

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4240533号  
(P4240533)

(45) 発行日 平成21年3月18日(2009.3.18)

(24) 登録日 平成21年1月9日(2009.1.9)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 49/04	(2006.01)
C 08 K 3/08	(2006.01)
C 08 K 3/22	(2006.01)
C 08 K 3/30	(2006.01)
C 08 L 23/08	(2006.01)
	A 61 K 49/04
	C 08 K 3/08
	C 08 K 3/22
	C 08 K 3/30
	C 08 K 3/30

請求項の数 6 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-507841
(86) (22) 出願日	平成8年7月29日(1996.7.29)
(65) 公表番号	特表2000-502321 (P2000-502321A)
(43) 公表日	平成12年2月29日(2000.2.29)
(86) 国際出願番号	PCT/US1996/012435
(87) 国際公開番号	W01997/004656
(87) 国際公開日	平成9年2月13日(1997.2.13)
審査請求日	平成15年7月25日(2003.7.25)
(31) 優先権主張番号	08/507,863
(32) 優先日	平成7年7月27日(1995.7.27)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	マイクロ セラピューティックス インコ ーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 926 18, アーバイン, トレド ウェイ 9775
(74) 代理人	弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	弁理士 安村 高明
(74) 代理人	弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】血管塞栓形成用の新規組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) 2.5 重量 % から 8.0 重量 % までのエチレンビニルアルコールコポリマー塞栓形成剤、

(b) タンタル、酸化タンタル及び硫酸バリウムからなる群から選ばれた 2.0 重量 % から 4.0 重量 % までの水不溶性造影剤、

(c) 5.2 重量 % から 8.7.5 重量 % までの、エチレンビニルアルコールコポリマーを可溶性にする生体適合性溶媒

(成分の夫々の重量 % は全組成物の合計重量を基準とする)

を含む血管塞栓形成用組成物。

10

## 【請求項 2】

前記エチレンビニルアルコールコポリマーが 2.5 モル % から 6.0 モル % までのエチレン及び 4.0 モル % から 7.5 モル % までのビニルアルコールを含む請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 3】

前記生体適合性溶媒がジメチルスルホキシド (DMSO)である請求項 2 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記造影剤がタンタルである請求項 3 に記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記造影剤が酸化タンタルである請求項 3 に記載の組成物。

20

## 【請求項 6】

前記造影剤が硫酸バリウムである請求項 3 に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

発明の背景

発明の分野

本発明は血管塞栓形成に使用するのに適した組成物に関する。特に、本発明はエチレンビニルアルコールコポリマー、生体適合性溶媒及び水不溶性造影剤を含む塞栓形成組成物に関する。本発明の組成物は、例えば、動脈瘤の治療における血管塞栓形成及び疾患組織の切除に特別な実用性がある。

## 引用文献

10

下記の刊行物が上付き数字としてこの出願に引用される。

<sup>1</sup>Casarett及びDoullの毒物学，Amdurら編集，Pergamon Press，New York，661-664頁（1975）

<sup>2</sup>Takiら，“動静脈形成異常の塞栓形成用の新規な液体物質”，American Society of Neuroradiology，11:163-168（1990）

<sup>3</sup>Teradaら，“エチレンビニルアルコールコポリマーを使用する末梢動脈瘤による動静脈形成異常の塞栓形成”，J.Neurosurg.，75:655-660（1991）

上記の文献の全ては、あたかも夫々の個々の文献が参考として本明細書にそのまま含まれるように詳細かつ個々に示されているのと同じ程度に参考として本明細書にそのまま含まれる。

20

## 従来技術の説明

血管を塞栓形成して出血（例えば、臓器出血、胃腸出血、血管出血、動脈瘤と関連する出血）を防止／調節し、または疾患組織（例えば、腫瘍、等）を切除することが多くの臨床状況において望ましい。従来、血管の塞栓形成はポリマー組成物及び粒状物、例えば、シリコーン、金属コイル、硬化剤等を使用していた。ポリマー組成物中に使用されるポリマー物質として、血管部位で *in situ* で重合するポリマー物質（例えば、シアノアクリレート）及び予備生成されたポリマーが血管部位で担体溶液から *in situ* で沈殿するポリマー物質が挙げられる。

