstrom in Bewegung, wie Blut, eingeführt wird. Ein Mangel an kohärentem Zusammenhalt hat das Ergebnis zur Folge, dass die Zusammensetzung in mehrere kleinere Untereinheiten zerbricht.

[0029] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "matrixbildende Komponente" die Zusammenstellung einer oder mehrerer Verbindungen und vorzugsweise von nicht mehr als fünf oder sechs Verbindungen, die der kontinuierlichen Phase einer verfestigten embolischen Zusammensetzung einverleibt sind.

[0030] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "festes Aggregat-Material" eine oder mehrere feste teilchenförmige Verbindungen oder festes teilchenförmiges Material und vorzugsweise nicht mehr als ein oder zwei Verbindungen, die getrennt sind von, aber im Allgemeinen dispergiert sind in der Matrix einer verfestigten embolischen Zusammensetzung.

[0031] Der Ausdruck "Auffüllungsmittel", wie hierin verwendet, bezeichnet eine nicht-natürlich vorkommende Zusammensetzung, die in Muskel-, Binde- oder Fettgewebe für den Zweck der Erhöhung des Volumens derartiger Gewebe eingeführt wird.

[0032] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "embolisches Mittel" eine nicht natürlich vorkommende Zusammensetzung, die in eine Körperhöhle oder das Lumen eines Blutgefäßes, eines Gangs, einer Fistel, eines Aneurysmas oder von anderen ähnlichen Körperpassagen für den Zweck der Bildung einer embolischen Zusammensetzung eingeführt wird.

[0033] Der Ausdruck "embolische Zusammensetzung", wie hierin verwendet, bezeichnet die Zusammenstellung der matrixbildenden Komponenten und der festen Aggregat-Materialien.

[0034] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "embolischer Block" oder "embolische Blockade" oder

Okklusion das Endergebnis einer Verabreichung einer Zusammensetzung, die als embolisches Mittel nützlich ist. Der resultierende embolische Block blockiert vollständig oder teilweise mechanisch das Lumen eines Blutgefäßes, eines Gangs, einer Fistel oder einer ähnlichen Körperpassage oder bildet auf ähnliche Weise eine Okklusion innerhalb einer Höhle, wie eines Aneurysmas.

[0035] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "Alkylcyanoacrylat-Monomer" eine chemische Einheit der allgemeinen Struktur $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}$, worin R eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkyl-Einheit mit einem bis achtzehn Kohlenstoffatomen mit der physikalischen Eigenschaft ist, das entsprechende Alkylcyanoacrylat-Polymer bilden zu können. Wie in der Singular-Form verwendet, soll "Alkylcyanoacrylat-Monomer" auch mehr als ein Monomer bezeichnen, wie es vom Fachmann verstanden wird.

[0036] Wie hierin verwendet, bedeutet der Ausdruck "Alkylcyanoacrylat-Polymer" ein Oligomer oder Polymer, das aus der Polymerisation eines Alkylcyanoacrylat-Monomers resultiert.

[0037] Wie hierin verwendet, ist der Ausdruck "röntgendichtes Mittel" eine Verbindung oder Zusammensetzung, die selektiv Strahlung absorbiert oder ablenkt, was das Material unter Röntgenstrahlen oder unter einer ähnlichen Bildgebungstechnik sichtbar macht. Typisch umfassen derartige Mittel iodierte Öle und bromierte Öle und deren Mischungen sowie im Handel erhältliche Zusammensetzungen, wie PANTOPAQUE®, LIPIODOL® (Laboratories Guerbet, Aulnay-sous-Bois, Frankreich) und ETHIODOL® (Savage Laboratories, Melville, Maryland, U.S.A.). Diese im Handel erhältlichen Materialien machen die Zusammensetzung röntgendicht und können auch die Menge eines flüssigen Monomers verdünnen, wodurch die Polymerisationsgeschwindigkeit herabgesetzt wird. Zusätzlich haben gewisse Metalle, wie Gold, Platin, Tantal, Titan, Wolfram, Bariumsulfat und dergleichen und deren Mischungen Eigenschaften, welche ermöglichen, dass sie als röntgendichte Mittel wirken.

[0038] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "Polymerisation" den chemischen Prozess, bei dem identische Monomer-Einheiten chemisch unter Bildung größerer Moleküle reagieren, welche die Monomereinheiten als Oligomere oder Polymere umfassen.

[0039] Wie hierin verwendet, bedeutet der Ausdruck "Stabilisator" oder "stabilisierende Komponente" eine Verbindung oder Zusammensetzung, welche die Polymerisationsgeschwindigkeit anhalten oder verlangsamen kann. Beispiele für derartige Mittel sind Phosphorsäure und Hydrochinon.

