

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4383746号
(P4383746)

(45) 発行日 平成21年12月16日(2009.12.16)

(24) 登録日 平成21年10月2日(2009.10.2)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 B 17/12 (2006.01)

A 6 1 B 17/12

請求項の数 45 (全 36 頁)

(21) 出願番号	特願2002-592820 (P2002-592820)	(73) 特許権者	500285576
(86) (22) 出願日	平成14年5月29日 (2002. 5. 29)		マイクロベンション インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2004-527342 (P2004-527342A)		アメリカ合衆国 9 2 6 5 6 カリフォルニア、アリソ ヴィエホ、コロンビア75、スイートエイ
(43) 公表日	平成16年9月9日 (2004. 9. 9)	(74) 代理人	100067817
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/016873		弁理士 倉内 基弘
(87) 国際公開番号	W02002/096302	(74) 復代理人	110000523
(87) 国際公開日	平成14年12月5日 (2002. 12. 5)		アクシス国際特許業務法人
審査請求日	平成17年5月27日 (2005. 5. 27)	(72) 発明者	ジョージ アール. グリーン ジュニア
(31) 優先権主張番号	09/867, 340		アメリカ合衆国 9 2 6 2 6 カリフォルニア、コスタメサ、ジャーバ ロード 3 0 1 9
(32) 優先日	平成13年5月29日 (2001. 5. 29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	10/157, 621		
(32) 優先日	平成14年5月29日 (2002. 5. 29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 膨張性の糸状塞栓装置の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の工程：

拘束されていないときに三次元形状を形成する、細長く可撓性のある糸状キャリアを準備し、及び

該キャリアの全長の少なくとも一部分を膨張性の親水性重合体であってその膨張が周囲の生理学的 pH により誘発されるものの中に同軸に包封すること

を含む体腔閉塞装置の製造方法。

【請求項 2】

キャリアの包封が、重合体の細長い部材を軟化された状態で準備し、及び該部材をキャリアで同軸方向に串刺しにすることからなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

細長い部材の準備が、該部材を管状ホルダーに該部材が径方向に閉じ込められ且つその中に同軸方向に拘束されるように挿入することからなる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

キャリアの包封が、中に細長い空洞を有する型を準備し、該型の空洞内にキャリアを同軸方向に配置し、及び該空洞に重合体を該重合体が該キャリアの全長の少なくとも一部分を同軸に包封する部材に成形されるように移すことからなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

10

20

キャリアーが軸方向内腔を含み、しかもキャリアーの包封が該キャリアーの包封部分の内腔を重合体で実質的に満たすことからなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

キャリアーが軸方向内腔を含み、しかも該内腔に軸方向溜めを形成させることをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

軸方向溜めの形成が、キャリアーの内腔に細長い心棒を挿入してからこれを包封し、及びその包封後に該心棒をキャリアーの内腔から取り出すことからなる、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

体腔を閉塞させるための装置であって、

拘束されていないときに三次元形状を形成する、細長く可撓性のある糸状キャリアーと

該キャリアーの全長の少なくとも一部分を同軸に包封した膨張性の親水性重合体の部材とを含み、ここで、該親水性重合体は、周囲の生理学的 pH レベルによりその膨張速度が変化するものである、体腔を閉塞させるための装置。

【請求項 9】

キャリアーが軸方向内腔を含み、しかも部材の重合体が該キャリアーの包封部分の内腔を実質的に満たす、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 10】

キャリアーが中に軸方向溜めを有する軸方向内腔を含む請求項 8 に記載の装置。

【請求項 11】

キャリアーが可撓性ワイヤー、螺旋状コイル及びチューブよりなる群から選択される糸状要素を含む請求項 8 に記載の装置。

【請求項 12】

同軸部材が円筒形である請求項 8 に記載の装置。

【請求項 13】

同軸部材がヒドロゲルからなる請求項 8 に記載の装置。

【請求項 14】

同軸部材が生分解性及び生体吸収性のうちの少なくとも一つである請求項 8 に記載の装置。

【請求項 15】

同軸部材が乾燥したときよりも水和したときに実質的により大きい潤滑性を有する請求項 8 に記載の装置。

【請求項 16】

空洞を閉塞させるための装置であって、

生体適合性材料から形成された細長い糸状キャリアーであって、該キャリアーに三次元形状のバイアスをかける弾性記憶及び外部表面を有するものと、

該キャリアーの外部表面のかなりの部分を覆うように該キャリアー上に形成された膨張性ヒドロゲルの同軸部材とを含み、

該装置が、該ヒドロゲルが脱水されたときよりも該ヒドロゲルが水和したときにより大きい可撓性及びより大きい潤滑性のうち少なくとも一つを有すること、及び

該ヒドロゲルが血液の pH レベルにより誘発される容積膨張を受けることを特徴とする、空洞を閉塞させるための装置。

【請求項 17】

装置の一部分の非支持末端部が該部分の重量を受けて該部分の反対側の支持末端部に対して、

ヒドロゲルが乾燥状態にあって該部分の双方の末端部間の水平距離が 2 . 25 インチ (

10

20

30

40

50

5 7 . 2 m m) 以上であるとき、

ヒドロゲルが中程度に水和した状態にあつて該水平距離が 1 . 5 インチ (3 8 . 2 m m) ~ 2 . 2 5 インチ (5 7 . 2 m m) の間にあるとき、及び

ヒドロゲルが完全に水和した状態にあつて該水平距離が 1 . 5 インチ (3 8 . 2 m m) 未満であるときに

0 . 7 5 インチ (1 9 . 1 m m) 下方に撓むことを特徴とする、請求項 1 6 に記載の装置。

【請求項 1 8】

体腔を閉塞させるための装置であつて、

拘束されていないときに三次元形状をとる、外部表面を有する細長い糸状キャリアと

、
該キャリアの外部表面のかなりの部分を覆う親水性重合体の同軸部材とを含み、

該同軸部材の水性環境中での物理的性質が該環境中での時間及び該環境の p H レベル の関数である

ことを特徴とする、体腔を閉塞させるための装置。

【請求項 1 9】

物理的性質が部材の可撓性及び潤滑性のうちの少なくとも一つであり、しかも環境の物理的パラメーターが該環境の温度及び p H のうちの少なくとも一つである、請求項 1 8 に記載の装置。

【請求項 2 0】

遠位先端部及び外部表面を有する可撓性のある糸状キャリアであつて拘束されていないときに三次元形状を形成するものと、該遠位先端部の近位に該キャリアの全長のかなりの部分に沿つて該キャリアの該外部表面に取り外せないように固定された細長く連続した同軸塞栓形成要素であつて血液にさらされたときに容積膨張を生じるプロトン化を受けるものを含む脈管塞栓形成装置。

【請求項 2 1】

塞栓形成要素が耐伸長性の生体適合性重合体から形成された請求項 2 0 に記載の塞栓形成装置。

【請求項 2 2】

塞栓形成要素が膨張性の親水性重合体から形成された請求項 2 0 に記載の塞栓形成装置

【請求項 2 3】

キャリアが X 線下で視覚化できる材料を含む請求項 2 0 に記載の塞栓形成装置。

【請求項 2 4】

重合体が環境に感受性のある重合体であつて温度及び p H よりなる群から選択される環境パラメーターの変化に应答してその物理的特性を変化させるものである請求項 2 2 に記載の塞栓形成装置。

【請求項 2 5】

塞栓形成要素が 2 倍 ~ 1 0 0 倍の間の容積膨張係数によって膨張できる請求項 2 2 に記載の塞栓形成装置。

【請求項 2 6】

塞栓形成要素が放射線不透過性である請求項 2 0 に記載の塞栓形成装置。

【請求項 2 7】

キャリアが拘束されていないときに三次元形状をとり得るマルチループ構造の形で配置された請求項 2 0 に記載の塞栓形成装置。

【請求項 2 8】

三次元形状が円形、螺旋形及び卵形よりなる群から選択される請求項 2 7 に記載の塞栓形成装置。

【請求項 2 9】

細長く可撓性のある糸状キャリアであって拘束されていないときに三次元形状を形成するものと、該キャリアに取り外せないように固定され、生理学的 pH レベルに応答して増加する速度で膨張する膨張性重合体から形成された塞栓形成要素を含む、脈管塞栓形成装置。

【請求項 30】

重合体が多孔性ヒドロゲルである請求項 29 に記載の塞栓形成装置。

【請求項 31】

塞栓形成要素がキャリアの外部表面に該キャリアの全長のかなりの部分に沿って取り外せないように固定された細長く連続した同軸塞栓形成要素からなる請求項 29 に記載の塞栓形成装置。

10

【請求項 32】

塞栓形成要素がキャリアに取り付けられた複数の膨張性重合体繊維からなる請求項 29 に記載の塞栓形成装置。

【請求項 33】

塞栓形成要素が放射線不透過性である請求項 29 に記載の塞栓形成装置。

【請求項 34】

キャリアが拘束されていないときに三次元形状をとり得るマルチループ構造の形で配置された請求項 29 に記載の塞栓形成装置。

【請求項 35】

三次元形状が円形、螺旋形及び卵形よりなる群から選択される請求項 34 に記載の塞栓形成装置。

20

【請求項 36】

次の構成：

弾性記憶を有する所定の長さのワイヤーから形成され且つ最初に一部分がループ構造を形成する状態で配置され、それによって三次元形状をとる可撓性の糸状キャリアと、

該キャリアの周囲に同軸に配置され且つそれに取り外せないように取り付けられた塞栓形成要素であって、その少なくとも一部分が、周囲の生理学的 pH レベルによって誘発される膨張を受ける親水性重合体から形成されているものと

を含む、糸状塞栓性装置。

【請求項 37】

30

キャリアが連続長のマイクロコイルからなる請求項 36 に記載の装置。

【請求項 38】

塞栓形成要素がキャリアに塗布された被覆剤を含む請求項 36 に記載の装置。

【請求項 39】

被覆剤がキャリア全長の少なくとも一部分を包封する請求項 38 に記載の装置。

【請求項 40】

次の構成：

拘束されていないときに三次元形状をとる可撓性の糸状キャリアであって外部表面と遠位先端部とを有するものと、

該キャリアの外部表面にその近位先端部から近接した位置で取り外せないように固定された耐伸長性の塞栓形成要素であって、少なくとも一部分が、血液の pH を有する環境により誘発される膨張速度の変化を受ける親水性重合体から形成されたものと

40

を含む脈管塞栓形成装置。

【請求項 41】

次の構成：

可撓性のある重合体フィラメントと該フィラメントを同軸に取り囲むマイクロコイルとからなる所定の長さのキャリアであって拘束されていないときに三次元形状を形成するものと、

該キャリア上に同軸に配置され且つそれに取り外せないように取り付けられた重合体塞栓形成要素であって、該キャリアの全長の少なくとも一部分を事実上連続的に覆い、

50

かつ、血液によりプロトン化されたときに膨張するものとを含む、脈管部位を閉鎖させるための装置。

【請求項 4 2】

塞栓形成要素が親水性重合体からなる請求項 4 1 に記載の装置。

【請求項 4 3】

マイクロコイルが少なくとも部分的に白金から作られた請求項 4 1 に記載の装置。

【請求項 4 4】

キャリアーが拘束されていないときに螺旋形、円形及び卵形よりなる群から選択される形状をとるループ構造に形成されている請求項 4 1 に記載の装置。

【請求項 4 5】

塞栓形成要素が耐伸長性である請求項 4 1 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血管動脈瘤の塞栓形成などのような体腔閉塞用装置並びにこのような装置の製造及び使用方法に関する。より具体的には、本発明は、動脈瘤のような体腔に挿入してその中に塞栓を形成させることによって該体腔を閉塞させる装置、該装置の製造方法及び該装置を使用して体腔を閉鎖させるための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

体腔、血管及びその他の管腔を塞栓形成により閉塞させることは、多数の臨床の場面で望まれている。例えば、不妊手術の目的のための卵管の閉塞並びに卵円口開存症、動脈管開存症、左心耳及び心房中隔欠損のような心臓欠陥の閉塞修復である。このような場面での閉塞装置の機能は、患者の治療上の利益のために体液の体腔、管腔、血管、空隙又は欠陥への流れ又はこれらを介した流れを実質的に遮断することである。

【0003】

血管塞栓形成術は、血管の出血を制御し、腫瘍への血液供給を塞ぎ、また血管動脈瘤、特に頭蓋内動脈瘤を閉塞させるために使用されてきた。近年では、動脈瘤を処置するための血管塞栓形成術が注目されてきている。先行技術の米国特許第 4 8 1 9 6 3 7 号 (D o r m a n d y , J r 他) には、いくつかの異なる治療法が使用されており、例えば、動脈瘤部位に血管内カテーテルで供給される着脱可能なバルーンを使用する血管塞栓形成装置が記載されている。このバルーンは、カテーテルの先端で動脈瘤に運ばれ、そして動脈瘤の内部で固化性流体 (典型的には重合性樹脂又はゲル) により膨張してこの動脈瘤を閉塞させる。次いで、このバルーンは、カテーテルでの穏やかな引張りによってカテーテルから分離される。バルーン型の塞栓形成装置は、多くのタイプの動脈瘤又はその他の体腔を効果的に閉塞させることができるが、固化性流体が固化した後回収すること又は移動させることは困難であり、また造影剤と共に充填されなければ視覚化するのが困難である。さらに、膨張中にバルーンが破裂する危険性及びバルーンがカテーテルから早期に脱離する危険性がある。

【0004】

別のアプローチは、液状重合体の塞栓剤を閉塞させるべき空洞又は血管部位に直接注入することである。この直接注入技術に使用される液状重合体の一つのタイプは、液体として標的部位に供給されるシアノアクリレート樹脂、特にシアノアクリル酸イソブチルのような急速重合性液体であり、これはその後その場で重合する。別法として、標的部位でキャリアー溶液から沈殿する液状重合体を使用されている。このタイプの塞栓剤の例は、三酸化ビスマスと混合され且つジメチルスルホキシド (D M S O) に溶解された酢酸セルロースである。別のタイプは、D M S O に溶解されたエチレンビニルアルコールである。血液と接触すると D M S O は拡散し、そして重合体は沈殿し且つ動脈瘤の形状に一致する塞栓の塊に迅速に硬化する。この「直接注入」法に使用される物質のその他の例は、次の米国特許：第 4 5 5 1 1 3 2 号 (P a s z t o r 他)、第 4 7 9 5 7 4 1 号 (L e s h c h

10

20

30

40

50

iner 他)、第5525334号(伊藤他)及び第5580568号(Greeff他)に開示されている。

【0005】

液状重合体塞栓剤の直接注入は、實際上困難であることが分かっている。例えば、重合体材料が動脈瘤から隣接する血管に移動することが問題となっている。さらに、塞栓形成材料の視覚化は、このものと造影剤を混合することを必要とし、そして互いに相溶性のある塞栓塞栓形成材料と造影剤を選択すると、決して最適ではない性能の妥協物に帰着し得る。さらに、重合体塞栓形成材料の配置を正確に制御するのは困難であり、該材料の不適切な配置及び/又は早期の固化の危険性に至る。さらに、いったん塞栓形成材料が配置され且つ固化したならば、移動させ又は回収するのが困難である。

10

【0006】

見込みのある別のアプローチは、トロンボゲン性のマイクロコイルである。これらのマイクロコイルは、生体適合性の合金(典型的には白金及びタングステン)又は好適な重合体から作られ得る。金属から作られるならば、このコイルは、トロンボゲン性を増大させるためにダクロン繊維を備えることができる。このコイルは、血管部位にマイクロカテーテルによって配置される。マイクロコイルの例は、次の米国特許:第4994069号(Ritchart他)、第5133731号(Butler他)、第5226911号(Chee他)、第5312415号(Palermo)、第5382259号(Phelps他)、第5382260号(Dormandy, Jr他)、第5476472号(Dormandy, Jr他)、第5578074号(Mirigian)、第5582619号(Ken)、第5624461号(Mariant)、第5645558号(Horton)、第5658308号(Snyder)及び第5718711(Berenstein他)に開示されている。