カテーテルにより送出されたシアノアクリレートの *in situ* 重合は早期重合及び／またはカテーテルへのポリマーの付着のために合併症を生じる。それ故、最近は、塞栓形成組成物に予備生成されたポリマー物質を混入することに集中していた。理想的には、このような組成物は送出するのに容易であるべきであり（例えば、低粘度）、かつ意図される血管部位中で迅速な塞栓形成を生じるべきである。更に、これらの組成物は無菌、安定、生体適合性かつラジオパクであるべきである。この最後の性質は、血管部位への塞栓形成組成物の注射を監視し、かつその操作が完結した後にその存在を確かめるために必要である。予備生成されたポリマーを使用する現在の塞栓形成組成物は典型的には理想的な塞栓形成組成物の要件の一つ以上を満足することができず、しかも折衷が所定の臨床症例に対し塞栓形成剤を選択する際になされる必要がある。時折、血管の塞栓形成は、患者の臨床状態により要求されるが、所定の症例に使用するのに適した塞栓形成組成物を選択する際の難点のために行われない。

30

このような塞栓形成組成物がこれらの理想的な要件を満足することができないことは、塞栓形成組成物中に使用される塞栓形成剤及び造影剤の特別な組み合わせからしばしば生じる。詳しくは、生体適合性塞栓形成剤は血液との接触後に良く特定された凝集性栓／固体を生じるべきであり、造影剤は血栓形成の位置の適切な特定を可能にするために形成された固体中に封入されるべきである。塞栓形成剤、造影剤及び生体適合性溶媒、例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）を含む或る組成物が従来開示されていたが、造影剤と組み合わせた塞栓形成剤の選択が血栓形成条件における成功裏の使用に重要である。例えば、選択された塞栓形成剤は生体適合性であり、迅速に沈殿して固体の空隙を満たす物質を形成することができ、かつ選択された造影剤と適合性である必要がある。更に、得られる固体物質は循環系中にとり込まれる更に小さい固体物質をもたらす断片化を最小にするよう

40

50

充分に凝集性である必要がある。明らかであるように、循環系中の固体物質の存在は所望されない位置で血管の塞栓形成をもたらし得る。極端に言えば、必須の血管の意図されない塞栓形成は被験者死亡をもたらし得る。

塞栓形成剤に対する造影剤の選択は特に重要であり、胃腸道用途及び静脈内注射に従来使用された造影剤は常に血管を塞栓形成する際の使用に適するとは限らない。例えば、三酸化ビスマスが公知の造影剤であるが、最近の証拠はこの薬剤への露出が進行性精神錯乱、不規則な筋クロヌスの反射、歩行障害の特有のパターン、及び構音障害の変化程度（これはその使用を続ける患者にとって致命的であった）をもたらし得ることを示す<sup>1</sup>。また、特別な塞栓形成剤について固体／栓形成を妨害し、または遅延する造影剤は望ましくない。更に、造影剤は水不溶性であるべきであり、かつ得られる沈殿中に封入される必要があり、そうしないと不利な医療上の問題が生じ得る。形成された沈殿に封入されない水不溶性造影剤の使用から生じる複雑化は、意図されない血管の塞栓形成を生じる循環系中で移動する造影剤の粒子を含む。水溶性造影剤の使用から生じる複雑化は血管部位への注射後の血液中へのこれらの薬剤の溶解を含み、治療された患者に潜在的な全身の副作用をもたらす。更に、水溶性造影剤の使用は血管への塞栓形成剤の注射を連続的に監視する臨床家の能力を制限する。何となれば、血管との接触後に、造影剤が溶解され、注射の部位から除去されるからである。更に別の複雑化として、選択された造影剤は組成物を血管用途に不適にするように溶液の物理的性質、例えば、粘度を変化してはならない。