[0040] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "vaskulärer Raum" oder "Höhle" ein angefülltes Volumen oder einen hohlen Leerraum in einer Masse. Beispiele für derartige Höhlen umfassen, ohne jedoch durch das Folgende beschränkt zu sein, einen existierenden Raum innerhalb einer Masse, wie ein Lumen eines Blutgefäßes, den Sack eines Aneurysmas, einen Raum, der durch eine vorübergehend angeordnete äußere Vorrichtung, wie ein Katheter, eine Nadel, eine Kanüle oder ähnliche Vorrichtung, geschaffen wird, einen Raum, der durch ein Verfahren wie eine Exzision oder ein ähnliches Verfahren geschaffen wird, einen physikalischen Hohlraum, der durch Implantation eines Gegenstandes, wie eines Stents oder einer ähnlichen Vorrichtung, geschaffen wird, oder einen Hohlraum, der durch die Zusammensetzung geschaffen wird.

[0041] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "Stabilität" die Fähigkeit einer Monomer-Komponente, einem Abbau oder einer Polymerisation nach der Herstellung, aber vor der Verwendung standzuhalten.

[0042] Die Alkylcyanoacrylat-Monomere der vorliegenden Erfindung sind bereits bekannt. Die Monomere können durch Bilden des gewünschten Vorstufen-Esters, des entsprechenden Alkohols und von Cyanessigsäure hergestellt werden. Die Reaktion des Alkylalkohols mit der Cyanessigsäure bildet ein Alkylcyanoacetat, das in die gewünschte Alkylcyanoacrylat-Verbindung überführt werden kann. Die Herstellung der Alkylcyanoacrylat-Verbindungen ist im U.S. Patent Nr. 6,015,541, herausgegeben am 18. Januar 2000, im U.S. Patent Nr. 6,037,366, herausgegeben am 14. März 2000, und in der internationalen PCT-Veröffentlichung WO 00/44287, veröffentlicht am 3. August 2000, beschrieben worden. Ausgangsmaterialien für die Herstellung des Alkylcyanoacrylat-Monomers sind im Handel zum Beispiel von Aldrich Chemical Company, Sigma Chemical Company oder Fluka Chemical Company erhältlich oder können durch die dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden.

[0043] Kurz gesagt, wird ein Alkylalkohol, der 1 bis 18 Kohlenstoffe enthält, mit Cyanessigsäure umgesetzt. Der Alkohol kann 1 bis 18 Kohlenstoffe enthalten, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Deca, Undeca, Dodeca, Trideca, Tetradeca, Pentadeca, Hexadeca und Octadeca und dergleichen. Besonders vorteilhafte Alkohole sind im U.S. Patent Nr. 3,728,375 mit dem Titel "Cyanoacrylate Ad-

hesive Compositions" beschrieben, welches hierin durch Bezugnahme in seiner Gesamtheit aufgenommen wird. Besonders bevorzugte Alkohole sind n-Butyl-, Isobutyl- und 2-Hexylalkohol. Etwa ein Moläquivalent des Alkylalkohols wird mit einem Mol Cyanessigsäure in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt. Eine katalytische Menge p-Toluolsulfonsäure wird dazugegeben und die Mischung wird gerührt und zum Rückfluss erwärmt, was das gewünschte Alkylcyanoacetat liefert.

[0044] Das Alkylcyanoacetat geht eine Reaktion vom Knoevenagel-Typ ein, was das Alkylcyanoacrylat liefert. Etwa ein Moläquivalent des Formaldehyds wird in Lösungsmittel, wie einem organischen Alkohol, zum Beispiel Methanol, gelöst. Die Formaldehyd-Lösung wird mit etwa einem Moläquivalent Alkylcyanoacetat tropfenweise unter Rühren umgesetzt, was das gewünschte Alkylcyanoacetat-Polymer liefert. Das Reaktionssystem wird mit Spuren Mengen Schwefeldioxid behandelt und die Auffangsgefäße werden mit Hydrochinon und 85 %-iger Phosphorsäure behandelt, um die Polymerisation des Monomers zu verhindern. Nach anfänglicher Reinigung kann das gewünschte Alkylcyanoacrylat weiter unter Verwendung mehrerer dem Fachmann bekannter Destillations- oder anderer Reinigungstechniken gereinigt werden, wie Vakuumdestillation, Drehbandkolonne und dergleichen. Die bevorzugten Alkylcyanoacrylat-Monomere umfassen mindestens 4 Kohlenstoffatome. Bevorzugtere Cyanoacrylat-Verbindungen umfassen Alkylgruppen mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Deca und dergleichen. Besonders bevorzugt für die Erfindung sind Alkylcyanoacrylate, die 4 bis 8 Kohlenstoffe enthalten, zum Beispiel n-Butyl, Isobutyl, Pentyl, 2-Hexyl, 2-Octyl und dergleichen. Die bevorzugte Menge an Cyanoacrylat-Monomer beträgt etwa 20 bis etwa 75 Gew.-% der matrixbildenden Komponenten. Bevorzugter umfasst das Cyanoacrylat-Monomer etwa 30 bis etwa 70 Gew.-% der matrixbildenden Komponenten.