20

【0007】

マイクロコイルのアプローチは、狭い頸部を有する小さい動脈瘤を処置する点でいくらかの成果をおさめたが、このコイルは、再疎通に至り得る移動を回避するために動脈瘤にしっかりと詰め込まなければならない。マイクロコイルは、大きな動脈瘤、特に比較的広い頸部を有するものを処置する点では成果が小さい。マイクロコイルの欠点は、これらのものが容易に回収できないことである。コイルが動脈瘤から移動する場合には、このものを回収し且つ所定位置に再度移動させるための第2の手順が必要である。さらに、マイクロコイルを使用して動脈瘤を完全に填塞することは、實際上達成するのが困難である。

30

【0008】

一応の成果を達成したマイクロコイルの特定のタイプは、米国特許第5122136号(Guglielmi他)に記載されたGuglielmi着脱式コイル(「GDC」)である。このGDCは、はんだ接合によりステンレス鋼製供給ワイヤーに固定された白金製ワイヤーのコイルを使用している。このコイルを動脈瘤の内側に位置させた後に、電流を供給ワイヤーに加え、これははんだ接合部を電解により分解させ、それによって供給ワイヤーからコイルを分離させる。また、電流の印加は、コイル上に正電荷も生じさせ、これは負に荷電した血液細胞、血小板及びフィブリンノーゲンを引き付け、それによって該コイルのトロンボゲン性を増大させる。異なる直径と長さのいくつかのコイルが動脈瘤に該動脈瘤を完全に満たすまで詰め込まれ得る。しかして、このコイルは動脈瘤内に血栓を生じさせ且つこれを保持し、その移動及びその分解を抑制する。

40

【0009】

このGDC手順の利点は、コイルが所望の位置から移動した場合に該コイルを引き出し且つ再配置することができることであり、また動脈瘤内の安定な血栓の形成を促進させる能力を向上させることである。それにもかかわらず、慣用のマイクロコイル技術の場合のように、GDC手順の成果のある使用は、狭い頸部を有する小さな動脈瘤に実質的に制限される。

【0010】

異常血管部位の塞栓形成に対するさらに別のアプローチは、ポリメタクリル酸2-ヒド

50

ロキシエチル(「pHEMA」若しくは「PHEMA」)又はポリビニルアルコールフォーム(「PAF」)のような生体適合性「ヒドロゲル」をその部位に注入することである。例えば、Horak他、「血管内塞栓形成法におけるヒドロゲル・II・球状粒子の臨床用途」, Biomaterials, Vol. 7, pp. 467 - 470 (1986年11月)、Rao他、「架橋ポリメタクリル酸メチルからの加水分解ミクロスフェア」, J. Neuroradiol, Vol. 18, pp. 61 - 69 (1991)及びLatchhaw他、「頭部、頸部及び脊椎の血管及び腫瘍性病変のポリビニルフォームによる塞栓形成法」, Radiology, Vol. 131, pp. 669 - 679 (1979年6月)を参照されたい。これらの材料は、血管部位に注入されるキャリアー流体中に微粒子として供給されるが、これは制御するのが困難であるとわかった方法である。

10

【0011】

さらなる開発は、ヒドロゲル材料をマイクロカテーテルのような手段によって血管部位又はその他の体腔内に設置される予備成形移植片又はプラグに形成させることであった。例えば、米国特許第5258042号(Meheta)を参照されたい。これらのタイプのプラグ又は移植片は、主として管状容器によって血流を塞ぎ又は動脈瘤の頸部を塞ぐことを意図しているため、これらのものは、動脈瘤のような嚢形状の脈管構造体の全体の容積を実質的に満たすように該構造体内に正確に移植することには容易に適合しない。

【0012】

米国特許第5823198号(Jones他)は、ガイドワイヤーの末端部にあり、動脈瘤の内部に供給される膨張性のPVAフォームプラグを開示している。このプラグは、動脈瘤を閉鎖させるように動脈瘤内の流体に曝されると連続気泡構造に膨張する複数のペレット又は粒子を含む。このペレットは、これらを圧縮された状態で保持するために血液溶解抑制剤で被覆され且つ動脈瘤に供給されるまでガイドワイヤーに装着される。しかしながら、ペレットとガイドワイヤーの間には機械的な接続(該抑制剤によって与えられる比較的弱い一時的な結合以外の)が全く存在しないため、該ペレットのいくらかが早期に離れ及び移動する可能性が残る。

20

【0013】

【特許文献1】米国特許第4819637号明細書

【特許文献2】米国特許第4551132号明細書

【特許文献3】米国特許第4795741号明細書

30

【特許文献4】米国特許第5525334号明細書

【特許文献5】米国特許第5580568号明細書

【特許文献6】米国特許第4994069号明細書

【特許文献7】米国特許第5133731号明細書

【特許文献8】米国特許第5226911号明細書

【特許文献9】米国特許第5312415号明細書

【特許文献10】米国特許第5382259号明細書

【特許文献11】米国特許第5382260号明細書

【特許文献12】米国特許第5476472号明細書

【特許文献13】米国特許第5578074号明細書

40

【特許文献14】米国特許第5582619号明細書

【特許文献15】米国特許第5624461号明細書

【特許文献16】米国特許第5645558号明細書

【特許文献17】米国特許第5658308号明細書

【特許文献18】米国特許第5718711号明細書

【特許文献19】米国特許第5122136号明細書

【特許文献20】米国特許第5258042号明細書

【特許文献21】米国特許第5823198号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 1 4 】

従って、動脈瘤及びその他の体腔の効果的な閉塞処置用装置、並びに広範囲の寸法、形状及び頸部の幅の動脈瘤及びその他の体腔を閉塞させ及び／又はトロンプボゲン性媒体により不慮の組織損傷、動脈瘤破裂又は血管壁損傷の最小のリスクで実質的に満たすことができる方法に対する長く切望され、未だに満たされていないニーズが存在している。さらに、該媒体を正確な位置に配置することも可能にさせると同時に、標的位置から遠く移動する可能性をも最小にするこのような方法及び装置に対するニーズが存在する。さらに、これらの条件を満たす方法及び装置は、臨床の場面で使用するのを比較的容易にするであろう。このような使用の容易さには、例えば、好ましくは、体腔、内腔又は動脈瘤内への配置中及びその後に装置を良好に視覚化するための対策が含まれよう。

10

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 5 】

概して、本発明の第1の態様に従う塞栓形成装置は、糸状キャリアーの全長に沿って取り外せないように保持された1個以上の膨張性の親水性塞栓形成要素を含む。第1の好ましい具体例では、該キャリアーは、ニッケル／チタニウム合金（ニチノール）の非常に薄く非常に可撓性のある好適な長さのフィラメントである。複数の塞栓形成要素が該キャリアーの全長に沿って間隔を置いて配置され且つ上記のような先行技術のトロンプボゲン性マイクロコイルのように白金又は白金／タングステン合金から作られた非常に可撓性のあるマイクロコイルの形の放射線不透過性スペーサーによって該キャリアー上で互いに分離している。

20

【 0 0 1 6 】

第2の好ましい具体例では、キャリアーは、生体適合性金属（好ましくは白金又は白金／タングステン合金）から作られた連続長の非常に可撓性のある中空のマイクロコイルからなり、好ましくはニチノールのような形状記憶合金の連続長の薄く、非常に可撓性のある金属製ワイヤーの形の心材を随意に有する。別法では、該キャリアーは、好適な長さの可撓性ワイヤー、ケーブル、編組又は所望の可撓性を生じさせるその他の構成物であってもよい。このキャリアーは、好ましくは、X線又は斯界に周知のその他の視覚化技術の手段によって視覚化できるように生体適合性金属から作られるが、周知の視覚化方法のうち任意のものによって視覚化できる（又は視覚化させる）好適な重合体から作られていてもよい。このキャリアーは、該装置をマイクロカテーテルによって押されることができるほどに十分な支柱強度を有するべきである。

30

【 0 0 1 7 】

第2の好ましい具体例では、細長く連続した同軸の塞栓形成要素がキャリアーの外部表面に取り外せないように固定されており、遠位先端部の近位から該キャリアー全長のかなり部分に沿って延びている。

【 0 0 1 8 】

塞栓形成装置の第3の典型的な具体例では、キャリアーは、細長い糸状のキャリアーから構成され、塞栓形成要素は、キャリアー全長の少なくとも一部分を包封する膨張性の親水性重合体又はヒドロゲルの同軸部材からなる。管状編組又は上記の可撓性のある中空マイクロコイルのような管状キャリアーを取り入れた変形例では、同軸の重合体部材は、キャリアーの内腔が重合体を実質的に欠くように形成され、それによってキャリアー中に軸方向溜めが画定される。この溜めは、治療剤、例えば薬物が該装置をある患者の身体内の空洞中に移植することにより該患者に供給されるために配置できるチャンバーを構成する。

40

【 0 0 1 9 】

塞栓形成装置の第4の典型的な具体例は、上記の第3の具体例と大部分の点で類似するが、ただし、キャリアーがフレキシブルチューブからなる一つの見込まれるその変形例において、キャリアーを包封する同軸の塞栓形成部材の親水性重合体は、該キャリアーの包封部分の全表面が該塞栓形成部材の重合体と接触し、しかも溜めがキャリアー中に作られないようにキャリアーの内腔をも実質的に満たすものとする。

50

【 0 0 2 0 】

塞栓形成装置の第3の具体例の製造方法の第1の典型的な具体例は、管状ホルダー中に支持されるヒドロゲルの軟化した細長い塞栓形成部材を準備することを含む。この方法の一つの見込まれる具体例では、硬く細長い支持心棒を螺旋状コイルのような管状キャリアの内腔に同軸方向に挿入してこのものをまっすぐに伸ばし且つ補強し、次いで軟質重合体部材を該重合体部材がキャリアの全長の少なくとも一部分を同軸方向に包封するようにこのキャリアと心棒で同軸方向に串刺しにする。次いで、串刺しにされた重合体部材を管状ホルダーから押出し、そして吸湿性浴中、例えばアルコール中で脱水させてこの同軸重合体塞栓形成部材から水を除去し、それによってカテーテルの内腔に通すのに好適な寸法にまで収縮させる。

10

【 0 0 2 1 】

脱水後、この重合体部材を、例えば、酸浴中で処理して水性環境、例えば血液の物理的パラメーターのレベル、例えばその温度又はpHレベルに応じた該環境中での該重合体の水和速度、従って該部材の膨張速度を設定する。装置の水和速度を設定した後、このものを洗浄していかなる処理不純物も除去し、例えばオープン中で加熱することによって乾燥させ、次いで滅菌容器に詰める。

【 0 0 2 2 】

塞栓形成装置の第4の具体例を製造するための方法の第2の典型具体例は、中に細長い空洞を有する型を準備することを含む。上記のように管状キャリアを含み得る細長い糸状キャリアが該型の空洞内に同軸方向に配置される。しっかりと巻き付けられたキャリアを使用する有利な一変形例では、このキャリアは、そのコイルが型の中に配置される前に型ごとに互いに一定の間隔をもって保持されるようにその軸方向に伸縮自在に引き延ばされる。別の見込まれる変形例では、螺旋状キャリアのコイルは、永続的に一定の間隔をもって、即ち型中で伸縮自在に引き延ばされることなく成形される。さらに別の見込まれる変形例では、心棒が第1の方法に関して上記したのと類似する態様で管状キャリアの内腔に挿入される。

20

【 0 0 2 3 】

キャリアを型の空洞内に同軸方向に配置した後に、多量の軟化膨張性親水性重合体を該重合体はその空洞によってキャリア全長の少なくとも一部分を同軸に包封する塞栓形成部材に成形されるように加圧下で型に移す。キャリアが内腔心棒によって内部で支持されない管状キャリアからなる変形例では、重合体は、キャリアの内腔にも流れ込み、このものを実質的に充填する。

30

【 0 0 2 4 】

重合体部材をキャリア上で成形させた後に、この装置を型から離型させるが、これは、伸縮自在に伸ばされた螺旋状キャリアの隣接するコイルを軸方向にスプリングバックさせてまだ柔らかい重合体部材中で互いに接触させる。内腔心棒によって内部で支持された管状キャリアを取り入れた変形例では、上記の第1の典型的な方法の場合のように、この心棒を取り除いて治療剤の配置のための該装置中の内腔溜めを画定する。実際には、該装置に適用される成形後の方法は、同軸部材の脱水、その水和速度の調整並びに装置の洗浄、乾燥及び詰め込みを含めて、上記の第1の方法の具体例で装置に適用された方法と実施的に同一である。

40

【 0 0 2 5 】

しかして、本発明の第2の典型方法の具体例は、キャリアの包封部分の任意の内部表面を含めて全表面が膨張性の同軸塞栓形成部材の重合体と接触する、軸方向溜めを有するものを含めて第1の方法具体例によって作られる塞栓形成装置並びに軸方向溜めを有しないものを含めて該装置のその他の変形例と実質的に同一の該装置の具体例を製造することができる。

【 0 0 2 6 】

第1及び第2の典型方法では、内腔支持心棒は、串刺しにされた又は成形された同軸部材がホルダー又は型から押し出されたされた後であって乾燥且つ完成した装置が詰め込ま

50

れる前にその方法の任意の工程でキャリアーから除去できる。この心棒を取り除くと、上記のように該装置を介して患者に治療剤、例えば薬剤、血液細胞などを供給するための溜めとして使用できるキャリアー中の内腔溜めができる。従って、患者に治療剤を供給するための方法の一つの見込まれる具体例は、第1又は第2の典型方法のいずれかに従って軸方向溜めを有する塞栓形成装置を作り、該装置の溜め中に治療剤を配置し、及び該装置を患者の体腔内に移植することを含む。

【0027】

さらに、該装置の第3及び第4の典型具体例の両方では、同軸部材の親水性重合体（従って装置自体）の可撓性、寸法及び潤滑性は、全て該重合体の水和速度と共に増大する。本発明の一つの典型具体例に従って、水性環境中での重合体の水和速度は、上記のように、製造中に該環境の物理的パラメーターの相当する特定のレベル、例えばそのpHレベルに応じて特定の値に設定される。

【0028】

従って、カテーテルによって体腔に挿入するための完全に脱水された装置の製造方法の一つの見込まれる具体例では、乾燥装置を、まず比較的低いpHレベルを有する水性媒体、例えば生理食塩溶液中に該媒体中での同軸重合体の水和速度がそれ相応に緩慢になるように浸漬させる。これは、該装置がカテーテルの内腔に容易に挿入でき且つそれを通して体腔に移動できるように、とはいえ該装置をカテーテルに容易に挿入できない又はそれを通して移動できない寸法に膨張させることなく医師が該装置を移植するのに十分な時間を与える程度に緩慢な速度で、該装置の可撓性及び潤滑性を増大させる。しかしながら、いったん装置を体腔内に位置させたならば、その水和速度は、該装置の同軸塞栓形成部材がその後急速にそれ相応に膨張して体腔を閉塞させるように、周囲の生理学的水性環境、即ち血液又は血漿の増大したpHレベルに応答して実質的に増加する。

【0029】

ヒドロゲルの塞栓形成要素を取り入れたさらに別の塞栓形成装置の具体例では、同軸部材の重合体の処方は、体内で所定期間後に、例えば加水分解又は酵素作用に応答して患者の身体によって吸収され及び/又は老廃物としてそれから除去され得るより単純な分子成分に分解又は崩壊する重合体を取り入れるように変更できる。しかして、ヒドロゲル塞栓形成部材を取り入れた装置の別の見込まれる具体例では、該部材は、このものが患者の体内で生分解及び/又は生体吸収できるように製造できる。