以上に鑑みて、塞栓形成剤及び造影剤が組み合わせて血管を塞栓形成するのに好適であるか否かは非常に経験的であり、別の薬剤による一種の塞栓形成剤または一種の造影剤の置換は有害な結果をしばしばもたらす。この問題は特に驚くべきことではない。何となれば、最終的に塞栓形成剤と造影剤の成功裏の組み合わせは造影剤をその中に封入した必要な凝集性沈殿を生じる際だけでなく、血管使用に必要な性質を維持する際にこれらの成分間の適合性を必要とするからである。例えば、一種の造影剤が別の造影剤により置換される場合、夫々の造影剤の化学的性質及び物理的性質は、それが選択された塞栓形成剤と適合性であるか否かを指示するであろう。それ故、異なる化学的性質及び／または物理的性質を有する造影剤が塞栓形成組成物の総合の性質の変化を生じることは予想されないことはない。

本発明は生体適合性溶媒に溶解されたエチレンビニルアルコールコポリマー及びタンタル、酸化タンタル、または硫酸バリウムから選ばれた水不溶性造影剤を含む新規な注射可能な液体塞栓形成組成物の発見に関する。驚くことに、この塞栓形成組成物は血管部位に容易に送出され、造影剤を容易に封入する凝集性固体物質を迅速に形成する。

従来、Takiら<sup>2</sup>はDMSO中にエチレンビニルアルコールコポリマー（67モル%のエチレン及び33モル%のビニルアルコール）及び水溶性造影剤（メトリザミド）を含む塞栓形成組成物の例を開示している。また、明らかに同様の組成物がTeradaら<sup>3</sup>により開示されていた。しかしながら、これらの文献に開示された水溶性造影剤は血管を塞栓形成する際の使用についてこれらの組成物の適性をかなり制限する。更に、上記のように、メトリザミドに代えて水不溶性造影剤の直観的な置換は固有の問題がある。何となれば、可溶性造影剤と較べて、水不溶性造影剤の異なる化学的性質及び／または物理的性質に影響するものの何が、得られる組成物の最終の性質に影響するのかが予測できないからである。

#### 発明の要約

上記のように、本発明は、ジメチルスルホキシドまたはその他の好適な生体適合性溶媒に溶解されたエチレンビニルアルコールコポリマー及びタンタル、酸化タンタル、または硫酸バリウムから選ばれた水不溶性造影剤を含む新規な注射可能な液体塞栓形成組成物の発見に関する。

それ故、その組成物局面の一つにおいて、本発明は

- (a) 約2.5重量%から約8重量%までのエチレンビニルアルコールコポリマー塞栓形成剤、
- (b) タンタル、酸化タンタル及び硫酸バリウムからなる群から選ばれた約10重量%から約40重量%までの水不溶性造影剤、

10

20

30

40

50

(c) 約52重量%から約87.5重量%までの生体適合性溶媒  
(成分の夫々の重量%は全組成物の合計重量を基準とする)  
を含む塞栓形成組成物に関する。

方法局面の一つにおいて、本発明は

(a) 約2.5重量%から約8重量%までのエチレンビニルアルコールコポリマー塞栓形成剤

、  
(b) タンタル、酸化タンタル及び硫酸バリウムからなる群から選ばれた約10重量%から約40重量%までの水不溶性造影剤、

(c) 約52重量%から約87.5重量%までの生体適合性溶媒  
(成分の夫々の重量%は全組成物の合計重量を基準とする)

を含む塞栓形成組成物の充分な量を、血管を塞栓形成する沈殿が生成される条件下で血管に注射することによる血管の塞栓形成方法に関する。

好ましい実施態様において、エチレンビニルアルコールコポリマー組成物の分子量は、DMSO中6重量%のエチレンビニルアルコール組成物、35重量%のタンタル造影剤の溶液が20度60センチポイス以下、更に好ましくは20度40センチポイス以下の粘度を有するよう選ばれる。別の好ましい実施態様において、エチレンビニルアルコールコポリマー組成物は約25モル%から約60モル%までのエチレン及び約40モル%から約75モル%までのビニルアルコールを含む。