[0045] Das Alkylcyanoacrylat-Monomer kann mit einer stabilisierenden Komponente vereinigt werden. Die stabilisierende Komponente kann einen sauren Stabilisator, einen Radikal-Inhibitor, ein Antioxidans oder eine Mischung derselben umfassen. Der saure Stabilisator kann mindestens eine anorganische oder organische Säure umfassen. Beispiele für geeignete anorganische Säuren umfassen metallische Säuren, zum Beispiel Phosphorsäure. Organische Säuren können Alkylcarbonsäure, wie Ethansäure, Propansäure, Butansäure, Pentansäure, Hexansäure einschließen, worin die Alkyleinheit von 1 Kohlenstoff, zum Beispiel Essigsäure, bis etwa 16 bis 18 Kohlenstoffatome, zum Beispiel Palmitin- bzw. Stearinsäure, variieren kann.

[0046] Die Radikal-Inhibitoren sind gewöhnlich Elektronenakzeptoren mit niedrigem Molekulargewicht. Beispiele für Verbindungen, die freie Radikale in der Zusammensetzung inhibieren können, umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, p-Methoxyphenol, Hydrochinon, Glyoxide und dergleichen.

[0047] Antioxidantien können den Verlust an Elektronen in der Zusammensetzung verringern oder inhibieren. Beispiele für Antioxidantien können, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die Vitamine A, C und E, zum Beispiel Karotinoide, Ascorbinsäure und alpha-, beta-, delta- und gamma-Tocopherole, Acetate und Ester derselben und dergleichen oder deren Mischungen einschließen.

[0048] Der saure Stabilisator, der Radikal-Inhibitor, das Antioxidans oder deren Mischungen können verwendet werden, um eine anionische Polymerisation und die Geschwindigkeit einer derartigen Polymerisation in der Verbindung der Erfindung zu hemmen. Die in der Zusammensetzung verwendete Stabilisatormenge wird relativ zu der Menge an Alkylcyanoacrylat typisch als Teile pro Million festgelegt. Zum Beispiel kann Hydrochinon in einem Bereich von 50 bis 100 Teilen pro Million (ppm) in die Zusammensetzung eingeschlossen werden. Phosphorsäure kann typisch zu etwa 125 ppm bis etwa 375 ppm in die Zusammensetzung eingeschlossen werden. Die Menge an stabilisierender Komponente, welche den sauren Stabilisator und/oder den Radikal-Inhibitor einschließt, wird typisch vom Fachmann gemäß den Komponenten in der Zusammensetzung festgelegt. Typisch umfasst die stabilisierende Komponente etwa 50 bis 500 ppm der Zusammensetzung relativ zu dem Alkylcyanoacrylat-Monomer. Das Alkylcyanoacrylat-Monomer und die stabilisierende Komponente können zusammen oder als getrennte Mischungen mit dem festen Aggregat-Material verpackt oder geliefert werden.

[0049] Der Viskositätsveränderer der Erfindung ist ein Nicht-Cyanoacrylat-Polymer. Das Nicht-Cyanoacrylat-Polymer ist typisch vorpolymerisiert und in dem flüssigen Alkylcyanoacrylat-Monomer gelöst oder bevorzugter in einem Weichmacher der Erfindung gelöst. Das Nicht-Cyanoacrylat-Polymer ist ein Polymer oder Copolymer, das mit den Alkylcyanoacrylat-Monomeren kompatibel ist. Das Nicht-Cyanoacrylat-Polymer ist ausgewählt aus der Gruppe von Poly(acrylaten), Poly(alkenen), Poly(alkyloxiden), Poly(amiden), Poly(carbonaten), Cellulosehaltigen Polymeren und Copolymeren, Poly(dienen), Poly(estern), Poly(methacrylaten), Poly(sacchariden), Poly(siloxanen), Poly(styrolen), Poly(urethanen), Poly(vinylethern), Poly(vinylestern) und Polymeren und Copolymeren mit hohem Iodgehalt oder deren Mischungen, insbesondere jenen, welche der flüssigen injizierbaren und verfestigten Zusammensetzung die gewünschten Eigenschaften verleihen.

[0050] Der Fachmann ist in der Lage, die in die Zusammensetzung einzuschließende Polymermenge auf der Grundlage des relativen Gewichts des Polymers und der gewünschten Viskosität der flüssigen Zusammensetzung festzulegen. Typisch weisen die Polymere ein Molekulargewicht von mehr als 75.000 auf. Bevorzugter weist das Polymer ein Molekulargewicht von mehr als 200.000 auf. Das Polymer kann in ein flüssiges Medium eingeschlossen werden, das entweder eine Weichmacherlösung oder das Alkylcyanoacrylat-Monomer selbst umfassen kann.