【0030】

第1の2つの好ましい具体例のいずれかでは、塞栓形成要素は、気泡安定剤及びマルチオレフィン官能性架橋剤の約10重量%までで架橋するラジカル重合性の親水性オレフィン単量体の重合体又は共重合体を含むマクロ孔質固形物として形成される親水性のマクロ孔質重合体ヒドロゲルフォーム材料、特に膨潤性フォームから作られ得る。このような材料は、米国特許第5750585号（Park他）に記載されている。所望ならばその開示を参照されたい。この材料は、該移植物を慣用型の影像化技術により視覚化させるために変更でき又は添加物を与えられ得る。

【0031】

第2、第3及び第4の好ましい具体例では、細長い同軸塞栓形成要素は、好ましくは、本出願の承継人に譲渡された先行する同時係属米国特許出願第09/804935号に記載されたタイプ及びここに開示され且つ特許請求される本発明の多孔性で環境に感受性のある膨張性ヒドロゲルから作られる。米国特許出願第09/804935号（所望ならば参照されたい）は、潤滑性の増大を受け且つpH又は温度のような環境パラメーターの変化に応じて変化する速度で制御された容積膨張を受けるヒドロゲルを開示している。これらのヒドロゲルは、（a）少なくとも1種の単量体及び/又は重合体であってその少なくとも一部分が環境パラメーターの変化の影響を受けやすいもの、（b）架橋剤及び（c）重合開始剤を含有する液状混合物を形成させることによって製造される。所望ならば、多孔源（例えば、NaCl、氷晶又はスクロース）を該混合物に添加し、次いで得られた固体ヒドロゲルからこれを除去して細胞性内植を可能にさせるのに十分な多孔度を有するヒ

ドロゲルを与えてもよい。

【0032】

制御された膨張速度は、イオン化性官能基（例えば、アミン、カルボン酸）を有するエチレン性不飽和単量体の取り込みによって与えられる。例えば、アクリル酸を架橋ネットワークに取り込ませる場合には、ヒドロゲルを低pH溶液中でインキュベートして該カルボン酸をプロトン化させる。余剰の低pH溶液をリンスし、ヒドロゲルを乾燥させた後に、ヒドロゲルを生理学的pHの生理食塩水又は血液で満たされたマイクロカテーテルに導入することができる。このヒドロゲルは、カルボン酸基が脱プロトン化するまで膨張できない。逆に、アミン含有単量体を架橋ネットワークに取り込ませる場合には、ヒドロゲルを高pH溶液中でインキュベートして該アミンを脱プロトン化させる。余剰の高pH溶液をリンスし、ヒドロゲルを乾燥させた後に、このヒドロゲルを生理学的pHの生理食塩水又は血液で満たされたマイクロカテーテルに導入することができる。このヒドロゲルは、アミン基がプロトン化するまで膨張できない。

10

【0033】

別法として、第2の好ましい具体例では、細長い同軸塞栓形成要素は、キャリアー全長のかなりの部分に沿って該キャリアーの外面に適用される耐伸長性の外層の形であることができる。この耐伸長性外層は、好ましくは、上記のような膨張性材料から形成されるが、このものは、例えば、ポリウレタン、ポリエステル、ポリテトラフルオールエチレン（PTFE）、ナイロン、ポリメタクリル酸メチル（PMMA）及びシリコンのような任意の耐伸長性生体適合性重合体から形成されていてもよい。

20

【0034】

本発明の第2の態様は、好ましい具体例では、次の段階：（a）マイクロカテーテルを脈管内にその遠位末端部が標的脈管部位に導入されるように通し、（b）脈管閉塞性装置を該マイクロカテーテルから該標的脈管部位に該脈管閉塞性装置が該標的脈管部位の容積の一部分を満たす三次元形状をとるように通し、（c）糸状キャリアーに取り外せないように連結された少なくとも1個の膨張性塞栓形成要素を含む脈管塞栓形成装置を準備し、（d）該塞栓形成装置を該装置が該マイクロカテーテルの遠位末端部から該標的部位に出てくるようにマイクロカテーテルに通し、及び（e）該塞栓形成要素を該塞栓形成要素と該キャリアーとの間の連結を保持しながら該標的脈管部位の少なくとも約30%、好ましくは約40%以上が満たされるようにその場で膨張させることを含む体腔又は脈管部位を閉塞させるための方法である。

30

【0035】

好ましくは、脈管閉塞性装置は、最初はマイクロカテーテルによる供給のために細長く可撓性のある糸状要素の形であり且つ標的脈管部位内に設置されると三次元配置をとるタイプのものである。このような装置の一つは、上記のGDC（米国特許第5122136号 - Guglielmi他、所望ならばその開示を参照されたい）である。その他のこのような装置は、例えば、米国特許第5766219号（Horton）、同5690671号（McGurk他）及び同5911731号（Pham他）に記載されている。所望ならば参照されたい。斯界に周知の塞栓性装置のさらに別のタイプもこの方法で申し分なく機能する。

40

【0036】

本発明の方法の他の具体例では、該方法は、次の段階：（a）血管内装置を標的血管部位に隣接する血管内のある位置に配置し、（b）糸状キャリアーに取り外せないように連結された少なくとも1個の膨張性塞栓形成要素を含む血管塞栓形成装置を準備し、（c）マイクロカテーテルを血管内に該マイクロカテーテルの遠位末端部が該血管内装置から該標的血管部位に通るように通し、（d）該塞栓形成装置を該塞栓形成装置が該マイクロカテーテルの遠位末端部から該標的血管部位に出てくるように該マイクロカテーテルに通し、及び（e）該塞栓形成要素を該塞栓形成要素と該キャリアーとの間の連結を維持しつつ該標的血管部位の容積を実質的に満たすようにその場で膨張させることを含む。

【0037】

50

この塞栓形成装置を準備する段階は、マイクロカテーテルを血管内に通す段階に付随するものとする。

【 0 0 3 8 】

本発明の方法面のこの別の具体例では、血管内装置は、米国特許第 5 9 8 0 5 1 4 号 (K u p i e c k i 他) に開示されたタイプのものであることができる。所望ならばその開示を参照されたい。この血管内装置は、マイクロカテーテルによって動脈瘤などの接合部に導入され且つその時に該動脈瘤の頸部に隣接してコイルの形状をとる糸状要素を含む。

【 0 0 3 9 】

場合によっては、血管閉塞性装置又は血管内装置をマイクロカテーテルから標的血管部位に通す段階を省略してもよい。

【 0 0 4 0 】

塞栓形成体又は要素は、好ましい具体例では、マイクロカテーテル内に嵌合するほどに小さい外径の小さくて実質的に円柱形の「マイクロペレット」の形の初期形状を有する。この塞栓形成体は、これらのものが血管部位に実質的に一致し且つそれを満たす膨張した形状に親水的に膨張できる。

【 0 0 4 1 】

本発明は、多数の有意な利点を提供する。特に、本発明は、空洞又は脈管部位内に優れた位置制御で且つ先行技術の装置よりも低い脈管破裂、組織損傷又は移動のリスクで配置できる効果的な体腔又は脈管塞栓形成装置を提供する。さらに、この塞栓形成装置は、効果的な塞栓形成を促進させる当該部位内の共形的適合をもたらし、さらに、マイクロカテーテルによって該部位に供給されるその能力は、正確で非常に制御しやすい配置を促進させる。さらに、塞栓形成装置の本質的に糸状の初期形状（それによってこのものは標的部位の内径に容易に適合する）は、該装置が様々な寸法、形状及び（特に動脈瘤の場合に）頸部の幅を有する体腔を閉鎖させるために効果的に使用できるようにする。これら及びその他の利点は、以下の詳細な説明から容易に分かるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 4 2 】

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の第 1 の好ましい具体例に従う脈管塞栓形成装置の立面図である。

図 2 は、図 1 の線 2 - 2 を切断した断面図である。

図 3 は、図 2 の線 3 - 3 を切断した断面図である。

図 4 ~ 図 7 は、本発明の塞栓形成方法の一具体例に従って脈管部位（具体的には動脈瘤）を閉鎖させる方法の段階を示す概略図である。

図 8 は、本発明の塞栓形成装置が好ましくは配置器具の遠位末端部に装着される機構の詳細な透視図である。

図 9 は、図 8 と同様に、配置器具から分離された後の本発明の塞栓形成装置を示す詳細な透視図である。

図 1 0、1 1 及び 1 2 は、図 4 ~ 7 に例示されるものに加えて、本発明の塞栓形成方法の好ましい具体例に従って脈管部位を閉鎖させる方法を継続する段階を示す概略図である。

図 1 3 は、本発明の塞栓形成方法の別の具体例に従って脈管部位を閉鎖させる方法の段階を示す概略図である。

図 1 4 は、通常の又は膨張していない状態の装置を示す本発明の第 2 の好ましい具体例に従う塞栓性装置の部分断面正面図である。

図 1 5 は、図 1 4 の線 1 5 - 1 5 を切断した断面図である。

図 1 6 は、図 1 4 に示される装置の一部分の詳細な横断面図である。

図 1 7 は、脈管部位に配置された後の膨張した状態の図 1 4 の装置を示す図 1 6 と同様の図である。

図 1 8 は、脈管部位に配置された後の膨張した状態の図 1 4 の装置を示す図 1 5 と同様の図である。

図 19 は、通常の又は膨張していない状態の装置を示す本発明の第 2 の好ましい具体例に従う塞栓性装置の第 1 の改変型の部分横断面図である。

図 20 は、脈管部位内に置かれた後の膨張した状態の図 19 の装置を示す図 19 と同様の図である。

図 21 は、通常の又は膨張していない状態の装置を示す本発明の第 2 の好ましい具体例に従う塞栓性装置の第 2 の改変型の部分横断面図である。

図 22 は、脈管部位に配置された後の膨張した状態の図 21 の装置を示す図 21 と同様の図である。

図 23 は、本発明の第 2 の好ましい具体例に従う塞栓性装置の第 3 の改変型の詳細な横断面図である。

10

図 24 は、本発明に従う塞栓形成装置の第 3 の典型具体例を製造するための第 1 の典型方法に従う膨張した軟質親水性重合体塞栓形成要素の断面正面図である。

図 25 は、管状ホルダーに挿入された図 24 の塞栓形成要素の断面正面図である。

図 26 は、内腔心棒によって内部で支持された螺旋状キャリアによって同軸方向に串刺しにされつつある図 25 の塞栓形成要素の断面正面図である。

図 27 は、螺旋状キャリア及び内腔心棒によって完全に串刺しにされた後の図 26 の塞栓形成要素の断面正面図である。

図 28 は、本発明の塞栓形成装置の第 3 の典型具体例に従う未完成の塞栓形成装置を画定するために管状ホルダーから押し出されつつある図 27 の串刺しにされた塞栓形成要素の断面正面図である。

20

図 29 は、塞栓形成要素を収縮させるために乾燥浴中で脱水されつつある図 28 の塞栓形成装置の断面正面図である。

図 30 は、塞栓形成要素の水和速度を水性環境の物理的パラメーターのレベルに応じて調整するために酸浴中に浸漬された図 29 の塞栓形成装置の断面正面図である。

図 31 は、塞栓形成要素を乾燥させるためにオープン中で加熱乾燥されつつある図 30 の塞栓形成装置の断面正面図である。

図 32 は、塞栓形成装置の第 3 の典型具体例に従う、図 26 の内腔心棒が所定位置に残った状態の完成塞栓形成装置の正面図である。

図 33 は、図 32 の塞栓形成装置の断面正面図である。

図 34 は、図 33 の線 34 - 34 を切断した断面によって明らかにされるような図 33 の塞栓形成装置の部分拡大断面図である。

30

図 35 は、塞栓形成装置から心棒を除去することによって該装置中に画定された軸方向溜めを示す図 34 と同様の図である。

図 36 は、本発明に従う塞栓形成装置の製造方法の第 2 の典型具体例に従って成形されつつある本発明に従う塞栓形成装置の第 4 の典型具体例の断面正面図である。

図 37 は、図 36 の塞栓形成装置のキャリアを示す線 37 - 37 を切断した断面図によって明らかにされるような図 36 の初期の塞栓形成装置の部分拡大断面図である。

図 38 は、重合体中に包封されたキャリアを示す図 37 と同様の部分拡大断面図である。

図 39 は、塞栓形成装置の第 4 の典型具体例の一つの変形例の正面図である。

40

図 40 A は、螺旋状に巻き付けられたキャリアのコイルが互いに隙間なく配置された塞栓形成装置の一つの見込まれる変形例を示す図 39 の線 40 - 40 を切断した断面によって明らかにされるような図 39 の塞栓形成装置の部分拡大断面図である。

図 40 B は、キャリアのコイルが互いに間隔をあけて配置された別の変形例を示す図 40 A と同様の図である。

図 41 は、塞栓形成装置のキャリア内の内腔心棒を示す塞栓装置の第 4 の典型具体例の別の変形例の正面図である。

図 42 A は、螺旋状に巻き付けられたキャリアのコイルが互いに隙間なく配置され、しかも内腔心棒が取り除かれてキャリア内に軸上溜めが画定された塞栓形成装置の一つの見込まれる変形例を示す図 41 の線 42 - 42 を切断した断面によって明らかにされる

50

ような図 4 1 の塞栓形成装置の部分拡大断面図である。

図 4 2 B は、キャリアーのコイルが互いに間隔をあけて配置された別の変形例を示す図 4 2 A と同様の図である。

図 4 3 は、塞栓形成装置の可撓性を測定するための方法及び装置の略正面図である。

図 4 4 は、図 4 3 中の丸で囲まれた細部 4 4 によって明らかにされるような図 4 3 で測定されている塞栓形成装置の部分拡大断面図である。

【 0 0 4 3 】

発明の詳細な説明

塞栓形成装置：第 1 の好ましい具体例

本発明の第 1 の好ましい具体例に従う脈管塞栓形成装置 1 0 を図 1、2 及び 3 に示す。この好ましい具体例では、塞栓形成装置 1 0 は複数の塞栓形成体を含み、それぞれは実質的に円筒形の「マイクロペレット」1 2 として構成され、このマイクロペレット 1 2 は糸状キャリアー 1 4 に沿って間隔をあけて設置されている。マイクロペレット 1 2 の数は、キャリアー 1 4 の長さ依存して変化し、これは、同様に、閉鎖されるべき脈管部位の寸法に依存するであろう。大きな脈管部位については、例えば、8 ~ 1 2 個のマイクロペレットが使用できるが、必要ならばさらに多数を使用してもよい。いくつかの用途では（例えば非常に小さい動脈瘤）、1 又は 2 個程度のマイクロペレットが使用できる。

【 0 0 4 4 】

また、キャリアー 1 4 上には複数の非常に可撓性のあるマイクロコイルスパーサー 1 6 も備えられており、そのそれぞれは一組のマイクロペレット 1 2 の間に配置され且つこれらを分離している。キャリアー 1 4 は遠位部分を有しており、それには比較的長い遠位マイクロコイルセグメント 1 8 が備えられ、該セグメント 1 8 は遠位保持部材 2 0 によって所定位置に保持されている。キャリアー 1 4 は近位部分を有しており、それには比較的長い近位マイクロコイルセグメント 2 2 が備えられている。この装置 1 0 の近位末端部は、以下に記載されるように、ヒドロゲル結合要素 2 4 によって終端している。スパーサー 1 6、遠位マイクロコイルセグメント 1 8 及び近位マイクロコイルセグメント 2 2 は、全て非常に可撓性があり、これらのものは、好ましくは、白金又は白金 / タングステンワイヤーから作られている。このワイヤーは生体適合性及び放射線不透過性であるという利点を有する。マイクロペレット 1 2 は、キャリアー 1 4 上に取り外せないように保持されている。これらのものは、糸状キャリアー 1 4 上の所定位置に機械的に又は好適な生体適合性の水不溶性接着剤によって固定されていてよく、或いはこれらのものは、単にキャリアー上の連続するスパーサー 1 6 の間で緩く張り巡らされていてよい。