生体適合性溶媒はジメチルスルホキシドであることが好ましい。

#### 発明の詳細な説明

本発明は特定の塞栓形成剤、特定の造影剤及び生体適合性溶媒を含む特定の塞栓形成組成物に関する。

本発明を更に詳しく説明する前に、以下の用語が最初に定義される。

“塞栓形成組成物”及び“塞栓形成剤”に関して使用される“塞栓形成”という用語は、物質が血管に注射され、その後にこれが血管を満たすか、もしくは詰まらせ、かつ/または血餅形成を促進し、その結果、血管中の血流が停止するプロセスを表す。血管の塞栓形成は出血(臓器出血、胃腸出血、血管出血、動脈瘤と関連する出血)を防止/調節し、またはその血液供給を中断することにより疾患組織(例えば、腫瘍、等)を切除するのに重要である。

“エチレンビニルアルコールコポリマー”という用語は、エチレンモノマー及びビニルアルコールモノマーの両方の残基を含むコポリマーを表す。少量(例えば、5モル%未満)の付加的なモノマーがポリマー構造に含まれてもよく、またはそれにグラフトされてもよい。但し、このような付加的なモノマーが組成物の塞栓形成特性を変化しないことを条件とする。このような付加的なモノマーとして、例えば、無水マレイン酸、スチレン、プロピレン、アクリル酸、酢酸ビニル等が挙げられる。

ここに使用されるエチレンビニルアルコールコポリマーは市販されており、または当業界で認められている操作により調製し得る。エチレンビニルアルコールコポリマー組成物は、DMSO中6重量%のエチレンビニルアルコールコポリマー、35重量%のタンタル造影剤の溶液が20度60センチポイス以下の粘度を有するよう選ばれる。当業者に明らかであるように、全てのその他の因子が等しいとすると、低分子量を有するコポリマーは高分子量のコポリマーと較べて低い粘度を組成物に付与するであろう。それ故、カテーテル送出に必要なような組成物の粘度の調節はコポリマー組成物の分子量の単なる調節により容易に達成し得る。

また、明らかであるように、コポリマー中のエチレン対ビニルアルコールの比が組成物の総合の疎水性/親水性に影響し、これが順に組成物の相対的な水溶性/水不溶性並びに水溶液(例えば、血液)中のコポリマーの沈殿の速度に影響する。特に好ましい実施態様において、ここに使用されるコポリマーは約25モル%から約60モル%までのエチレン及び約40モル%から約75モル%までのビニルアルコールを含む。これらの組成物は血管を塞栓形成する際の使用に適した必要な沈殿速度を与える。

“造影剤”という用語は、例えば、X線撮影により哺乳類被験者への注射中に監視し得る

10

20

30

40

50

ラジオパク物質を表す。“水不溶性造影剤”という用語は水に実質的に不溶性である造影剤（即ち、20 で  $0.01\text{mg}/\text{ml}$  未満の水溶解度を有する）を表す。本発明の範囲内に含まれる水不溶性造影剤はタンタル、酸化タンタル及び硫酸バリウムであり、これらの夫々が *in vivo* に適した形態（約  $10\text{ }\mu\text{m}$  以下の粒子サイズを含む）で市販されている。本発明における使用に適したその他の造影剤として、金及び白金が挙げられる。

“生体適合性溶媒”という用語は少なくとも哺乳類の体温で液体の有機物質を表し、エチレンビニルアルコールコポリマーがそれに可溶性であり、使用される量で、実質的に無毒性である。好適な生体適合性溶媒として、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホキシドの類似体／同族体、等が挙げられる。生体適合性溶媒はジメチルスルホキシドであることが好ましい。

沈殿に封入される造影剤に関して使用される“封入”という用語は、カプセルが薬剤を封入する程多くの沈殿内の造影剤の物理的閉じ込めを示唆するものではないことを意味する。むしろ、この用語は、造影剤及びコポリマーがコポリマー成分及び造影剤成分に分離しない一体の凝集沈殿を形成することを意味するのに使用される。