[0051] Als zweiter Viskositätsveränderer kann auch ein feines anorganisches teilchenförmiges Material anwesend sein. Dieser Viskositätsveränderer unterscheidet sich von dem röntgendichten Mittel und ändert die rheologischen und kohäsiven Eigenschaften der embolischen Zusammensetzung. Das anorganische teilchenförmige Material kann ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Quarzstaub, silicathaltigen Erden, zum Beispiel Bentonit, oder anderen anorganischen teilchenförmigen gelierenden oder suspendierenden Materialien, welche die Viskosität der embolischen Zusammensetzung ändern können, so daß sie Eigenschaften eines thixotropen, pseudoplastischen oder plastischen Fluids besitzt. Die Größe und Konzentration des zweiten Viskositätsveränderers kann aus einem breiten Bereich von solchen geeigneten teilchenförmigen Materialien ausgewählt sein, vorausgesetzt, dass die teilchenförmigen Materialien der embolischen Zusammensetzung eine thixotrope Natur verleihen. Geeignete Materialien können zum Beispiel Quarzstaub-Teilchen mit einem Durchmesser von etwa 10 nm (0,1 µm) einschließen und können allgemein Teilchen mit einem Durchmesser von weniger als etwa 5 µm umfassen, abhängig von der Natur des gewählten Teilchens.

[0052] Eine embolisierende Zusammensetzung, die einen anorganischen teilchenförmigen Viskositätsveränderer einschließt, zeigt eine Änderung der scheinbaren Viskosität bei der Veränderung aus einer Umgebung mit einer ersten hydrodynamischen Schergeschwindigkeit in eine Umgebung mit einer zweiten hydrodynamischen Schergeschwindigkeit. Der gewünschte Effekt wird typisch als "Scherentzähungs-Verhalten" bezeichnet. Zum Beispiel weist die embolisierende Zusammensetzung eine niedrige scheinbare Viskosität auf, wenn sie durch einen Mikrokatheter fließt, und eine relativ hohe scheinbare Viskosität, wenn sie in dem Mikrokatheter vorliegt und nicht länger fließt. Diese Änderung der Viskosität ist nicht mit der Polymerisation des Alkylcyanoacrylat-Monomers verbunden, sondern ist eine Eigenschaft der fluiden embolisierenden Zusammensetzung in Abwesenheit jeglicher chemischer Reaktion.

[0053] Ein Viskositätsveränderer kann der flüssigen injizierbaren Zusammensetzung Eigenschaften wie eine verbesserte Viskosität, eine verbesserte Kohäsionsfähigkeit, eine verbesserte Suspendierung, eine verbesserte Stabilität von dichten röntgendichten Pulvern und eine zusätzliche Röntgendichte verleihen. Eine verfestigte Zusammensetzung, welche einen polymere Viskositätsänderer einschließt, kann Eigenschaften aufweisen, welche im Vergleich zu Cyanoacrylat-Zusammensetzungen, die vorpolymerisiertes Cyanoacrylat enthalten, eine verbesserte hydrolytische Stabilität zeigen.

[0054] Ein polymerer Viskositätsveränderer umfasst bevorzugt 1 bis etwa 10 Gew.-% der matrixbildenden Komponenten. Bevorzugte Mengen der Viskositätsveränderer betragen etwa 1 bis etwa 5 Gew.-% der matrixbildenden Komponenten.

[0055] Der fakultative zweite anorganische teilchenförmige Viskositätsveränderer würde vorzugsweise 0 bis 75 Vol.-% des festen Aggregat-Materials umfassen. Bevorzugter umfaßt der fakultative zweite anorganische teilchenförmige Viskositätsveränderer 0 bis 40 Vol.-% des festen Aggregat-Materials. Der anorganische teilchenförmige Viskositätsveränderer wird, falls vorhanden, in der embolischen Zusammensetzung in Kombination mit dem polymeren Viskositätsveränderer benutzt.

[0056] Die matrixbildenden Komponenten schließen einen Weichmacher ein. Die Weichmacher verleihen der verfestigten Zusammensetzung Flexibilität und verhüten eine Sprödigkeit des verfestigten Polymers. Die Weichmacher können ein organisches Molekül mit niedrigem Molekulargewicht, zum Beispiel ein organischer Ester, oder ein Polymer mit niedrigem Molekulargewicht sein. Geeignete organische Ester enthalten typisch 10 oder mehr Kohlenstoffatome. Bevorzugt enthalten die organischen Ester etwa 10 bis etwa 18 Kohlenstoffatome. Geeignete polymere Weichmacher zeigen typisch eine Glasübergangstemperatur unterhalb von Raumtemperatur, zum Beispiel weniger als 20°C. Der wünschenswerte Weichmacher ist mit dem Alkylcyanoacrylat-Monomer kompatibel und kann der verfestigten Zusammensetzung Eigenschaften wie Flexibilität, Elastizität und minimale Katheteranhaftung verleihen. Beispiele für Weichmacher, die für die Erfindung geeignet sind, umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, aromatische Ester, Alkylester, Phthalatester, Citratester, Glycerolester, pflanzliche Öle, tierische Öle, Siliconöle, iodierter Öle, die Vitamine A, C, E und deren Acetate und Ester und anderen biokompatible Weichmacher und dergleichen oder deren Mischungen. Wenn der Weichmacher ein iodiertes Öl ist, kann der Weichmacher der Zusammensetzung einverleibt werden, um die

Röntgendichte der Zusammensetzung zu verbessern.