【 0 0 4 5 】

マイクロペレット 1 2 は、好ましくは、気泡安定剤及びマルチオレフィン官能性架橋剤の約 1 0 重量 % までで架橋されるラジカル重合性の親水性オレフィン単量体の重合体又は共重合体を含むマクロ孔質固形物として形成される生体適合性のあるマクロ孔質親水性ヒドロゲルフォーム材料、特に、水膨潤性フォームマトリックスから形成される。このタイプの好適な材料は、米国特許第 5 5 7 0 5 8 5 号（P a r k 他）に記載されている。所望ならばその開示を参照されたい。

【 0 0 4 6 】

マイクロペレット 1 2 に好適な別の材料は、例えば、米国特許第 4 6 6 3 3 5 8 号（H y o n 他、所望ならばその開示を参照されたい）に記載されるような水及び水混和性有機溶媒からなる混合溶媒中でポリビニルアルコール溶液から製造された多孔性の水和ポリビニルアルコール（P V A）フォームゲルである。その他の好適な P V A 構造体は、米国特許第 5 8 2 3 1 9 8 号（J o n e s 他）及び同第 5 2 5 8 0 4 2 号（M e h t a）に記載されている。所望ならばこれらの開示を参照されたい。別の好適な材料は、米国特許第 5 4 5 6 6 9 3 号（C o n s t o n 他）に記載されたタイプのコラーゲンフォームである。所望ならばその開示を参照されたい。さらに別の好適な材料は、上に引用した文献で検討されているような P H E M A である。例えば、H o r a k 他（前出）及び R a o 他（前出）の文献を参照されたい。

【0047】

上で参照したPark他の特許文献に記載されるような好ましいフォーム材料は、少なくとも約90%の空隙率を有し、その親水性の特性は、このものが完全に水和されたときに少なくとも約90%の水分を有するようなものである。この好ましい具体例では、この塞栓形成用のマイクロペレット12のそれぞれは、その場で膨張する前に約0.5mmを超えない初期直径を有し、少なくとも約3mmの膨張直径を有する。このような小さな寸法を達成するために、マイクロペレット12は、有意に大きい初期形状から所望の寸法に圧縮され得る。この圧縮は、マイクロペレット12を好適な器具又は取付具中で縮ませ又は絞り、次いでこれらのものを加熱及び/又は乾燥させることによって圧縮された形状に「設定」することによって実施できる。マイクロペレット12のそれぞれは、主として水溶液（例えば、常在血漿及び/又は注入された生理食塩水）からの水分子の親水性吸収によって、副次的にはその細孔が血液で満たされることによってその初期（圧縮された）容積の何倍にも（少なくとも25倍、好ましくは約70倍及び約100倍まで）膨潤又は膨張できる。また、マイクロペレット12を澱粉又は好適な重合体のような水溶性被覆剤（示さない）で被覆して時間遅延膨張を与えることができる。別の選択肢は、マイクロペレット12を通常のコイルの体温に反応して崩壊する感温被覆剤で被覆することである。例えば、米国特許第5120349号（Stewart他）及び同第5129180号（Stewart）を参照されたい。

10

【0048】

塞栓形成用マイクロペレット12のフォーム材料は、有利には、装置10を慣用型の映像化技術によって視覚化できるようにするために変更され又は添加剤を与えられることができる。例えば、このフォームは、Thanoo他、「放射線不透過性ヒドロゲル微小球」、J. Microencapsulation, Vol. 6, No. 2, pp. 233 - 244 (1989)に記載されるように、硫酸バリウムのような水不溶性放射線不透過性材料を含浸できる。別法として、ヒドロゲルの単量体は、Horak他、「新規の放射線不透過性ポリHEMAをベースとしたヒドロゲル粒子」、J. Biomedical Materials Research, Vol. 34, pp. 183 - 188 (1997)に記載されるように、放射線不透過性材料と共重合できる。

20

【0049】

マイクロペレット12は、随意として、血栓形成、細胞内植及び/又は上皮形成を促進させるために生物活性剤又は治療剤を含むことができる。例えば、Vacanti他、「組織工学：外科的再建及び移植用の生体置換装置の設計及び製造」、The Lancet (Vol. 354, 補遺), pp. 32 - 34 (1999年7月)、Langer, 「組織工学：新たな分野及びその挑戦」、Pharmaceutical Research, Vol. 14, No. 7, pp. 840 - 841 (1997年7月)、Persidis, 「組織工学」、Nature Biotechnology, Vol. 17, pp. 508 - 510 (1999年5月)を参照されたい。

30

【0050】

糸状キャリアー14は、好ましくは、商品名「ニチノール」の下に販売されているもののような、ある長さのニッケル/チタンワイヤーである。この合金のワイヤーは非常に可撓性があり、しかも優れた「弾性記憶」を有しており、それによって変形したときに元に戻る所望の形状に成形できる。本発明の好ましい具体例では、キャリアー14を形成するワイヤーは、ほぼ0.04mmの直径を有し、しかも螺旋形、球形又は拘束されていないときには卵形のような様々な三次元形状をとることができるマルチループ構造（例えば、米国特許第5766219号（Horton）に記載されるようなもの。所望ならばその開示を参照されたい）を形成させるように熱処理される。好ましくは、キャリアー14の中間部分（即ち、マイクロペレット12を含む部分）と近位部分（近位マイクロコイルセグメント22を有する）は、ほぼ6mmの直径を有するループに形成されるが、遠位部分（遠位マイクロコイルセグメント18を有する）は、幾分大きい直径（例えば、ほぼ8～10mm）を有することができる。キャリアー14は単一のワイヤーから形成でき、或い

40

50

はこのものはいくつかの極薄ワイヤーのケーブル又は編組構造から形成できる。

【 0 0 5 1 】

別の具体例では、キャリアー 1 4 は、ループ構造に形成される P V A のような好適な重合体の薄いフィラメントから作られていてよい。この重合体は、放射線不透過性材料（硫酸バリウム又は金、タンタル若しくは白金の粒子）を含浸でき、或いはこのものはニッケル／チタンワイヤーの芯を包封することができる。別法として、キャリアー 1 4 は、マイクロペレット 1 2 を形成させるために一定の間隔でポリビニルアルコール（P V A）のような膨張性重合体の繊維を含む薄い重合体繊維の「ケーブル」として構成できる。

【 0 0 5 2 】

キャリアー 1 4 のためのさらに別の構成物は、連続長のマイクロコイルである。このよう
10
うな具体例では、マイクロペレット 1 2 は、キャリアー 1 4 の全長に沿って一定の間隔で
取り付けられよう。

【 0 0 5 3 】

図 1、8 及び 9 に示すように、ヒドロゲルの結合要素 2 4 は、有利には、マイクロペ
レット 1 2 と同一の材料から作られる。実際には、マイクロペレット 1 2 の最も近位は、結
合要素 1 2 として機能する。この結合要素 2 4 は、好適な生体適合性接着剤によってキャ
リヤー 1 4 の近位末端部に取り付けられている。結合要素 2 4 の目的は、装置 1 0 を配置
器具 3 0（図 8 及び 9）に取り外し可能に取り付けることである。配置器具 3 0 は、ある
長さの白金又は白金／タングステンマイクロコイルの外側部分 3 2 とこれと同一又は類似
の金属の可撓性のあるワイヤー心線 3 4 とからなる。配置器具 3 0 は遠位部分 3 6 を有し
20
ており、その部分では、マイクロコイル外側部分 3 2 は、より離れた間隔の（即ち、より
大きいピッチを有する）コイルを有する。

【 0 0 5 4 】

図 8 に示すように、装置 1 0 は、最初に、結合要素 2 4 の手段によって配置装置 3 0 に
取り付けられる。具体的に言うと、結合要素 2 4 は、塞栓形成装置 1 0 の近位端部と配置
器具 3 0 の遠位部分 3 6 の両方を包囲し且つ結合させるように、圧縮状態で取り付けられ
る。従って、圧縮状態で、結合要素 2 4 は、配置装置 3 0 と塞栓形成装置 1 0 を互いに結
合させる。図 9 に示すように、また以下に詳細に記載するように、装置 1 0 が脈管部位内
に配置された後に、結合要素 2 4 は大きく膨張し、それによって配置器具 3 0 の遠位部分
3 6 上のその把持部が緩むため、塞栓形成装置 1 0 を配置器具 3 0 から後者の器具を結合
30
要素 2 4 の中から手前に引っ張って引き離すことによって分離させることが可能である。

【 0 0 5 5 】

塞栓形成装置：第 2 の好ましい具体例

図 1 4 ~ 2 3 は、本発明の第 2 の好ましい具体例に従う塞栓形成装置を例示している。
最初に図 1 4 ~ 1 7 を参照すると、この第 2 の具体例に従う装置 1 0 0 は、細長く可撓性
のある糸状キャリアー 1 0 2 を含み、このものには膨張性塞栓形成要素 1 0 4 が取り外せ
ないように保持されている。キャリアー 1 0 2 は、好ましくは、白金、金、タングステン
若しくはタンタルのような好適な金属又はステンレス鋼若しくはニチノールのような合金
から作られた連続長の中空マイクロコイル 1 0 6 から形成される。これらの材料のうち、
白金及びニチノールが好ましい。このマイクロコイルは、ぴったりと巻き付けられたコイ
40
ルで形成されているため、隣接するコイルの間には間隔が殆ど又は全くない。また、キャ
リヤー 1 0 2 は、マイクロコイル 1 0 6 に沿って軸方向に延びる糸状心線 1 0 8 も含み得
る。心線 1 0 8 は、好ましくはニチノールのような形状記憶金属から作られた薄い金属製
ワイヤーである。装置 1 0 0 は、マイクロコイル 1 0 6 を同軸に包囲し且つ丸みのある遠
位先端部 1 1 2 で終端する外側コイルからなる遠位部分を含む。上に記載され且つ図 8 及
び 9 に例示されたタイプのヒドロゲル結合要素（示さない）は、有利には、キャリアーの
近位端部に備えられる。

【 0 0 5 6 】

キャリアー 1 0 2 は、代わりに、第 1 の好ましい具体例のキャリアーに関して上記され
た材料の任意のものから作られていてもよい。このものは、好ましくはマイクロコイルの
50

形状であるが、金属製ワイヤー若しくは重合体フィラメントの単一ストランドとして又は金属製ワイヤー若しくは重合体フィラメントのマルチストランド編組若しくはケーブルとして形成されていてもよい。このキャリアーは、上述のように、このものをマイクロカテーテルに通して押すことができるほどに十分な支柱強度を有するべきである。

【 0 0 5 7 】

膨張性の塞栓形成要素 1 0 4 は、有利には、キャリアー全長のかなりの部分を覆うヒドロゲル層として形成される。この塞栓形成要素 1 0 4 は、上記第 1 の好ましい具体例の塞栓形成要素に使用される材料の任意のものから作られ得る。しかしながら、有利には、この第 2 の具体例の塞栓形成要素 1 0 4 は、好ましくは、先の同時係属米国特許出願第 0 9 / 8 0 4 9 3 5 号（所望ならばその開示を参照されたい）に記載されたタイプの多孔性で環境に感受性のある膨張性ヒドロゲルから形成される。読者の便宜のために、選択的なヒドロゲルの好適な処方についての簡単な記載を以下に示す。

【 0 0 5 8 】

具体的には、上に引用した先の特許出願に記載されたヒドロゲルは、潤滑性の増大を受け且つ水性環境中でその pH 又は温度のような該環境の物理的パラメーターの変化に応じて変化する速度で制御された容積膨張を受けるタイプのものである。これらのヒドロゲルは、(a) 少なくとも 1 種の単量体及び / 又は重合体であってその少なくとも一部分が環境パラメーターの変化に対して感受性のあるもの、(b) 架橋剤及び (c) 重合開始剤を含有する液状混合物を形成させることによって製造される。所望ならば、多孔質源（例えば、NaCl、氷晶又はスクロース）を該混合物に添加し、次いで得られた固体ヒドロゲルからこれを除去して細胞内植を可能にするのに十分な多孔度を有するヒドロゲルを与えることができる。制御された膨張速度は、イオン化性官能基（例えば、アミン、カルボン酸）を有するエチレン性不飽和単量体の取り込みによって与えられる。例えば、アクリル酸を架橋ネットワークに取り入れる場合には、このヒドロゲルを低 pH 溶液中でインキュベートしてこのカルボン酸をプロトン化させる。余剰の低 pH 溶液をリンスし、ヒドロゲルを乾燥させた後に、このヒドロゲルを生理学的 pH の生理食塩水又は血液で満たされたマイクロカテーテルに導入することができる。このヒドロゲルは、該カルボン酸基が脱プロトン化するまで膨張できない。逆に、アミン含有単量体を架橋ネットワークに取り入れる場合には、ヒドロゲルを高 pH 溶液中でインキュベートしてアミンを脱プロトン化させる。余剰の高 pH 溶液をリンスし、ヒドロゲルを乾燥させた後に、ヒドロゲルを生理学的 pH の生理食塩水又は血液で満たされたマイクロカテーテルに導入することができる。このヒドロゲルは、アミン基がプロトン化するまで膨張できない。

【 0 0 5 9 】

より具体的には、ヒドロゲルの好ましい処方では、単量体溶液は、エチレン性不飽和単量体、エチレン性不飽和架橋剤、多孔質源及び溶媒からなる。選択される単量体の少なくとも一部分、好ましくは 1 0 % ~ 5 0 %、さらに好ましくは 1 0 % ~ 3 0 % は、pH 感受性でなければならない。好ましい pH 感受性単量体はアクリル酸である。また、メタクリル酸及び両酸の誘導体も pH 感受性を与えるであろう。もっぱらこれらの酸で製造されたヒドロゲルの機械的性質は乏しいため、追加の機械的性質を与えるための単量体を選択すべきである。機械的性質を与えるための好ましい単量体はアクリルアミドであり、このものを上記 pH 感受性単量体の 1 種以上と併用して追加の圧縮強度又はその他の機械的性質を与えることができる。溶媒中の該単量体の好ましい濃度は、2 0 % (w / w) ~ 3 0 % (w / w) の範囲にある。

【 0 0 6 0 】

架橋剤は、任意の多官能性のエチレン性不飽和化合物、好ましくは N , N ' - メチレンビスアクリルアミドであることができる。ヒドロゲル材料を生分解させることが望ましいならば、生分解性架橋剤を選択すべきである。溶媒中の架橋剤濃度は、約 1 % (w / w) 未満、好ましくは約 0 . 1 % (w / w) 未満であるべきである。

【 0 0 6 1 】

ヒドロゲル材料の多孔性は、単量体溶液中に多孔質源を過飽和させてなる懸濁液によっ

10

20

30

40

50

て与えられる。また、単量体溶液に溶解できないが洗浄溶液には溶解できる多孔質源も使用できる。塩化ナトリウムが好ましい多孔質源であるが、塩化カリウム、氷、スクロース及び重炭酸ナトリウムも使用できる。多孔質源の粒度を約25ミクロン未満、さらに好ましくは約10ミクロン未満に制御することが好ましい。小さい粒度は、多孔質源の溶媒への懸濁を促進させる。好ましい多孔質源濃度は、単量体溶液中で約5% (w/w) ~ 約50% (w/w)、さらに好ましくは約10% (w/w) ~ 約20% (w/w) の範囲にある。別法として、該多孔質源は省略でき、非多孔性ヒドロゲルを製造することができる。

【0062】

必要ならば、溶媒は、単量体、架橋剤及び多孔質源の溶解度に基づいて選択される。液状単量体（例えば、メタクリル酸2-ヒドロキシメチル）を使用する場合には、溶媒は必要ない。好ましい溶媒は水であるが、エチルアルコールも使用できる。好ましい溶媒濃度は、約20% (w/w) ~ 約80% (w/w)、さらに好ましくは約50% (w/w) ~ 約80% (w/w) の範囲にある。