#### 組成物

本発明の組成物は通常の方法により調製され、それにより成分の夫々が添加され、全組成物が実質的に均一になるまで得られる組成物が一緒に混合される。詳しくは、充分な量のエチレンビニルアルコールコポリマーが生体適合性溶媒に添加されて完全な塞栓形成組成物に有効な濃度を得る。塞栓形成組成物は塞栓形成組成物の合計重量を基準として約 2.5 重量 % から約 8 重量 % まで、更に好ましくは約 4 重量 % から約 5.2 重量 % までのエチレンビニルアルコールコポリマー組成物を含むであろう。必要により、穏やかな加熱及び攪拌が、例えば、50 で 12 時間の生体適合性溶媒へのコポリマーの溶解を行うのに使用し得る。

次いで充分な量の造影剤が生体適合性溶媒に添加されて完全な塞栓形成組成物に有効な濃度を得る。塞栓形成組成物は好ましくは約 10 重量 % から約 40 重量 % まで、更に好ましくは約 20 重量 % から約 40 重量 % まで、更に好ましくは 35 重量 % の造影剤を含むであろう。造影剤が生体適合性溶媒に可溶性ではないので、攪拌が得られる懸濁液の均一化を行うのに使用される。懸濁液の生成を促進するために、造影剤の粒子サイズは約  $1\text{ }\mu\text{m}$  以下に維持されることが好ましく、約  $1\text{ }\mu\text{m}$  ~ 約  $5\text{ }\mu\text{m}$  ( 例えば、約  $2\text{ }\mu\text{m}$  の平均サイズ ) に維持されることが更に好ましい。

生体適合性溶媒への成分の添加の特別な順序は重要ではなく、得られる懸濁液の攪拌は組成物の均一性を得るために必要により行われる。組成物の混合 / 攪拌は周囲圧力で無水雰囲気下で行われることが好ましい。得られる組成物は熱滅菌され、次いで必要とされるまでシールされた褐色びんまたはバイアル中に貯蔵されることが好ましい。

#### 方法

次いで上記組成物は哺乳類の血管の塞栓形成方法に使用される。詳しくは、充分な量のこの組成物が通常の手段（例えば、注射または X 線透視下のカテーテル送出）により選択された血管に導入され、その結果、エチレンビニルアルコールコポリマーの沈殿後に、血管が塞栓形成される。使用される塞栓形成組成物の特別な量は塞栓形成すべき脈管構造の合計体積、組成物中のコポリマーの濃度、コポリマーの沈殿（固体生成）の速度、等により指示される。このような因子は充分に当業者の技能内にある。沈殿の速度は、コポリマーの総合の疎水性 / 親水性を変化することにより調節でき、速い沈殿速度は一層疎水性のポリマー組成物により得られ、これは順にコポリマー組成物のエチレン含量を増加することにより得られる。

本発明の塞栓形成組成物を選択された血管部位に送出するのに特に好ましい一つの方法は小さい直径の医療用カテーテルによるものである。使用される特別なカテーテルは、ポリマー成分が塞栓形成組成物と適合性であること（即ち、カテーテル成分が塞栓形成組成物中で容易に分解しないこと）を条件として重要ではない。これに関して、カテーテル成分にポリエチレンを使用することが、本明細書に記載された塞栓形成組成物の存在下のその不活性のために好ましい。塞栓形成組成物と適合性のその他の物質は当業者に

より容易に決定でき、例えば、その他のポリオレフィン、フルオロポリマー（例えば、テフロン<sup>TM</sup>）、シリコーン、等が挙げられる。

カテーテルにより送出される場合、注射速度は血管部位における沈殿の形態を一部指示する。詳しくは、約0.05～0.3cc / 分の低い注射速度は部位特異性塞栓形成に特に有利である粒または小節の形態の沈殿を与えるであろう。何となれば、沈殿が主として注射の位置で生成するからである。逆に、約0.1～0.5cc以上 / 数秒（例えば、10秒まで）の高い注射速度はカテーテル先端から下流に突出するフィラメント状塊を与える、これは血管樹の深部に塞栓形成剤を与えるのに特に有利である。このような操作は腫瘍塊、臓器及び動脈形成異常（AVM）を塞栓形成するのに適している。