[0057] Der Weichmacher umfasst typisch etwa 10 bis etwa 75 Gew.-% der matrixbildenden Komponenten. Bevorzugt umfasst der Weichmacher 30 bis etwa 60 Gew.-% der matrixbildenden Komponenten.

[0058] Die Zusammensetzung wird durch den Einschluss eines getrennten röntgendichten Mittels, einer Verbindung, um der Zusammensetzung Röntgenstrahl-absorbierende oder -streuende Eigenschaften zu verleihen, röntgendicht gemacht. Das röntgendichte Mittel umfasst feine oder Submikrometer-Teilchen, die eine entweder allein oder in Kombination mit anderen Komponenten hohe Röntgenstrahl-Extinktion zeigen. Die Menge und Größe der Teilchen kann vom Fachmann auf eine Weise festgelegt werden, die für eine Fluoroskop-Sichtbarmachung des embolischen Materials während der Injektion durch eine geeignete Vorrichtung, wie ein Mikrokatheter, und zum Erzielen der gewünschten Stabilität der suspendierten teilchenförmigen Stoffe geeignet ist. Spezieller umfasst das röntgendichte Mittel eine Verbindung, deren Teilchengröße typisch weniger als einen Mikrometer beträgt. Die bevorzugte Teilchengröße eines geeigneten röntgendichten Mittels weist einen Durchmesser von etwa 50 bis etwa 500 Nanometer auf.

[0059] Beispiele für Verbindungen, die als röntgendichte Komponente geeignet sind, sind Tantal (Ta), Tantaloxid (TaO), Gold (Au), Platin (Pt), Zirkonium (Zr), Zirkoniumoxid (ZrO), Bismutsubcarbonat und Bariumsulfat. Die Materialien können in Kombination mit iodierten Ölen oder mit einer iodierten Polymerkomponente oder einem iodiertem Weichmacher verwendet werden.

[0060] Die röntgendichten Teilchen und/oder anorganischen Viskositätsveränderer-Teilchen können auf eine Weise behandelt werden, die mit der Verbesserung ihrer kolloidalen oder Suspensionsstabilität in Einklang steht. Stabilisierte Suspensionen behalten homogene Eigenschaften bei und können dadurch das Auftreten von differentiellen Fließeigenschaften und/oder differentieller Röntgendichte der embolischen Flüssigkeit vor und während des Prozesses der Injektion verringern. Die Teilchen können unter Zusatz von chemischen Mitteln vorbehandelt werden, welche durch molekulare Adsorption oder über eine chemische Reaktion die Oberflächenchemie der Teilchen ändern können. Die Oberflächen-modifizierenden Moleküle werden typisch an der Oberfläche des Teilchens adsorbiert oder gebunden, was die Stabilität der Suspension der Teilchen in der Zusammensetzung verbessert. Die chemische Vorbehandlung der Teilchen ändert typisch den wirksamen Durchmesser der Teilchen oder verringerter Teilchen-Teilchen-Wechselwirkungen durch (1) Erhöhung der sterischen Abstoßung, (2) Verringerung der elektrostatischen Anziehungskräfte, (3) Änderung der Oberflächenenergie der Teilchen oder (4) Hinzufügung oder Entfernung von potentiellen reaktiven Stellen auf der Oberfläche der Teilchen. Die Modifikationen werden im Allgemeinen durch eine reaktive Kupplung von langkettigen Molekülen, zum Beispiel C₆-Polymeren, an die Teilchen bewerkstelligt, wie eine Silan-Kupplung an TaO oder Thiol-Kupplung an Au; Zugabe eines Tensids zu der Formulierung und vorzugsweise eines nichtionischen Tensids; Zugabe einer ionischen Molekülspezies zu der Formulierung, einschließlich beispielsweise Spezies von einfachen Salzen bis zu ionischen Polymeren; oder die Zugabe irgendeiner Spezies, die auf den Teilchen adsorbiert wird oder die elektrostatischen Kräfte zwischen Teilchen beeinflusst, wie es dem Fachmann bekannt ist.