【0063】

架橋密度は、これらのヒドロゲル材料の機械的性質に実質的に影響を及ぼす。架橋密度（従って機械的性質）は、単量体濃度、架橋剤濃度及び溶媒濃度の変化によって操作すべきである。単量体の架橋は、酸化還元、放射線又は加熱によって達成できる。単量体溶液の放射線架橋は、紫外線及び可視光線で好適な開始剤と共に又は電離放射線（例えば、電子線又は線）で開始剤なしで達成できる。好ましい架橋剤のタイプは、酸化還元によって作用するものである。本発明のこの具体例で使用できるこのようなレドックス開始剤の具体例は、過硫酸アンモニウム及びN, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミンである。

【0064】

重合が完了した後に、ヒドロゲルを水、アルコール又はその他の好適な洗浄溶液で洗浄して多孔質源、すべての未反応の残留単量体及びすべての未反応のオリゴマーを除去する。好ましくは、これは、ヒドロゲルを最初に蒸留水で洗浄することによって達成される。

【0065】

上記のように、ヒドロゲルの膨張速度の制御は、ヒドロゲルネットワーク上に存在するイオン化性官能基のプロトン化/脱プロトン化によって達成される。ヒドロゲルが製造され、そして余剰の単量体及び多孔質源が洗浄されたならば、膨張速度を制御するための工程が実施できる。

【0066】

カルボン酸基を有するpH感受性単量体をヒドロゲルネットワークに取り込む具体例では、ヒドロゲルを低pH溶液中でインキュベートする。溶液中の遊離のプロトンは、ヒドロゲルネットワーク上のカルボン酸基をプロトン化させる。インキュベーションの持続期間と温度及び溶液のpHは、膨張速度の制御量に影響を及ぼす。一般に、インキュベーションの持続期間と温度は膨張制御の量に正比例するが、溶液のpHは反比例する。処理溶液の水分も膨張制御に影響を及ぼすことが確認されている。この点に関して、このヒドロゲルは処理溶液中でさらに膨張できるため、さらに多数のカルボン酸基がプロトン化のために利用できると推定される。水分とpHの最適化は、膨張速度を最大限制御するために必要である。インキュベーションが完了した後に、余剰の処理溶液を洗浄し、そしてヒドロゲル材料を乾燥させる。低pH溶液で処理されたヒドロゲルは、未処理のヒドロゲルよりも小さい寸法になるまで乾燥することが確認された。これは望ましい効果である。なぜならば、以下に検討するように、マイクロカテーテルを通してこれらのヒドロゲル材料を供給することが望ましいからである。

【0067】

アミン基を有するpH感受性単量体がヒドロゲルネットワークに取り込まれた場合には、ヒドロゲルを高pH溶液中でインキュベートする。脱プロトン化が高pHでこのヒドロゲルネットワークのアミン基上で起こる。インキュベーションの持続期間と温度及び該溶液のpHは、膨張速度に関する制御量に影響を及ぼす。一般に、インキュベーションの持

10

20

30

40

50

続期間、温度及び溶液のpHは膨張制御の量に正比例する。インキュベーションが完了した後に、余剰の処理溶液を洗浄し、ヒドロゲル材料を乾燥させる。

【0068】

ヒドロゲルからなる塞栓形成要素を取り入れた塞栓形成装置のさらに別の具体例では、この部材のヒドロゲル重合体の処方、体内で所定期間後に、例えば加水分解又は酵素作用に反応して患者の身体によって吸収され及び/又は老廃物として身体から除去され得るより単純な分子成分に分解又は崩壊する重合体を取り入れるように変更できる。この目的のために塞栓形成装置に取り入れるのに好適な重合体としては、「生分解性ヒドロゲルのタイプ」、薬物供給用の生分解性ヒドロゲル、K. Park他、Technomic Publishing 1993, pp. 35 - 66、米国特許第6316522号(Loomis他)、同第6224892号(Searle)及び同第6201065号(Pathan他)に記載されるようなものが挙げられる。所望ならばこれらの開示を参照されたい。従って、膨張性重合体の塞栓形成部材を取り入れた塞栓形成装置の他の見込まれる具体例では、この部材は、このものが患者の身体内で生分解及び/又は生体吸収できるように製造でき、この場合、このような特性は治療上の印となる。

【0069】

図14に示すように、この第2の具体例に従う塞栓装置100は、1個以上の細長い膨張性塞栓形成要素104を含み得る。また、特定の用途のために望まれるならば、2個以上の塞栓形成装置100は、溶接又ははんだ接合によって形成された接合部114で端と端を接して接合できる。

【0070】

図14、15及び16は、膨張していない状態の塞栓形成要素104を有する装置100を示している。それぞれの塞栓形成要素104は、キャリア102の外部表面上の被覆又は層の形の管状形状をとる。図17及び18は、脈管部位内に配置された後の膨張した状態の塞栓形成要素104を示している。上記の環境に感受性のあるヒドロゲルから作られる場合には、膨張は、脈管部位内で受けるpH及び/温度に対する反応である。膨張は、配置後約1分から約30分の間に、好ましくは配置後約15分で開始する。この遅延した膨張は、該装置を抑制剤、包封層又は非水性キャリア流体を必要とすることなく外科医に元の位置に戻し、さらには装置を回収するのに十分な時間を与える。完全に膨張したときに、塞栓形成要素104は、その膨張していない容積の約2倍から約100倍の間、好ましくはその膨張していない容積の約3倍から約25倍の間にある膨張した容積を有する。

【0071】

この第2の好ましい具体例の第1の改変物を図19及び20に示す。示されるように、改変された塞栓装置100'は、細長く可撓性のある糸状キャリアを含む。このキャリアは、図14~17に示されるマイクロコイル106と類似するが、ただし、隣接するコイル間にはかなりの間隔を有する細長い中空マイクロコイル106'を含む。図14~17の装置100と同様に、装置100'のキャリアは、有利には、薄く可撓性のあるワイヤーから形成された中央軸心線108'を含み得る。上記ヒドロゲルの任意のものから作られた膨張性塞栓形成要素104'は、マイクロコイル106'の隣接するコイル間に存在し、それによってこれらのものを包封するようにキャリア上に形成されている。図19は、膨張していない状態の塞栓形成要素104'を示しているが、図20は、配置後のその膨張した状態の104'を示している。

【0072】

第2の好ましい具体例の別の改変物を図21及び22に示す。このバージョンに従う塞栓装置100''は、好ましくは可撓性のある中空のマイクロコイル106''の形の細長い糸状キャリアを含む。このキャリアは、ワイヤーの芯なしに示されているが、上記のように、ワイヤーの芯が含まれ得るものと理解されたい。このバージョンでは、複数の膨張性塞栓形成要素120がマイクロコイル106''にその全長に沿って所定の間隔で取り付けられる繊維又は糸として形成される。膨張性塞栓形成要素120のそれぞれは、好まし

くは、上記の先行する同時係属特許出願に記載されたタイプの環境に感受性のあるヒドロゲルから作られるが、米国特許第5750585号(Park他, 前出)に記載されたヒドロゲル並びに塞栓装置の第1の好ましい具体例に関連して上に記載したその他のヒドロゲル材料のうち任意のものを使用してもよい。図21は膨張していない状態の塞栓形成要素120を示しており、一方図22は配置後の膨張した状態の塞栓形成要素120を示している。

【0073】

第2の好ましい具体例のさらに別の改変物を図23に示す。このバージョンに従う塞栓装置100'''は、好ましくは可撓性のある中空マイクロコイル106'''の形の細長い糸状キャリアを含む。このキャリアはワイヤー心線を含み得るが、この図には示されていない。このバージョンは、マイクロコイル106'''の外面にその全長のかなりの部分に沿って適用される耐伸長性外層の形である細長い同軸の塞栓形成要素104'''を含む。この耐伸長性外層は、好ましくは、上に記載されたもののような膨張性重合体から形成されているが、例えば、ポリウレタン、ポリエステル、ポリテトラフルオルエチレン(PTFE)、ナイロン、ポリメタクリル酸メチル(PMMA)及びシリコンのような任意の耐伸長性生体適合性重合体から形成されていてもよい。

【0074】

塞栓形成装置：第3の典型具体例及び第1のその製造方法

体腔を閉塞させるための装置300の第3の典型具体例を図32～35に例示し、装置300の第3の具体例を製造するための方法の第1の典型具体例を図24～31に例示する。

【0075】

図32に示すように、塞栓形成装置300は、細長い糸状キャリア302と、上に詳述されるような膨張性の親水性重合体又はヒドロゲルの同軸部材304からなり、該キャリアの全長の少なくとも一部分を包封する塞栓形成要素とを含む。

【0076】

同軸重合体塞栓形成部材304は、図には実質的に円筒形状を有するように示されているが、その部材及び実際にはその内部に包封されるキャリアは、手近の特定の用途に応じて様々なその他の断面形状、例えば、多角形、縦溝形などを有することができることに留意されたい。

【0077】

キャリア302は、上記の装置の第1及び第2の具体例におけるように、可撓性のある生体適合性材料の細長いストランド、例えば、白金ワイヤー又はフレキシブルチューブのいずれかからなる。しかしながら、管状編組のような管状キャリア又は上記の及び図32の典型具体例に例示される可撓性のある中空マイクロコイル302を取り入れた変形例では、同軸重合体部材304は、図35に示すように、キャリアの中空の内腔が実質的に重合体を欠いており、それによって該キャリア中に軸方向溜めを画定するように以下に記載される方法によってキャリア上に形成されている。キャリア302中の溜め306は、液体又は固体のいずれかの形の治療剤が、以下に記載されるように、ある患者の体腔内への装置300の定置によって該患者への供給のために配置され得る溜めを構成する。

【0078】

装置300の第3の典型具体例の製造方法の第1の典型具体例を図24～31に例示している。図24を参照すると、この方法は、ヒドロゲルのような膨張性の親水性重合体の軟化された細長い部材304の準備から始まる。この重合体の柔らかさは、その水和度の関数であるため、この細長い部材304は、このものが所望の柔らかさの状態、即ち、ほぼ完全に調理されたパスタの状態に達するまで水浴中に浸漬させることによって軟化できる。

【0079】

所望の状態にまで水和されたときに、この軟化された細長い重合体部材304は、図2

10

20

30

40

50

5 に例示されるように、該部材が管状ホルダー 308 中に径方向に閉じこめられ且つ軸方向に拘束されるように該ホルダーに挿入される。一つの見込まれる具体例では、これは、部分的に水和された部材 304 をホルダー 308 に挿入し、次いで該部材が該ホルダー中でその中で所望の支持及び保持状態に膨張するまで双方を水浴中に浸漬させることによって達成される。

【0080】

図 26 及び 27 に例示されるように、軟化された重合体部材 304 をホルダー 308 内に保持させた後に、次いで該部材を該重合体部材が細長く可撓性のある糸状キャリアー 302 の全長の少なくとも一部分を同軸方向に包封するように該キャリアー 302 で同軸方向に串刺しにする。キャリアー 302 がワイヤーのような細長いストランドを含む一つの見込まれる具体例では、この手順は、単にこのワイヤーの一方の末端部を軟化された部材 304 に同軸方向に押し入れることによって達成され（ただし、このワイヤーは十分に直線であり且つ硬いものとする）、或いは、そうでないならば、このときにワイヤーの第 1 末端部を針の穴（例示しない）に取り付け、次いで該針を該軟化部材にキャリアーが該針によって該部材に同軸方向に引っ張り出されるように押し入れることによって達成される。

【0081】

キャリアーが図に例示された螺旋状マイクロコイル 302 のようなフレキシブルチューブを含む方法の別の見込まれる具体例では、硬く細長い支持心棒 316 を、図 26 に示されるように、まずキャリアーの内腔内に同軸方向に挿入してこれをまっすぐにし且つ硬くする。次いで、軟質重合体部材 304 を、図 27 に示されるように、該重合体部材が該キャリアーの全長の少なくとも一部分を同軸方向に包封するように心棒上に支持されたキャリアーで同軸方向に串刺しにする。

【0082】

この串刺し工程の後に、串刺しにされた重合体部材 304 及びキャリアー 302 を管状ホルダー 308 から抜き出して部分的に完成した塞栓形成装置 300 を画定させる。図 28 に例示される典型具体例では、この抜き出しは、ノズル 310 を管状ホルダー 308 の一方の末端部に対して位置させ、そして串刺しにされた部材 304 を該ホルダーの他方の末端部からノズルを介して適用される水圧でもって押し出すことによって達成される。

【0083】

装置 300 をホルダー 308 から取り出した後に、図 35 に示すように、内腔心棒 316 を装置から取り出してキャリアー 302 内に軸方向溜め 306 を画定させることができ、或いは、別法として、心棒をキャリアー内に放置して装置に適用されるその後の工程中に該装置を支持させることができる。図 29 に示すように、これらの串刺し後工程の初めに、装置 300 の同軸重合体部材 304 を、例えば該装置を吸湿性媒体、例えばアルコール浴中に浸漬させることによって脱水させてこれから水を除去し、それによって該同軸重合体部材を図 29 の点線の輪郭 314 によって示されるその元の柔らかい膨張した寸法から、例示されるようにカテーテルの内腔に通すのにより好適な薄く乾燥した部材に径方向に収縮させることを含む。

【0084】

脱水工程の後に、上記のように、装置 300 の重合体部材 304 を洗浄し、次いで、図 30 に例示されるように、該装置を、例えば選択された強度の酸性浴 318 中に選択された時間にわたって浸漬させることによって処理して水性環境、例えば血液又は血漿の物理的パラメーターのレベル、例えばその温度又は pH レベルに応じた該環境中での該重合体の水和速度、従って該同軸重合体部材 304 の膨張速度を設定する。装置 300 の水和速度を設定した後、このものを、好ましくは水及びアルコールの溶液中で洗浄していかなる処理不純物も除去し、次いで、図 31 に例示されるように、加熱することによって、例えばオーブン 320 内で加熱乾燥させることによって乾燥させる。次いで、乾燥した完成塞栓形成装置 300 を保管及び輸送用の滅菌容器に詰めることができる。

【0085】

塞栓形成装置：第 4 の典型具体例及び第 2 のその製造方法

10

20

30

40

50

体腔を閉塞させるための塞栓形成装置 400 の第 4 の典型具体例を図 39 ~ 42 に例示し、装置 400 の第 4 の具体例を製造するための方法の第 2 の典型具体例を図 36 ~ 38 に例示する。

【0086】

図 39 及び 41 にそれぞれ例示されるように、塞栓形成装置 400 の第 4 の典型具体例の 2 つの見込まれる変形例は、上記の第 3 の典型具体例 300 の場合のように、双方とも細長い系状キャリアー 402 及び該キャリアーの全長の少なくとも一部分を包封する膨張性の親水性重合体又はヒドロゲルの同軸部材 404 を含む。さらに、両変形例では、キャリアー 402 は、上記の第 3 の具体例と同様に、可撓性のある生体適合性材料の細長いストランド、例えば白金ワイヤー又はフレキシブルチューブのいずれかを含む。

10

【0087】

しかしながら、上記の装置 300 の第 3 の具体例とは異なり、上に記載され且つ図 39 の典型具体例に例示された可撓性のある中空マイクロコイル 402 のような管状キャリアーを取り入れた第 1 の変形例では、同軸重合体部材 404 は、図 40A 及び 40B の拡大断面図に例示されるように、以下に記載される方法によって該キャリアーの内腔が重合体によって実質的に占められ、それによって軸方向溜めが該キャリアー中に作られないような態様でキャリアー上に形成される。

【0088】

別法として、管状キャリアー、即ち、可撓性のある中空マイクロコイル 402 も取り入れた図 41 に例示される装置 400 の第 2 の変形例では、同軸重合体部材 404 は、図 42A 及び 42B に例示されるように、該キャリアーの中空の内腔が重合体を実質的に欠いており、それによってキャリアー中に軸方向溜め 406 を上記の及び図 35 に例示された第 3 の具体例 300 で生じさせたのと同様の態様で画定させるように、以下に記載される方法の変形例でキャリアー上に形成できる。