血管部位に導入される場合、生体適合性溶媒は血液に迅速に拡散し、固体沈殿が生成し、その沈殿はその中に封入された造影剤を含むエチレンビニルアルコールコポリマーである。如何なる理論にも制限されないが、最初に、軟質のゲル～スポンジ状固体の沈殿が血液と接触した後に生成し、その沈殿は構造が開放性かつ纖維状であると考えられる。次いでこの沈殿が血流を制限し、赤血球を閉じ込め、それにより血管の血餅塞栓形成を生じる。

#### 実用性

本明細書に記載された組成物は哺乳類の血管を塞栓形成するのに有益であり、これが順に出血（例えば、臓器出血、胃腸出血、血管出血、動脈瘤と関連する出血）を防止 / 調節し、または疾患組織（例えば、腫瘍、等）を切除するのに使用し得る。それ故、これらの組成物は血管の塞栓形成を必要とするヒト及びその他の哺乳類被験者に用途がある。

更に、これらの組成物は血管部位への薬剤の送出に適したビヒクルを与える。詳しくは、好適な薬剤、例えば、化学療法薬剤、成長因子薬剤、抗炎症剤、抗痙攣剤、等（これらは塞栓形成組成物と適合性である）が治療レベルでこの組成物に含まれ、血管部位に直接送り出しえる。

以下の実施例は本発明を説明するために示され、その限定と見なされるべきではない。

#### 実施例

特にことわらない限り、全ての温度は摂氏温度である。また、これらの実施例において、以下に特にことわらない限り、使用される略号はそれらの一般に認められる意味を有する。

cc = 立方センチメートル

DMSO = ジメチルスルホキシド

EVOH = エチレンビニルアルコールコポリマー

g = グラム

mL = ミリリットル

mm = ミリメートル

psi = ポンド / 平方インチ

#### 実施例 1

この実施例の目的は塞栓形成剤としてのDMSO中のエチレンビニルアルコールコポリマー組成物の適性を実証することである。そのコポリマー溶液を食塩水に添加し、沈殿パラメーターを測定することにより試験を行った。凝集性沈殿の迅速な生成が塞栓形成剤としてのコポリマー組成物の適性を証明する。

詳しくは、210 で約 4 - 15 (g/10分) のメルトイインデックスにより特定されるような粘度グレードを有する種々の濃度 - 27、32、38、44 及び 48 モル % のエチレンの 5 種のエチレンビニルアルコールコポリマー樹脂（米国、イリノイ、リスルの米国エバル社から入手し得る）を使用した。その樹脂はきれいな半透明の円筒形粒子約 1 x 2 mm の外観である。サンプルを DMSO (M8180-2、99+ % の純度として米国、ウィスコンシン、ミルウォーキーにあるアルドリッヂ・ケミカル社から入手した) 中 5.2% の濃度で調製した。溶解を 52 で 24 時間以内に完結した。

夫々の溶液約 0.1 ~ 0.5 mL をニードル / シリンジにより 37 または室温の通常の食塩水溶液に添加した。全ての 5 種のサンプルは食塩水との接触後に直ちに白色の塊またはポリマーのストリングを生じた。サンプル中のエチレン含量が増加するにつれて、得られる沈殿は

10

20

30

40

50

更に白色、韌性かつ稠密であった。2種の最低エチレン含量の樹脂は更に弱い、更にゼラチン質の塊を生じることが明らかであったが、それにもかかわらず塞栓形成剤としての使用に適していた。

それ故、これらの結果は、EVOHコポリマーが好適な塞栓形成剤であることを示す。

血管部位へのこれらの組成物のカテーテル送出に関する適性を評価するために、3フレンチ(French)注入カテーテル(米国、カリフォルニア、アリゾ・ビージョにあるミクロ・セラポイチクス(Micro Therapeutics)社から入手し得る)を使用して流量をこれらのサンプルの夫々について10psiで37°で3分間にわたって評価した。この分析の結果を下記の表Iに示す。

表 I

10

EVOHコポリマー中の エチレン含量	流量
27%	0.22 cc/分
32%	0.25 cc/分
38%	0.20 cc/分
44%	0.25 cc/分
48%	0.30 cc/分

27%	0.22 cc/分
32%	0.25 cc/分
38%	0.20 cc/分
44%	0.25 cc/分
48%	0.30 cc/分

20

上記の結果は、これらの組成物が血管部位へのカテーテル送出に適した流量を有することを示す。また、これらの結果は、約2.5重量%～約8.0重量%の濃度で更に疎水性のEVOH組成物(例えば、約48モル%のエチレン含量)を使用して、好ましい結果が得られることを示唆する。

#### 実施例 2

この実施例の目的は、全てのポリマーが塞栓形成剤として適しているとは限らないことを実証することである。詳しくは、この実施例において、上記のEVOHコポリマーをポリウレタン(米国、ミシガン、ミッドランドにあるダウ・ケミカル社のダウ・ペレタン(DOW PE LLETHANE)2363-80A)、ポリメチルメタクリレート(米国、ペンシルバニア、フィラデルフィアにあるローム・アンド・ハースから入手し得る)、ポリカーボネート(米国、ペンシルバニア、ピッツバーグにあるモバイ・ケミカル社、バイエル・インコーポレーションのモバイ・マクロロン(MOBAY MAKROLON)2558-1112)、2種の異なるセルロースジアセテート[セルロースアセテートNF CA 320-S(約32%のアセチル含量)及びセルロースアセテートNF CA 398-10(約39.8%のアセチル含量)、両方とも米国、ペンシルバニア、フィラデルフィアにあるFMCコーポレーション、医薬品部門から入手し得る]及びセルローストリニアセテート(セルロースアセテートNF CA 435-75S(約43.5%のアセチル含量)--)米国、ペンシルバニア、フィラデルフィアにあるFMCコーポレーション、医薬品部門)で置換した。

30

この分析の結果は、ポリウレタンサンプルが52°でDMSOに徐々に溶解し、室温に冷却すると、注射に不適な高粘度の溶液/ゲルを生成することを示した。ポリメチルメタクリレートの場合、ポリマーがDMSOに溶解したが、食塩水への添加後に生成した沈殿が塞栓形成剤としての使用に不適であった。何となれば、それは凝集性を欠如し、容易に断片化したからである。ポリカーボネートの場合、ポリマーが52°で3日間でDMSOに溶解しなかった。セルローストリニアセテートサンプルは血管を有效地に塞栓形成するのに充分な濃度でカテーテルによる有効な送出にはあまりに高い粘度を与え、その濃度を2.5重量%未満に低下すると、沈殿形成をもたらし、これは血管塞栓形成に不適であった。セルロースジアセテー

40

50

トのみがEVOHと同様に血管塞栓形成について適性を与え、塞栓形成剤としてのこのようなポリマーの使用が“血管の塞栓形成用のセルロースジアセテート組成物”という発明の名称の代理人書類番号018413-003として本件と同時に出願された米国特許出願第 号に更に詳しく記載されており、その出願が参考として本明細書にそのまま含まれる。

#### 実施例 3

この実施例の目的は、水溶性造影剤及び本発明の水不溶性造影剤をDMSO中にEVOHを含む塞栓形成組成物に混入することにより得られた *in vitro* 結果を比較すことである。詳しくは、この実施例において、EVOH組成物（44モル%のエチレン）をDMSOに溶解してDMSO中6.8重量%のコポリマーの濃度を得た。この溶液に、水不溶性造影剤としてのタンタル（10重量%、米国、ニューヨーク、ニューヨークにあるロイコ・インダストリーズから入手し得る、純度99.95%、サイズ43 μm未満）または水溶性造影剤としてのメトリザミド（38.5重量%、米国、ウィスコンシン、ミルウォーキーにあるアルドリッヂ・ケミカル社から入手し得る）を添加した。これらの結果は *in vitro* 結果であるので、タンタル粒子サイズは重要ではなく、大きい粒子サイズがこれらの結果に影響するとは予想されない。

タンタル組成物において、タンタル沈降は延長された放置により生じ得る。音波処理（sonification）が助けになるかもしれないが、使用前の充分な混合が必要とされる。

次いで夫々の組成物約0.2mLを37 °Cの食塩液にシリンジ／ニードルにより添加し、得られる沈殿の特性を調べた。タンタルサンプルの場合、沈殿が直ちに生成し、これは堅いスポンジ状フィラメント及び小節を特徴としていた。一方、メトリザミドサンプルは、メトリザミドサンプルが迅速に拡散したので良く特定された固体塊を生成しなかった。

#### 実施例 4

この実施例の目的は、或る塞栓形成剤／造影剤の組み合わせが血管部位へのその組み合わせの注射を更に困難にする物理的性質を与えることを説明することである。詳しくは、この実施例において、DMSO中6.8重量%のEVOH（44モル%のエチレン）を含む組成物を調製した。この組成物の粘度は20 °Cで約60センチポイズであった。38.5重量%のメトリザミドをこの組成物に添加した後、その粘度は20 °Cで約145センチポイズまでかなり増大した。逆に、同様のEVOH/DMSO組成物への35重量%のタンタルまたは硫酸バリウムの添加は組成物の粘度を実質的に変化させなかった。

上記結果は、造影剤としてのタンタルの使用がメトリザミドを使用する組成物よりもかなり低い粘度を有する組成物を与えることを示す。順に、このような低い粘度は組成物を血管部位に注射またはカテーテルにより送出し易くし、それにより比例して血管損傷の可能性を減少する。

#### 実施例 5

この実施例の目的は、本発明の塞栓形成組成物の *in vivo* 適用を説明することである。

この実施例において、DMSO中5.8重量%のEVOHポリマー（48重量%のエチレンを含む）、20重量%のタンタルを含む塞栓形成組成物を使用して50ポンドの雄犬を血管塞栓形成のために調製し、シリンジに装填した。左の腎臓の塞栓形成を5Hアンギオダイナミックス・ヘッドハンター（AngioDynamics Headhunter）カテーテルによる腎臓への3Fミクロカテーテルの配置により進行した。カテーテルを腎臓動脈に進め、造影剤でフラッシしてその位置を同定し、次いでDMSO、続いて上記EVOH組成物0.3cc、続いてカテーテル中のDMSOでフラッシした。EVOH組成物を腎臓動脈に迅速に注射した。約0.2ccのEVOH組成物の送出後に、腎臓の上極をブロックした。残りのEVOH組成物の送出は、全腎臓が塞栓形成されることをもたらした。

上記結果は、本発明の組成物が哺乳類被験者の血管の *in vivo* 塞栓形成に適していることを示す。

以上の説明から、組成物及び方法の種々の改良及び変化が当業者に思いつくであろう。請求の範囲内に入る全てのこのような改良がその中に含まれることが意図されている。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 8 L 29/04 (2006.01) C 0 8 L 23/08  
C 0 8 L 29/04 S

(72)発明者 グリフ リチャード ジェイ  
アメリカ合衆国 フロリダ州 33706 セント ピーターズバーグ アルトン ドライヴ 2  
891  
(72)発明者 ジョーンズ マイケル エル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92624 カピストラノ ビーチ カミノ エル モリノ  
34441  
(72)発明者 エヴァンス スコット  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92705 サンタ アナ カントリー ヒルズ ドライヴ  
1252

審査官 濱下 浩一

(56)参考文献 特開昭63-281660 (JP, A)  
特表昭60-502087 (JP, A)  
特開昭52-130927 (JP, A)  
Medical Tribune, 1989年10月26日, pp.46-47  
AJNR, 1990, Vol.11, No.6, pp.163-168  
AJNR, 1994, Vol.15, No.6, pp.11077-1115

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 49/04  
C08K 3/08  
C08K 3/22  
C08K 3/30  
C08L 23/08  
C08L 29/04  
BIOSIS(STN)  
CAplus(STN)  
EMBASE(STN)  
MEDLINE(STN)