[0061] Der feste Aggregat-Teil des Materials wird vorzugsweise getrennt von dem Monomer aufbewahrt. Eine hydrophobe Trägerflüssigkeit kann verwendet werden, zum Beispiel der Weichmacher, ein Kontrastmittel auf Öl-Basis oder andere hydrophobe biokompatible Zusätze mit niedrigem Molekulargewicht. Die Menge an röntgendichtem Mittel, die der Zusammensetzung einverleibt wird, beträgt etwa 5 bis etwa 40 Volumenprozent, bezogen auf das Volumen der embolischen Zusammensetzung. Bevorzugter beträgt die Menge an röntgendichtem Mittel etwa 8 bis etwa 20 Volumenprozent, bezogen auf das Volumen der embolischen Zusammensetzung. Alternativ kann die Menge an röntgendichtem Mittel auf der Grundlage des relativen Volumens des festen Aggregat-Materials festgelegt werden, welches etwa 5 bis etwa 40 Gew.-% der flüssigen Zusammensetzung umfasst. Vorzugsweise liegt das röntgendichte Mittel in einer Menge von etwa 25 bis etwa 100 Vol.-% des festen Aggregat-Materials vor. Bevorzugter liegt das röntgendichte Material in einer Menge von etwa 60 bis etwa 100 Gew.-% des festen Aggregat-Materials vor.

[0062] Die Zusammensetzung der Erfindung kann in einzelnen Komponenten oder als Mischungen der einzelnen Komponenten bereitgestellt werden, in denen das Alkylcyanoacrylat-Monomer und die stabilisierende Komponente vereinigt sind und in die das feste Aggregat-Material und der Weichmacher ebenfalls integriert sind. Das viskositätsverändernde Polymer kann einer Mischung, die das Monomer enthält, und/oder einer Mischung zugesetzt werden, die den Weichmacher enthält. Wenn die Zusammensetzung als eine einzige Zusammensetzung bereitgestellt wird, werden der Weichmacher und das feste Aggregat-Material vor In-Kontakt-Bringen des festen Aggregat-Materials mit dem Alkylcyanoacrylat-Monomer gemischt.

[0063] Deshalb kann, wie vorstehend beschrieben, die Zusammensetzung der Erfindung eine matrixbildende Komponente und gegebenenfalls ein festes Aggregat-Material umfassen, wobei die matrixbildende Komponente flüssige Cyanoacrylat-Monomere und mindestens einen Stabilisator und einen Weichmacher umfasst. Das feste Aggregat-Material umfasst ein röntgendichtes Mittel und der Viskositätsveränderer ist der Zusammensetzung entweder als matrixbildende Komponente, als festes Aggregat-Material oder als insgesamt getrennte Komponente einverleibt.

[0064] Typisch umfasst die matrixbildende Komponente der Zusammensetzung etwa 60 bis etwa 94 Vol.-% der embolischen Zusammensetzung. Das feste Aggregat-Material umfasst etwa 5 bis etwa 40 Vol.-% der embolischen Zusammensetzung. Bevorzugte und bevorzugtere Zusammensetzungen der Erfindung sind in der nachstehenden Tabelle angegeben:

Bevorzugte und bevorzugtere Zusammensetzungen mit Viskositätsveränderer¹

Matrixbildende Komponente ²			Festes Aggregat-Material		
Bestandteil	Bevorzugt (Gew./Gew.-%)	Bevorzugter (Gew./Gew.-%)	Bestandteil	Bevorzugt (Vol./Vol.-%)	Bevorzugter (Vol./Vol.-%)
Monomer ³	20-75	30-70	röntgendichtes Mittel	25-100	60-100
Weichmacher	10-75	30-60	teilchenförmiger Viskositäts- veränderer	>0-75	>0-40
Polymer-Viskositätsveränderer	1-10	1-5			

¹ Gew./Gew.-% bedeutet "Gewichts"-Prozent relativ zu den matrixbildenden Komponenten; Vol./Vol.-% bedeutet "Volumen"-Prozent relativ zu dem festen Aggregat-Material ² Ein Stabilisator ist ebenfalls in minimalen Mengen im Teilchen pro Million-Bereich eingeschlossen und ist deshalb in der Tabelle nicht angegeben. ³ "Monomer" bezieht sich auf ein Alkylcyanoacrylat-Monomer.

[0065] Die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann mit jeder geeigneten Methode verabreicht werden. Typisch werden die Komponenten der Zusammensetzung entweder getrennt oder in Kombination bereitgestellt, wie vorstehend beschrieben. Die Komponenten der Zusammensetzung werden zusammen gemischt, um die embolische Zusammensetzung zu bilden, die durch jedes geeignete Verfahren zugeführt werden kann. Geeignete Verfahren zur Verabreichung der Zusammensetzung liefern die flüssige injizierbare Zusammensetzung vorzugsweise direkt zu der Zufuhrstelle oder dem Ort des erkrankten, beschädigten oder auf andere Weise beeinträchtigten Gefäßsystems oder Gewebes. Bei Kontakt mit einer ionischen Umgebung der Zufuhrstelle, zum Beispiel Blut, bildet die Zusammensetzung eine verfestigte Zusammensetzung oder einer embolischen Block.