20

【0089】

装置 400 の第 4 の典型具体例を製造するための方法の第 2 の典型具体例を図 36 ~ 38 に例示する。図 36 を参照すれば、この方法は、中に細長い空洞 410 を有する型 408 を準備することから始める。また、型 408 は、以下に記載される成形操作中に空洞 410 から空気を抜くためのベント 412 も含み得る。

【0090】

上記のように管状で螺旋状に巻き付けられたキャリアーから構成されていてよい細長い系状キャリアー 402 は、型 408 の空洞 410 内で同軸方向に配置されている。きつく巻き付けられた螺旋状キャリアー 402 を使用方法の一つの見込まれる具体例では、このキャリアーは、図 37 の拡大断面図に示されるように、該キャリアーが型 408 内に配置されると同時に該キャリアーのコイル 414 が互いに一定の間隔をもって保持されるようにその軸線に沿って伸縮自在に引き延ばされている。別の見込まれる変形例では、螺旋状キャリアー 402 のコイル 414 は、これらのものが永続的に間隔をあけて、即ち該キャリアーを型 408 内で引き延ばすことなく配置されるように形成されている。該方法のさらに別の見込まれる変形例では、支持心棒 416 は、螺旋状キャリアー 402 (このものは殆ど間隔なく又は間隔をあけて配置された螺旋状コイル 414 のいずれかを有し得る) の内腔に第 1 の方法に関して上記されたのと同様の態様で挿入され、その後該キャリアーが型 408 の空洞 410 に配置される。

30

40

【0091】

キャリアー 402 が型 408 の空洞 410 内に配置されるときに、第 1 の方法の典型具体例に関して上記されたのとほぼ同一の粘度まで水和によって軟化された膨張性の親水性重合体 418 のある量を、該重合体はその空洞によってキャリアー 402 の全長の少なくとも一部分を同軸方向に包封する部材 404 に成形されるように、また該キャリアーが心棒 416 で占められない内腔を含む変形例では、図 38 の拡大断面図に例示されるように該重合体は該キャリアーの内腔にも流れ且つ実質的にそれを占めるように、図 36 に例示されるように加圧下で型に移す。

50

【0092】

重合体部材をキャリアー402上で成形させた後に、この部分的に完成した塞栓形成装置400を型408から離型させる。成形された装置400の外観は図39及び41に例示されるものと類似するが、ただし、成形重合体部材404は、なお柔らかく且つ水和によって膨張する。従って、螺旋状キャリアーを伸縮自在に伸ばされた状態で型408内に保持した方法の変形例では、この型からの離型は、図40Aの拡大断面図に示されるように、該キャリアーの隣接するコイル414をスプリングバックさせてまだ柔らかい重合体部材404中で互いに接触させる。螺旋状キャリアー402を永続的に膨張した状態で型408内に保持した方法の具体例では、該キャリアーの隣接するコイル414は、図40Bの拡大断面図に示されるように、伸縮自在にスプリングバックしないが、該装置が型から離型された後に重合体部材404内に間隔をあけて保持される。しかしながら、いずれの場合にも、該方法のこれらの変形例の両方において、キャリアー402の内腔は、軸方向溜めが該キャリアー中に全く形成されないように部材404の重合体418によって完全に占められていることが分かる。

10

【0093】

しかしながら、図41に例示されたもののような成形前に管状キャリアー402の内腔に挿入される支持心棒416を取り入れた方法の変形例では、該心棒の成形装置400からの除去（これは該装置の成形後であって包装前の任意の工程で達成できる）は、図42A（ここでは、きつく巻き付けられた状態に戻った螺旋状キャリアーのコイル414が示されている）及び図42B（ここでは、永続的に間隔をあけた状態のキャリアーのコイルが示されている）に例示されるように、上記の第1の方法の典型具体例によって形成された装置と類似するもののキャリアー中に画定される内腔溜め406を生じさせる。

20

【0094】

塞栓形成装置400の第4の典型具体例に適用される成形後工程は、同軸部材404の脱水、その水和速度の調整並びに該装置の洗浄、乾燥及び滅菌包装を含めて、上記の第1の方法の典型具体例で装置300の第3の典型具体例に適用されたものと実質的に同一である。

【0095】

先の記載から、第1及び第2の方法の具体例の両方において、内腔支持心棒316又は416は、串刺しにされた又は成形された同軸部材304又は404がホルダー308又は型408から抜き出され又は離型された後であって乾燥され且つ完成した装置300又は400が包装される前の該方法の任意の工程でキャリアー302又は402から取り出され得ることが分かる。心棒を除去すると、上記のように、治療剤、例えば、薬剤、血液細胞などを該装置の移植によって患者に供給するための容器として使用できるキャリアー中の軸方向溜め306又は406を創出させることができる。

30

【0096】

液体又は固体のいずれかの形の様々な治療剤が装置300、400の軸方向の空洞306、406を介して効果的に供給でき、またこの治療剤には、薬物、成長因子、蛋白質、凝固剤、硬化剤、抗生物質及び抗ウイルス剤のような抗感染薬、化学療法剤、拒絶反応抑制剤、鎮痛剤及び鎮痛剤混合物、抗炎症剤、ステロイドのようなホルモン、及び成長因子のような薬剤並びにその他の天然由来又は遺伝学的に操作された蛋白質、多糖類、糖蛋白質又はリポ蛋白質が含まれる。しかして、治療剤を患者に供給するための典型的な方法は、上記の第3又は第4の典型具体例に従って塞栓装置300又は400を準備し、該装置のキャリアー302又は402の軸方向溜め306又は406中に治療剤を配置し、該装置を以下に記載される方法の一つに従って患者の体腔内に移植することを含む。

40

【0097】

さらに、装置300及び400の第3及び第4の典型具体例の両方において、親水性重合体の特性は、同軸塞栓形成部材304、404、従って装置自体の重合体の可撓性、寸法及び潤滑性が全て該重合体の水和度と共に増大するようなものであることが分かるであろう。さらに、本発明の一つの典型具体例に従って、水性環境の物理的パラメーター、例

50

えばそのpH又は温度に応じた該重合体の水和速度は、装置の製造と同時に設定できる。

【0098】

従って、カテーテルによって体腔内に挿入するための完全に脱水された装置300又は400を製造するための方法の一典型具体例では、以下に記載されるように、この乾燥した装置を、まず約5の比較的低いpHレベルを有する水性媒体、例えば生理食塩水中に、該媒体中の同軸重合体部材の水和速度がそれ相応に緩やかになるように浸漬させる。これは、装置300又は400の可撓性及び潤滑性の両方を、該装置をカテーテルの内腔に容易に挿入でき且つ標的体腔に押し込むことができるように、ただし該装置をカテーテルに挿入できない又はそれを通して容易に移動できないほど膨張させない程度に緩やかな速度で増大させ、それによって開業医に該装置を患者に移植するのに十分な時間、例えば、約5～15分の間を与えることができる。しかしながら、いったん装置が体腔内に定置されるならば、その水和速度は、該装置の同軸部材がその時に急速に膨張して該体腔を閉塞させるように、周囲の水性環境、例えば血液又は血漿（これらのものは約7.0～7.5の間のpHレベルを有する）の増大した生理学的pHレベルに应答して実質的に増加する。

【0099】

さらに、上記のように、同軸部材304又は404の重合体の処方、所定期間後に体腔内で、例えば加水分解又は酵素反応によって分解又は崩壊して身体によって容易且つ安全に吸収され及び/又は老廃物として身体から除去され得るより単純な分子成分になる重合体を取り入れるように変更できる。しかして、ヒドロゲルを含む同軸塞栓形成部材を取り入れた装置の別の見込まれる具体例では、該部材は、このものが患者の身体内で生分解及び/又は生体吸収できるように作られ得る。

【0100】

図43は、例えば、米国特許第5690666号(A. Bernstein他)に教示されるような、本発明に従う塞栓形成装置の可撓性又は逆に言えば剛性を決定するための産業界に周知の迅速且つ簡便な方法を例示している。図43に示すように、典型的な装置420は、装置の部分424が第1水平表面422の下に任意の一定の高さ428まで垂直に配置された第2水平表面426の上に張り出し、しかもこの張り出し部分の非支持末端部430が該第2表面にまさに接触するように該第1表面上で支持されている。

【0101】

この配置では、装置420の張り出し部分424は、図44の部分拡大断面詳細図に示されるように、この張り出し部分の重量のため湾曲した形状を呈し、しかも該張り出し部分の非支持末端部430と支持末端部434の間の水平距離432は、該装置の可撓性又は逆に言えば剛性の尺度を与えるものと理解できる。従って、装置が硬ければ硬いほど、2つの末端部430及び434の間の水平距離432は長く、装置が柔らかければ柔らかいほど該距離は短い。

【0102】

先の方法に従い且つ約0.75インチ(19.1mm)の一定の高さ428に対して測定すると、本発明に従う典型的な塞栓形成装置は、例示として、ヒドロゲルが乾燥(即ち、最小の可撓性)状態にあるときには約2.25インチ(57.2mm)以上、ヒドロゲルが中程度に水和された(即ち、それよりもさらに可撓性)状態にあるときには約1.5インチ(38.2mm)～2.25インチ(57.2mm)の間及びヒドロゲルが完全に水和(即ち、最大の可撓性)状態にあるときには約1.5インチ(38.2mm)未満(これらに限定されない)の2つの末端部430及び434の間の水平距離432によって示されるような剛性又は可撓性を有し得る。

【0103】

血管部位を閉鎖させるための方法

塞栓形成装置10(第1の好ましい具体例)又は塞栓形成装置100(第2の好ましい具体例)のいずれかを使用して血管部位を閉鎖させる一方法を図4～7に例示する。この方法を第1の好ましい具体例の塞栓装置10に関して記載するが、この方法は、第2の好ましい具体例の装置100にも同様に適用できることが分かるであろう。

【 0 1 0 4 】

まず、図 4 に示すように、マイクロカテーテルを血管内に周知の方法でその遠位末端部が標的血管部位（ここでは、動脈瘤 4 2）内に位置するまで通す。簡単に記載すれば、この通し操作は、図 4 に示されるように、まず、カテーテルガイドワイヤー（示されない）を所望のマイクロカテーテルの経路に沿って導入し、次いでマイクロカテーテル 4 0 を該マイクロカテーテル 4 0 が動脈瘤のドームの遠位面の近傍に位置するまで該カテーテルガイドワイヤーにより送り込むことによって典型的に実行される。次いでカテーテルガイドワイヤーを取り除く。次いで、図 5 及び 6 に示されるように、上記のような配置器具 3 0 の遠位末端部に取り付けられた塞栓形成装置 1 0 をマイクロカテーテルに軸方向に通し、該配置器具 3 0 を使用して装置 1 0 を該装置 1 0 がマイクロカテーテル 4 0 の遠位末端部から出現し且つ動脈瘤 4 2（図 6）内に完全に配置されるまでマイクロカテーテルに押し込み、その遠位面から動脈瘤に詰め込む。この配置手順は、上記のように、塞栓形成装置 1 0 の放射線不透過性成分のため容易に達成される該装置 1 0 の視覚化によって促進される。

10

【 0 1 0 5 】

第 1 の好ましい具体例では、圧縮された形状の塞栓形成体又はマイクロペレット 1 2 は、マイクロカテーテル 4 0 の内径よりも小さい最大の外径を有しているため、該塞栓形成装置 1 0 は、マイクロカテーテル 4 0 を通過できる。マイクロペレット 1 2 は、好ましくは、上記のように圧縮及び「設定」され、その後、該装置 1 0 は、マイクロカテーテル 4 0 に挿入される。装置 1 0 をマイクロカテーテル 4 0 に挿入するときに、ポリエチレングリコールのような生体適合性で実質的に水性でない流体を該マイクロカテーテル 4 0 に注入して水和による装置 1 0 の早期の膨張を防止し且つマイクロカテーテル 4 0 の内部との摩擦を低減させてもよい。

20

【 0 1 0 6 】

図 6 に示すように、塞栓形成装置 1 0 がマイクロカテーテル 4 0 から血管部位 4 2 の内部に露出するときに、塞栓形成体又はマイクロペレット 1 2 の細孔及び結合要素 2 2 の細孔は、血管部位 4 2 の内部の血液から水性流体を吸収し始めてそれらの「設定」が解除され、これらの要素は、それらの膨張した形状を呈し始める。この膨張は、生理食塩溶液をマイクロカテーテル 4 0 に注入することによって増進且つ促進できる。結合要素 2 4 の膨張は、上記のように、塞栓形成装置 1 0 を配置器具 3 0 から分離させるのを可能にさせ、次いでこの配置器具を取り除くことができる。また、キャリア 1 4 の弾性記憶は、いったんこのキャリアがマイクロカテーテルの拘束から放たれてしまえばその元のループ形状を回復させる。従って、キャリアが血管部位（動脈瘤）4 2 に放たれるとほぼ同時に、塞栓形成装置は、動脈瘤 4 2 の容積のかなりの部分を占有し始める。

30

【 0 1 0 7 】

マイクロペレット 1 2 が親水性材料からなる場合には、これらのものは、次いで該材料の親水性水和のため並びにそれらの細孔が血液で満たされることによりその場で膨張し続ける。塞栓形成体 1 2 が非親水性材料からなる場合には、それらの膨張は、後者の機構のみによる。いずれの場合でも、その結果は、図 7 に示すように、動脈瘤 4 2 の内部が膨張した塞栓形成体又はマイクロペレット 1 2 で実質的に完全に満たされ、それによって、動脈瘤 4 2 の内部を実質的に満たす実質的に共形的な塞栓形成移植体 4 4 が形成される。キャリア 1 4 上に取り外せないように保持され且つその上の所定位置に固定されているマイクロペレット 1 2 は、それらの膨張の間中キャリア上にとどまる。従って、マイクロペレットがキャリアから分離し且つ血管部位から移動する見込みは、最小限に抑えられる。

40

【 0 1 0 8 】

第 2 の好ましい具体例では、塞栓形成装置 1 0 4 は、その初期の形状について圧縮されていない。どちらかといえば、このものは、最初のうちは、その外径が典型的なマイクロカテーテルに通る程度に小さい形状を有する。いったん標的血管部位内に配置されたならば、塞栓形成要素 1 0 4 は水和によって膨張するだけである。

50

【 0 1 0 9 】

上記の手順の段階を実行する前に、慣用の手段によって動脈瘤 4 2 を視覚化するのに先立ち、その容積の測定値（又は少なくとも近似値）を得ることが有利であるかもしれない。しかして、測定又は推定される容積を満たすように膨張するであろう適切な寸法の装置 1 0 が選択できる。

【 0 1 1 0 】

塞栓形成装置 1 0 を使用して標的血管部位を閉鎖させる好ましい方法は、図 4 ~ 7（上で議論した）に従って、図 1 0 ~ 1 2 を参照すれば理解されるであろう。この方法のこの好ましい具体例では、マイクロカテーテル 4 0 を血管内にその遠位末端部が標的血管部位に導入されるまで通し（図 4）、その後、図 1 0 に示すように、血管閉塞性装置 5 0 をマイクロカテーテル 4 0 から標的血管部位（例えば、動脈瘤）に該血管閉塞性装置 5 0 が該標的血管部位 4 2 の内部容積の一部分を満たす三次元形状を呈するように通す段階が続く。配置された血管塞栓性装置 5 0 は、動脈瘤内に塞栓形成装置 1 0 の膨張性塞栓形成体又はマイクロペレット 1 2 の保持力の改善のためのマトリックスを与える「ケージ」を形成させる。次いで、上記のように、また図 1 1 に示されるように、塞栓形成装置 1 0 をマイクロカテーテル 4 0 に通して血管塞栓性装置 5 0 によって残された空洞内の動脈瘤 4 2 に入れる。最後に、上記のように、また図 1 2 に示されるように、塞栓形成体又はマイクロペレット 1 2 を膨張させ、それによって、動脈瘤 4 2 の内部容積のかなりの部分を満たす実質的に共形的な塞栓形成移植体 4 4' が形成される。具体的には、その内部容積の少なくとも約 3 0 %、好ましくは約 4 0 % が満たされ、また、ある状況では、その内部容積の約 8 0 % ~ 9 0 % 程度が満たされ得ると思われる。

【 0 1 1 1 】

好ましくは、血管塞栓性装置 5 0 は、最初のうちはマイクロカテーテルを介して供給するために細長く可撓性のある糸状要素の形であり、しかも標的血管部位に設置されると三次元形状を呈する（弾性又は形状記憶のいずれかによって）タイプのものである。このような装置は、例えば、米国特許第 5 1 2 2 1 3 6 号（G u g l i e l m i 他）、同第 5 7 6 6 2 1 9 号（H o r t o n）、同第 5 6 9 0 6 7 1 号（M c G u r k 他）及び同 5 9 1 1 7 3 1 号（P h a m 他）に記載されている。所望ならばこれらの開示を参照されたい。また、斯界に周知のさらに別のタイプの血管塞栓性装置もこの方法で申し分なく機能する。例えば、米国特許第 5 9 8 0 5 5 4 号（L e n k e r 他）に示されるようなステント様装置を使用してもよい。別法として、血管塞栓性装置 5 0 は、動脈瘤の開口部又は「頸部」の近傍の空間に入れることのみを意図され又はそのためだけに設置され得る。いずれにせよ、この方法における血管塞栓性装置 5 0 の目的は、塞栓形成装置 1 0 を標的血管部位内の所定位置に保持するのを促進させる構造組織を提供することである。

【 0 1 1 2 】

本発明の方法の別の具体例は、図 1 3 を参照すれば理解されるであろう。この別の具体例では、この方法は、血管内装置 6 0 を標的血管部位 4 2 に隣接する血管 6 2 内のある位置に配置する予備段階を包含する。マイクロカテーテル 4 0' を血管内にその遠位末端部が血管内装置 6 0 を介して標的部位 4 2 に通るように通す。塞栓形成装置 1 0 をマイクロカテーテル 4 0' にこのものが該マイクロカテーテル 4 0' の遠位末端部から標的血管部位 4 2 に出てくるように通し、次いで、上記のように、塞栓形成要素 1 2 をその場で膨張させて標的血管部位 4 2 の容積を実質的に満たす（図 7 及び 1 2 に示すように）。

【 0 1 1 3 】

血管内装置を標的血管部位に隣接する血管内のある位置に配置する段階は、このような装置にとって必須の任意の補段階を包含するであろうことを理解されたい。例えば、この血管内装置 6 0 が米国特許第 5 9 8 0 5 1 4 号（K u p i e c k i 他、所望ならばその開示を参照されたい）に開示されたタイプのものである場合には、この配置段階は、（i）マイクロカテーテルを血管内にその遠位末端部が標的血管部位の近傍に位置するように通し、（ii）該マイクロカテーテルに血管内装置をこのものが該マイクロカテーテルの遠位末端部から出てくるように通し、そして（iii）該血管内装置が該標的血管部位に隣接し

て三次元形状を呈するのを可能にさせる補段階を包含しよう。この場合には、血管内装置を配置するために使用されるマイクロカテーテルを除去し、次いで別のマイクロカテーテルを使用して塞栓形成装置を設置できるか又は血管内配置用のマイクロカテーテルを塞栓形成装置の導入のために元の位置に戻すことができるかのいずれかである。

【0114】

この別法では、血管内装置は、標的血管部位と血管の間の接合部（例えば、動脈瘤の頸部）を少なくとも部分的に閉鎖させる閉塞物を与える。従って、この血管内装置は、塞栓形成装置を標的血管部位内のその適切な位置で保持するのを助成する。

【0115】

該装置の第2の好ましい具体例を使用する方法が上記方法に実質的に類似することは明らかであろう。

【0116】

本発明に従う塞栓装置は、動脈瘤を閉鎖させる用途のために記載されてきたが、その他の用途を容易に思いつくであろう。例えば、このものは、動静脈奇形及び動静脈フィスチルのような様々な血管異常を処置するために使用できる。また、ある種の腫瘍も本発明を使用して血管空隙又は軟組織空隙を閉鎖させることによって処置できる。また、この装置は、不妊手術の目的のために卵管を閉塞させるために、また卵円孔開存症、動脈管開存症、左心耳及び心房中隔欠損症のような心臓欠陥の塞栓修復のためにも使用できる。このような状況では、塞栓装置は、患者の治療上の利益のために体液の空洞、管腔、脈管、空隙又は欠陥への流れ又はそれを介した流れを実質的に閉鎖させるように機能する。

【0117】

本発明の好ましい具体例を上に記載してきたが、当業者であれば、多数の変形例及び改変例を思いつくことができるだろう。例えば、塞栓形成体又は要素の初期形状及び数並びにキャリアーの長さを変更できる。さらに、塞栓形成装置を配置用ワイヤーに取り外せるように装着するためのその他の構造を見いだすことができる。一つのこのような択一的な装着構造は、加熱されたときに血液との接触によって又は低レベルの電流によって緩む転位重合体接合部であることができる。これら及びその他の変形例及び改変例は、特許請求の範囲に記載されるような本発明の精神及び範囲内にあると思われる。

【図面の簡単な説明】

【0118】

【図1】本発明の第1の好ましい具体例に従う脈管塞栓形成装置の立面図である。

【図2】図1の線2-2を切断した断面図である。

【図3】図2の線3-3を切断した断面図である。

【図4】本発明の塞栓形成方法の一具体例に従って脈管部位を閉鎖させる方法の段階を示す概略図である。

【図5】本発明の塞栓形成方法の一具体例に従って脈管部位を閉鎖させる方法の段階を示す概略図である。

【図6】本発明の塞栓形成方法の一具体例に従って脈管部位を閉鎖させる方法の段階を示す概略図である。

【図7】本発明の塞栓形成方法の一具体例に従って脈管部位を閉鎖させる方法の段階を示す概略図である。

【図8】本発明の塞栓形成装置が配置器具の遠位末端部に装着される機構の透視図である。

【図9】配置器具から分離された後の本発明の塞栓形成装置を示す透視図である。

【図10】図4～7に例示されるものに加えて、本発明の塞栓形成方法の好ましい具体例に従って脈管部位を閉鎖させる方法を継続する段階を示す概略図である。

【図11】本発明の塞栓形成方法の好ましい具体例に従って脈管部位を閉鎖させる方法を継続する段階を示す概略図である。

【図12】本発明の塞栓形成方法の好ましい具体例に従って脈管部位を閉鎖させる方法を継続する段階を示す概略図である。

【図 1 3】本発明の塞栓形成方法の別の具体例に従って脈管部位を閉鎖させる方法の段階を示す概略図である。

【図 1 4】通常の又は膨張していない状態の装置を示す本発明の第 2 の好ましい具体例に従う塞栓性装置の部分断面正面図である。

【図 1 5】図 1 4 の線 1 5 - 1 5 を切断した断面図である。

【図 1 6】図 1 4 に示される装置の一部分の横断面図である。

【図 1 7】脈管部位に配置された後の膨張した状態の図 1 4 の装置を示す横断面図である。

【図 1 8】脈管部位に配置された後の膨張した状態の図 1 4 の装置を示す横断面図である。

【図 1 9】通常の又は膨張していない状態の装置を示す本発明の第 2 の好ましい具体例に従う塞栓性装置の第 1 の改変型の部分横断面図である。

【図 2 0】脈管部位内に置かれた後の膨張した状態の図 1 9 の装置を示す部分横断面図である。

【図 2 1】通常の又は膨張していない状態の装置を示す本発明の第 2 の好ましい具体例に従う塞栓性装置の第 2 の改変型の部分横断面図である。

【図 2 2】脈管部位に配置された後の膨張した状態の図 2 1 の装置を示す部分横断面図である。

【図 2 3】本発明の第 2 の好ましい具体例に従う塞栓性装置の第 3 の改変型の横断面図である。

【図 2 4】本発明に従う塞栓形成装置の第 3 の典型具体例を製造するための第 1 の典型方法に従う膨張した軟質親水性重合体塞栓形成要素の断面正面図である。

【図 2 5】管状ホルダーに挿入された図 2 4 の塞栓形成要素の断面正面図である。

【図 2 6】内腔心棒によって内部で支持された螺旋状キャリアによって同軸方向に串刺しにされつつある図 2 5 の塞栓形成要素の断面正面図である。

【図 2 7】螺旋状キャリア及び内腔心棒によって完全に串刺しにされた後の図 2 6 の塞栓形成要素の断面正面図である。

【図 2 8】本発明の塞栓形成装置の第 3 の典型具体例に従う未完成の塞栓形成装置を画定するために管状ホルダーから押し出されつつある図 2 7 の串刺しにされた塞栓形成要素の断面正面図である。

【図 2 9】塞栓形成要素を収縮させるために乾燥浴中で脱水されつつある図 2 8 の塞栓形成装置の断面正面図である。

【図 3 0】水性環境の物理的パラメーターのレベルに応じて塞栓形成要素の水和速度を調整するために酸浴中に浸漬された図 2 9 の塞栓形成装置の断面正面図である。

【図 3 1】塞栓形成要素を乾燥させるためにオープン中で加熱乾燥されつつある図 3 0 の塞栓形成装置の断面正面図である。

【図 3 2】塞栓形成装置の第 3 の典型具体例に従う、図 2 6 の内腔心棒が所定位置に残った状態の完成塞栓形成装置の正面図である。

【図 3 3】図 3 2 の塞栓形成装置の断面正面図である。

【図 3 4】図 3 3 の線 3 4 - 3 4 を切断した断面によって明らかにされるような図 3 3 の塞栓形成装置の部分拡大断面図である。

【図 3 5】塞栓形成装置から心棒を除去することによって該装置中に画定された軸方向溜めを示す部分拡大断面図である。

【図 3 6】本発明に従う塞栓形成装置の製造方法の第 2 の典型具体例に従って成形されつつある本発明に従う塞栓形成装置の第 4 の典型具体例の断面正面図である。

【図 3 7】図 3 6 の塞栓形成装置のキャリアを示す線 3 7 - 3 7 を切断した断面図によって明らかにされるような図 3 6 の初期の塞栓形成装置の部分拡大断面図である。

【図 3 8】重合体中に包封されたキャリアを示す図 3 7 と同様の部分拡大断面図である。

【図 3 9】塞栓形成装置の第 4 の典型具体例の一つの変形例の正面図である。

10

20

30

40

50

【図４０Ａ】螺旋状に巻き付けられたキャリアのコイルが互いに隙間なく配置された塞栓形成装置の一つの見込まれる変形例を示す図３９の線４０－４０を切断した断面によって明らかにされるような図３９の塞栓形成装置の部分拡大断面図である。

【図４０Ｂ】キャリアのコイルが互いに間隔をあけて配置された別の変形例を示す部分拡大断面図である。

【図４１】塞栓形成装置のキャリア内の内腔心棒を示す塞栓装置の第４の典型具体例の別の変形例の正面図である。

【図４２Ａ】螺旋状に巻き付けられたキャリアのコイルが互いに隙間なく配置され、しかも内腔心棒が取り除かれてキャリア内に軸上溜めが画定された塞栓形成装置の一つの見込まれる変形例を示す図４１の線４２－４２を切断した断面によって明らかにされるような図４１の塞栓形成装置の部分拡大断面図である。

10

【図４２Ｂ】キャリアのコイルが互いに間隔をあけて配置された別の変形例を示す部分拡大断面図である。

【図４３】塞栓形成装置の可撓性を測定するための方法及び装置の概略正面図である。

【図４４】図４３中の丸で囲まれた細部４４によって明らかにされるような図４３で測定されている塞栓形成装置の部分拡大断面図である。

【符号の説明】

【０１１９】

１０ 塞栓形成装置

１２ マイクロペレット

20

１４ キャリヤー

２０ 遠位保持部材

２４ ヒドロゲル結合要素

３０ 配置器具

３２ 外側部分

３４ ワイヤー心線

３６ 遠位部分

４０ マイクロカテーテル

４２ 動脈瘤

５０ 血管塞栓性装置

30

６０ 血管内装置

１００ 塞栓形成装置

１０４ 糸状キャリア

１０４ 膨張性塞栓形成要素

１０６ 中空マイクロコイル

１０８ 糸状心線

１０１' 塞栓装置

１０６' 中空マイクロコイル

１０８' 中央軸心線

１００" 塞栓装置

40

３００ 塞栓形成装置

３０２ 糸状キャリア

３０４ 同軸重合体部材

３０６ 軸方向溜め

３０８ 管状ホルダー

３１６ 支持心棒

３２０ オープン

４００ 塞栓形成装置

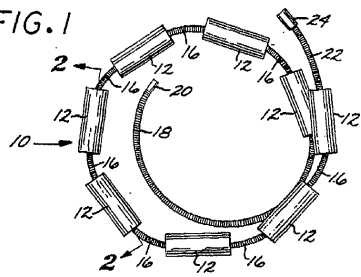
４０２ 糸状キャリア

４０４ 同軸部材

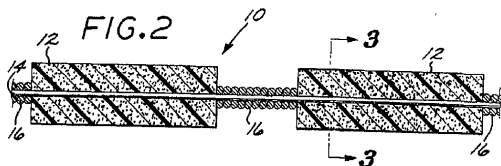
50

- 4 0 8 型
- 4 1 0 空洞
- 4 2 2 第 1 水平表面
- 4 2 4 張り出し部分
- 4 2 6 第 2 水平表面
- 4 2 8 高さ
- 4 3 0 非支持末端部
- 4 3 2 水平距離
- 4 3 4 支持末端部

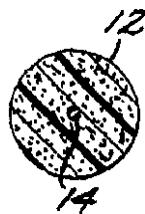
【図 1】
FIG.1



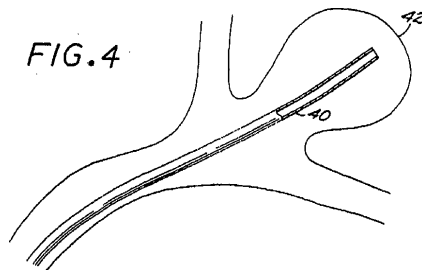
【図 2】
FIG.2



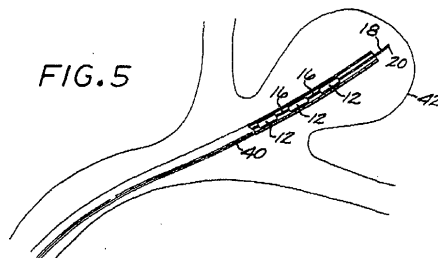
【図 3】
FIG.3



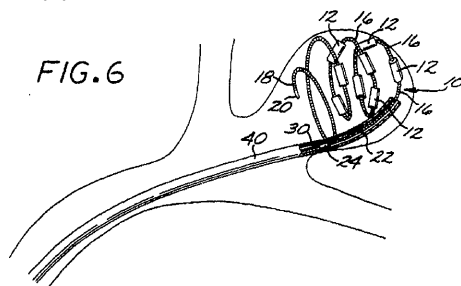
【図 4】
FIG.4



【図 5】
FIG.5



【図 6】
FIG.6



【図 7】

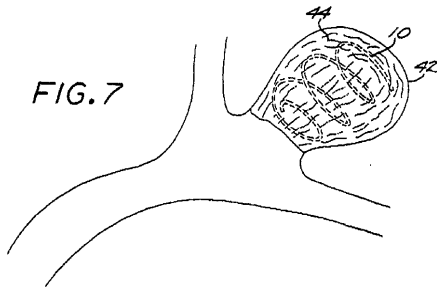


FIG. 7

【図 8】

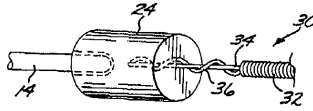


FIG. 8

【図 9】

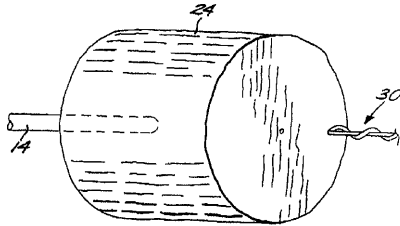


FIG. 9

【図 10】

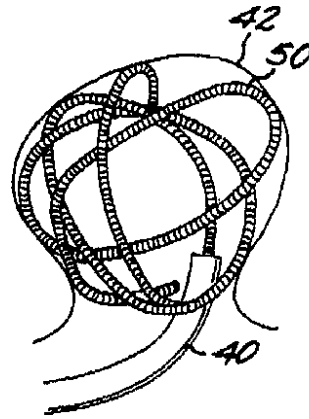


FIG. 10

【図 11】

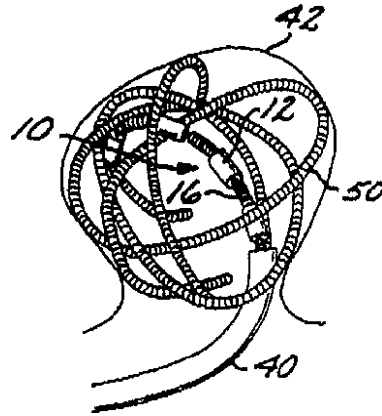


FIG. 11

【図 12】

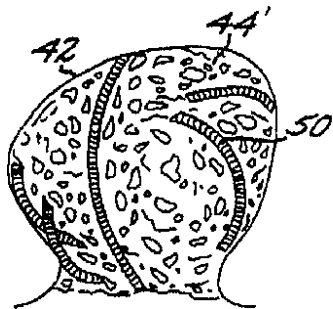


FIG. 12

【図 13】

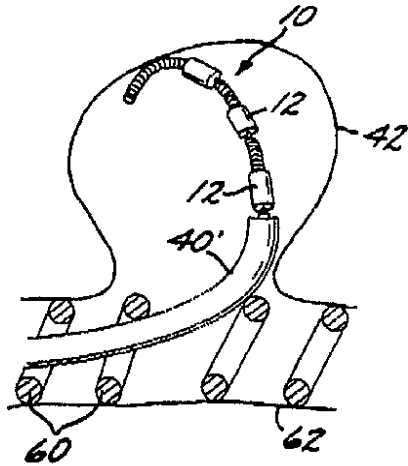


FIG. 13

【図 14】

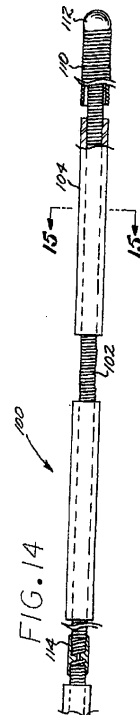


FIG. 14

【図 15】

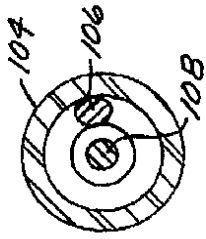


FIG. 15

【図 16】

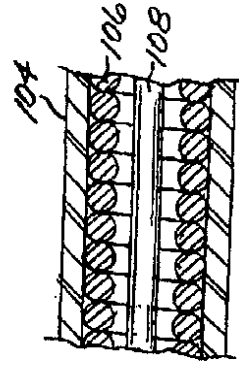


FIG. 16

【図 17】

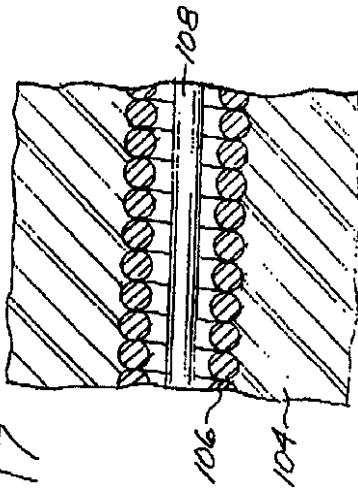


FIG. 17

【図 18】

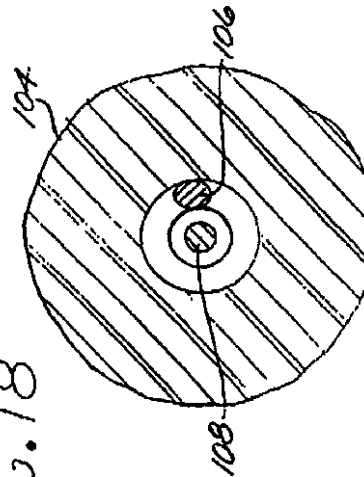


FIG. 18

【図 19】

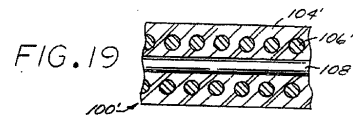
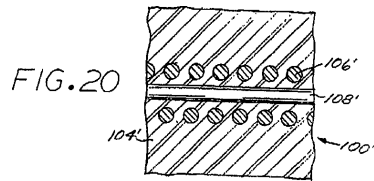
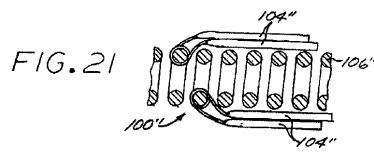


FIG. 19

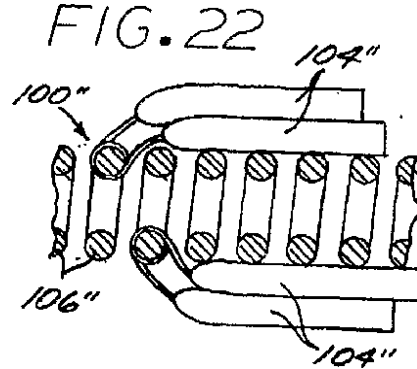
【図20】



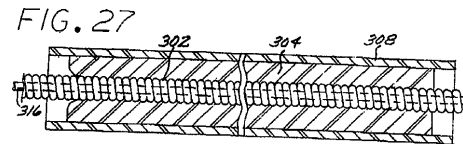
【図21】



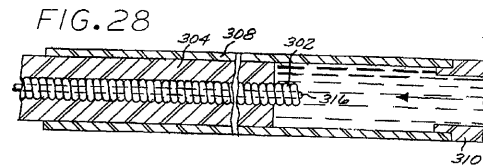
【図22】



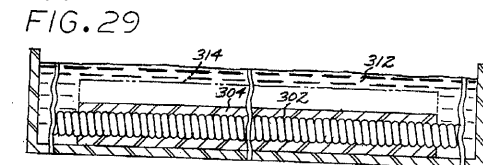
【図27】



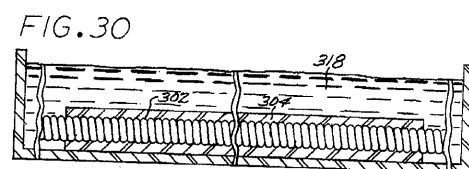
【図28】



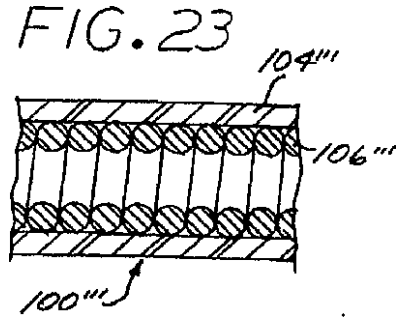
【図29】



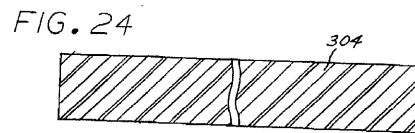
【図30】



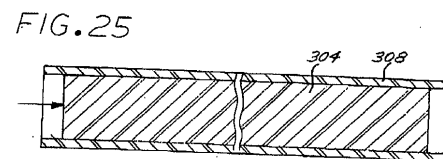
【図23】



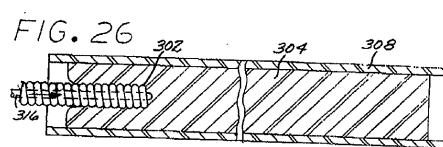
【図24】



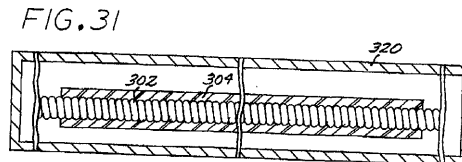
【図25】



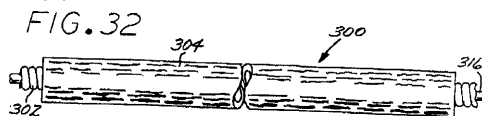
【図26】



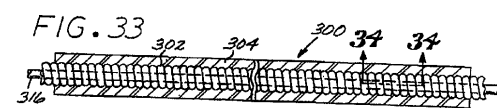
【図31】



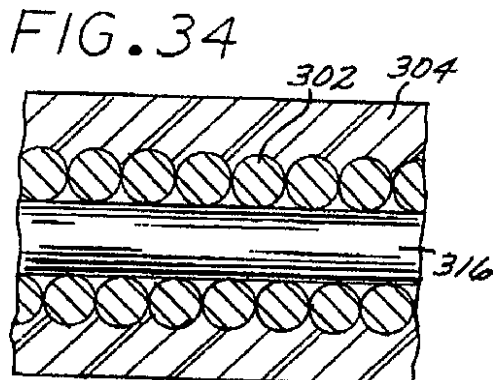
【図32】



【図33】

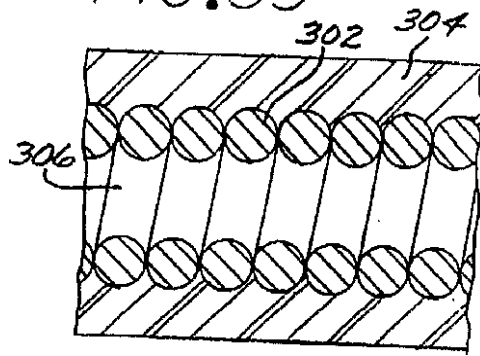


【図34】



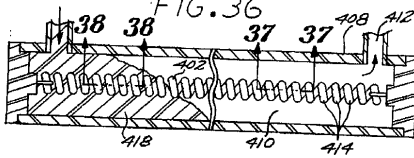
【図 35】

FIG. 35



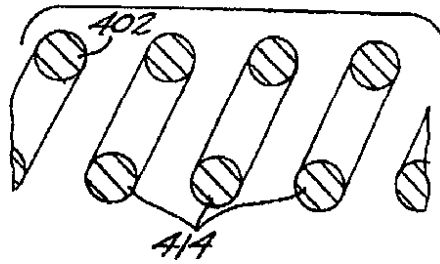
【図 36】

FIG. 36



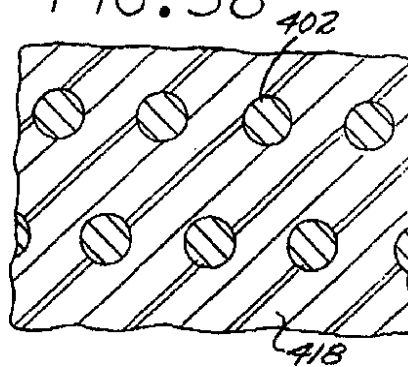
【図 37】

FIG. 37



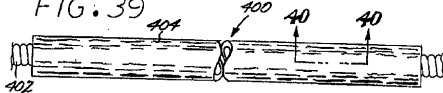
【図 38】

FIG. 38



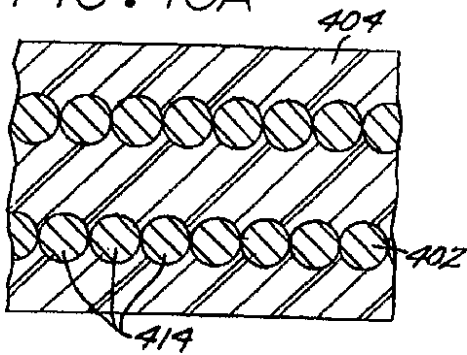
【図 39】

FIG. 39



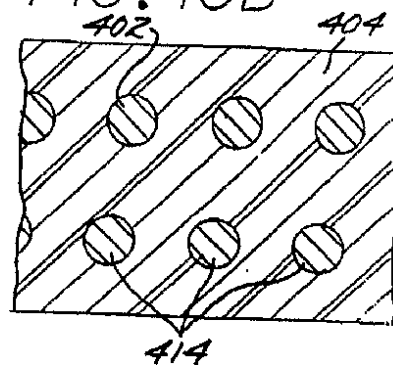
【図 40 A】

FIG. 40A



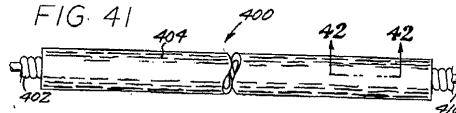
【図 40 B】

FIG. 40B



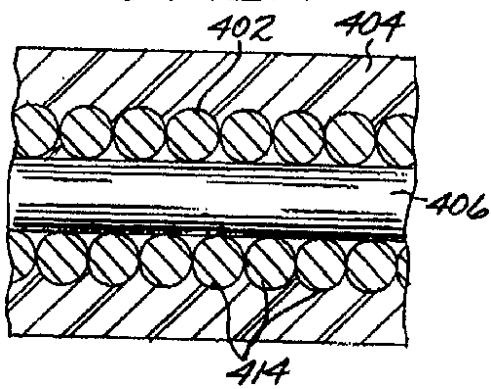
【図 41】

FIG. 41



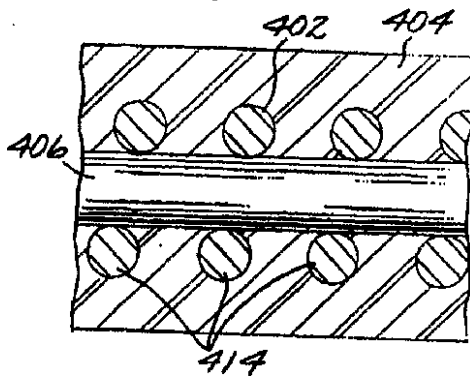
【図 42 A】

FIG. 42A



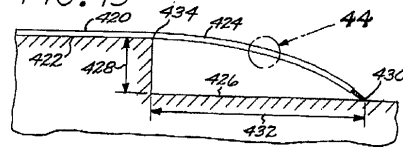
【図 42 B】

FIG. 42B



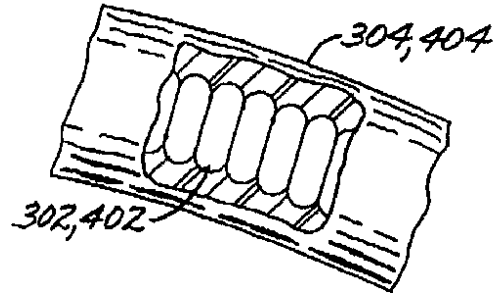
【図 43】

FIG. 43



【図 44】

FIG. 44



フロントページの続き

- (72)発明者 グレゴリー エム．クルーズ
アメリカ合衆国 9 2 6 8 8 カリフォルニア、ランチョ サンタ マーガリータ、サン ボニフ
ァシオ 7 4
- (72)発明者 マイケル コンスタント
アメリカ合衆国 9 2 6 9 2 カリフォルニア、ミッション ヴィエホ、ボレロ 4
- (72)発明者 ブライアン ジェイ．コックス
アメリカ合衆国 9 2 6 7 7 カリフォルニア、ラゲーナ ニグエル、ノーピラ 3
- (72)発明者 テランス トラン
アメリカ合衆国 9 2 6 8 3 カリフォルニア、ウェストミンスター、マスト アベニュー 1 0
3 5 1

審査官 川端 修

- (56)参考文献 国際公開第 8 1 / 0 0 1 5 1 5 (W O , A 1)
米国特許第 0 4 5 0 9 5 0 4 (U S , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61B 17/12