[0066] Typisch wird die Zusammensetzung der Erfindung in einer Kathetervorrichtung zugeführt, welche mit einer nichtionischen Lösung, zum Beispiel einer 5-%-igen Dextrose-Lösung, vorgefüllt ist. Im Handel erhältliche Methoden können Nadeln, Kathetervorrichtungen oder stereotaktische Platzierungsvorrichtungen vorzugsweise in Verbindung mit einer Bildgebungstechnik einschließen, welche dem Arzt eine Überwachung der Platzierung der Zusammensetzung bereitstellt. Einige Vorrichtungen und Verfahren, die dem Fachmann bereits bekannt sind, umfassen zum Beispiel jene des U.S. Patents Nr. 5,925,683, das ein Verfahren zur Einführung von flüssigen embolischen Mitteln/Lösungen in den menschlichen Körper zur Bildung von gefällten embolischen Verschlussmassen offenbart; des U.S. Patents Nr. 5,702,361, das ein Verfahren zur Embolisierung einer Gefäßstelle in Blutgefäßen eines Patienten beschreibt, welches die Einführung eines nicht-teilchenförmigen Mittels an der Gefäßsystemstelle über einen Katheter umfasst; und des U.S. Patents Nr. 5,882,334, das eine Katheteranordnung zur Zufuhr von embolischen Zusammensetzungen beschreibt.

[0067] Die Zusammensetzungen können vorteilhaft in Verbindung mit jedem Verfahren verwendet werden, das ein embolisierendes Mittel, Verschlussmittel, Auffüllmittel oder eine solche Zusammensetzung verwendet, die einen embolischen Block, einen Verschluss oder eine Zunahme des Gewebavolumens schafft. Spezieller schafft das embolische Mittel selektiv eine Blockade in dem Lumen eines Blutgefäßes, Gangs, einer Fistel oder in ähnlichen Körperpassagen. Ein bevorzugtes Verfahren zur Zufuhr des embolischen Mittels würde die Zufuhr der flüssigen embolischen Zusammensetzung über ein Mikrokatheter in die zu embolisierende Gefäßregion beinhalten.

[0068] Im Fall einer Aneurysma-Behandlung wird das Platzieren einer sekundären embolischen Behältervorrichtung entweder vorübergehend oder permanent bevorzugt. Vorübergehende Aneurysmahals-Verschlussvorrichtungen können zum Beispiel unter Verwendung eines Ballonkatheters erzielt werden, der in eine solche Position gegeben wird, dass der Aneurysmahals ausreichend verschlossen wird, um zu ermöglichen, dass der Katheter in das Aneurysma eingeführt wird und das Entweichen jeglicher embolischer Zusammensetzung verhindert wird. Permanente implantierbare Vorrichtungen können ebenfalls verwendet werden, um ein Entweichen der embolischen Zusammensetzung zu verhindern, zum Beispiel ein Stent oder eine halsüberbrückende Vorrichtung, wie die intrakranielle TRI-SPAN COIL™ Aneurysma-Vorrichtung (Target Therapeutics, Inc., Fremont, Kalifornien, U.S.A.) oder jede andere Vorrichtung, welche die Wanderung von embolischen Materialien oder embolischen Konstrukten aus dem Aneurysma heraus verhindert. Das Material kann auch unter Verwendung von Vorrichtungen zugeführt werden, welche die embolischen Materialien sowohl zuführen als auch enthalten, wie die Vorrichtung, die im U.S. Patent Nr. 5,795,331 beschrieben ist.

[0069] Die Zusammensetzung weist die gewünschte Viskosität und kohäsive Eigenschaft zur Zufuhr in eine ionische Flüssigkeits-Umgebung, wie Blut, auf. Die Zusammensetzung bildet beim Kontakt mit der ionischen Umgebung eine feste Struktur. Zusätzlich ist die vorliegende Erfindung röntgendicht, was die Beobachtung durch einen Arzt mit Röntgenstrahlen oder dergleichen oder äquivalenten Bildgebungstechniken ermöglicht. Die Zusammensetzung und das Verfahren der vorliegenden Erfindung können vorteilhaft verwendet werden, um einen Blutzufluss zu gewissen Geweben, Bereichen oder Höhlen im Gefäßsystem zu blockieren. Eine derartige Behandlung kann verwendet werden, um Symptome zu erleichtern, die wegen AVM erlitten werden, zum Beispiel Blutungen, Krampfanfälle oder zerebrale oder andere Hämorrhagie. Das Verfahren kann das Brechen eines Aneurysmas stabilisieren oder mildern, wenn es richtig verwendet wird.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, umfassend
eine Matrix-bildende Komponente, die Alkylcyanoacrylat-Monomere, einen Stabilisator und einen Weichmacher umfasst;
ein festes Aggregat-Material, das ein röntgendichtes Mittel umfasst, und
einen polymeren Nicht-Cyanoacrylat-Viskositätsveränderer mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von mehr als 200.000, wobei der Nicht-Cyanoacrylat-Viskositätsveränderer ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Poly(acrylaten), Poly(alkenen), Poly(alkyloxiden), Poly(amiden), Poly(carbonaten), Cellulose(derivat)-Polymeren und -Copolymeren, Poly(dienen), Poly(estern), Poly(methacrylaten), Poly(sacchariden), Poly(siloxanen), Poly(styrolen), Poly(urethanen), Poly(vinylethern), Poly(vinylestern), Polymeren und Copolymeren mit hohem Iodgehalt und deren Mischungen.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das feste Aggregat-Material einen zweiten Nicht-Cyanoacrylat-Viskositätsveränderer umfasst, der ein anorganisches teilchenförmiges Material umfasst.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der der Nicht-Cyanoacrylat-Viskositätsveränderer in den Alkylcyanoacrylat-Monomeren oder in dem Weichmacher löslich ist.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der der Nicht-Cyanoacrylat-Viskositätsveränderer ein Polymer ist, das 1 bis 10 Gew.-% der Matrix-bildenden Komponenten umfasst.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der der Nicht-Cyanoacrylat-Viskositätsveränderer ein Polymer ist, das etwa 1 bis 5 Gew.-% der Matrix-bildenden Komponenten umfasst.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das Alkylcyanoacrylat-Monomer eine Verbindung der Formel $H_2C=C(CN)-C(O)OR$ ist, worin R eine Alkylgruppe mit 1 bis 18 Kohlenstoffen ist.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, bei der die Gruppe, die von R dargestellt wird, eine Alkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffen ist.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das Alkylcyanoacrylat-Monomer in einer Menge von 20 bis 75 Gew.-% der Matrix-bildenden Komponente vorliegt.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das Alkylcyanoacrylat-Monomer in einer Menge von 30 bis 70 Gew.-% der Matrix-bildenden Komponente vorliegt.

10. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der der Stabilisator eine anorganische Säure, eine organische Säure, ein Radikal-Inhibitor, ein Antioxidans oder eine Mischung derselben ist.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der der Stabilisator in einer Menge von etwa 50 ppm bis etwa 500 ppm vorliegt.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das röntgendichte Mittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ta, TaO, Au, Pt, Zr, ZrO, Bismutsubcarbonat und Bariumsulfat.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das röntgendichte Mittel röntgendichte Teilchen umfasst, wobei oberflächenmodifizierende Moleküle an den Oberflächen der Teilchen adsorbiert oder an diese gebunden sind, um die Stabilität einer Suspension der Teilchen in der Zusammensetzung zu verbessern.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das röntgendichte Mittel 25 bis 100 Vol.-% des festen Aggregat-Materials ausmacht.
15. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das röntgendichte Mittel 60 bis 100 Vol.-% des festen Aggregat-Materials ausmacht.
16. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der der Weichmacher ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus organischen Estern, die 10 oder mehr Kohlenstoffatome enthalten, und polymeren Verbindungen mit einer Glasübergangstemperatur von weniger als 20°C.
17. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der der Weichmacher ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus aromatischen Estern, Alkylestern, Phthalatestern, Citratestern, Glycerolestern, von Pflanzen abstammenden Ölen, von Tieren abstammenden Ölen, Siliconölen, iodierten Ölen, den Vitaminen A, C, E und deren Acetaten und Estern und deren Mischungen.
18. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der der Weichmacher 10 bis 75 Gew.-% der Matrix-bildenden Komponente ausmacht.
19. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der der Weichmacher 30 bis 60 Gew.-% der Matrix-bildenden Komponente ausmacht.
20. Verwendung einer embolischen Zusammensetzung, die eine Mischung von Alkylcyanoacrylat-Monomeren, einem Stabilisator, einem Weichmacher, einem Nicht-Cyanoacrylat-Viskositätsveränderer mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von mehr als 200.000 und einem festen Aggregat-Material umfasst, welches ein röntgendichtes Mittel umfasst, bei der Herstellung eines medizinischen Mittels für eine Gewebeverdrängung, -auffüllung, -verschiebung oder für die Embolisierung eines Gefäßraums, wobei die Zusammensetzung so ausgelegt ist, dass sie sich bei Kontakt mit einer Umgebung, die Ionen oder Blut enthält, verfestigt.
21. Verwendung nach Anspruch 20, bei der die embolische Zusammensetzung eine scheinbare Viskosität von 25 mPa·s (25 cP) bis 2000 mPa·s (2000 cP) aufweist.
22. Verwendung nach Anspruch 21, bei der die embolische Zusammensetzung eine scheinbare Viskosität von 100 mPa·s (100 cP) bis 300 mPa·s (300 cP) aufweist.
23. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 20 bis 22, bei der die embolische Zusammensetzung ein thixotropes, pseudoplastisches oder plastisches Verhalten zeigt.
24. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 20 bis 23, bei der die verfestigte Zusammensetzung hydrolytisch stabil ist.
25. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 20 bis 24, bei der der Gefäßraum eine arteriovenöse Missbildung, ein Aneurysma, eine Fistel oder ein Tumor ist.
26. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 20 bis 25, bei der die embolische Zusammensetzung bei der Verabreichung den Bruch eines Aneurysmas stabilisiert oder mildert.

27. Verwendung nach Anspruch 26, bei der das Aneurysma ein Hirnaneurysma ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen