

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-530815

(P2005-530815A)

(43) 公表日 平成17年10月13日(2005.10.13)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/74	A 6 1 K 31/74	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/10	A 6 1 K 9/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/78	A 6 1 K 31/78	
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/08	A 6 1 K 47/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-510751 (P2004-510751)	(71) 出願人	504082771
(86) (22) 出願日	平成15年5月27日 (2003.5.27)		マイクロ セラピューティクス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月13日 (2004.12.13)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 92618, アーバイン, トゥー グッドイヤー
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/014543	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02003/103631		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成15年12月18日 (2003.12.18)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	10/162, 653		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成14年6月6日 (2002.6.6)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プレポリマーを含む新規高粘性閉塞組成物

(57) 【要約】

生体適合性プレポリマーおよび造影剤、ならびに必要なに応じて増粘剤および/または生体適合性溶媒を含む、血管を閉塞するための新規の高粘性組成物が開示される。脈管部位に高粘性プレポリマー組成物を注入することにより該脈管部位を閉塞する方法もまた開示される。開示される組成物および方法は特に、動脈瘤の処置によく適している。本発明の組成物は、増粘剤および/さらに生体適合性溶媒をさらに含む。本発明の組成物の粘度は、40 で少なくとも約200センチストークス、好ましくは約500センチストークス、より好ましくは約500~約5,000センチストークスである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体適合性プレポリマーおよび生体適合性造影剤を含む組成物であって、該組成物が脈管部位に送達された際に、一定の固形塊を形成して該脈管部位を閉塞し、該組成物の粘度は 40 で少なくとも約 150 センチストークスである、組成物。

【請求項 2】

増粘剤をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

生体適合性溶媒をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

増粘剤および生体適合性溶媒をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 5】

前記組成物の粘度が 40 で少なくとも約 200 センチストークスである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記組成物の粘度が 40 で少なくとも約 500 センチストークスである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物の粘度が 40 で少なくとも約 500 ~ 約 5,000 センチストークスである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 8】

前記生体適合性プレポリマーが、アクリレートおよびケイ素プレポリマーからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記生体適合性プレポリマーがシアノアクリレートである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記生体適合性造影剤が水不溶性造影剤である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記水不溶性造影剤が、タンタル、酸化タンタル、タングステン、硫酸バリウム、金、および白金からなる群より選択される、請求項 10 に記載の組成物。

30

【請求項 12】

前記水不溶性造影剤がタンタルである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記増粘剤が、ポリメチルメタクリレートおよびシリカゲルから選択される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記増粘剤がポリメチルメタクリレートである、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記生体適合性溶媒が、乳酸エチル、ジメチルスルホキシド、エタノール、アセトン、Ethiodol (登録商標)、Lipiodol (登録商標)、ヨウ化ケシ油、ヨウ化ダイズ油、水、およびヘキサメチルジシロキサンからある群より選択される、請求項 3 に記載の組成物。

40

【請求項 16】

前記生体適合性溶媒がジメチルスルホキシドである、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

n-ブチルシアノアクリレートモノマー、タンタル、およびEthiodol (登録商標)を含む組成物であって、該組成物が脈管部位に送達された際に、一定の固形塊を形成して該脈管部位を閉塞し、該組成物の粘度は 40 で少なくとも約 150 センチストークスである、組成物。

【請求項 18】

50

ヒドロキシエチルメタクリレートおよびタンタルを含む組成物であって、該組成物が脈管部位に送達された際に、一定の固形塊を形成して該脈管部位を閉塞し、該組成物の粘度は40 で少なくとも約150センチストークスである、組成物。

【請求項19】

脈管部位を閉塞する方法であって、以下：

(a) 生体適合性プレポリマーおよび生体適合性造影剤を含む閉塞組成物を選択する工程であって、該閉塞組成物は40 で少なくとも約150センチストークスの粘度を有する、工程；

(b) 該閉塞組成物を送達カテーテルに移す工程であって、該カテーテルは近位端および遠位端を有し、該送達カテーテルの遠位端は該閉塞される脈管部位に配置される、工程；および

(c) 該脈管部位を閉塞するのに十分な量で、該脈管部位に該閉塞組成物を注入する工程、
を包含する、方法。

10

【請求項20】

脈管部位を閉塞する方法であって、以下：

(a) 生体適合性プレポリマーおよび生体適合性造影剤を含む閉塞組成物を選択する工程であって、該閉塞組成物は40 で少なくとも約150センチストークスの粘度を有する、工程；

(b) 該閉塞組成物を少なくとも40 まで加熱混合して、均一な懸濁物を形成する工程；

(c) 該閉塞組成物を送達カテーテルに移す工程であって、該カテーテルは近位端および遠位端を有し、該送達カテーテルの遠位端は該閉塞される脈管部位に配置される、工程；および

(d) 該脈管部位を閉塞するのに十分な量で、該脈管部位に該閉塞組成物を注入する工程、
を包含する、方法。

20

【請求項21】

前記閉塞組成物が増粘剤をさらに含む、請求項19に記載の方法。

【請求項22】

前記閉塞組成物が増粘剤をさらに含む、請求項20に記載の方法。

30

【請求項23】

前記閉塞組成物が生体適合性溶媒をさらに含む、請求項19に記載の方法。

【請求項24】

前記閉塞組成物が生体適合性溶媒をさらに含む、請求項20に記載の方法。

【請求項25】

前記閉塞組成物が増粘剤および生体適合性溶媒をさらに含む、請求項19に記載の方法。

【請求項26】

前記閉塞組成物が増粘剤および生体適合性溶媒をさらに含む、請求項20に記載の方法。

【請求項27】

前記移される組成物が40 以上の温度で維持される、請求項19～26のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項28】

前記閉塞組成物が注入される前に、前記カテーテルの射出部位のすぐ 上流に血流減衰デバイスが挿入される、請求項19～26のいずれか1項に記載の方法。

【請求項29】

前記血流減衰デバイスが膨張可能マイクロバルーンであり、該マイクロバルーンは、該マイクロバルーンが収縮しているか膨張しているかに依存して、通常の血流および減衰した血流の両方を可能にする、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

50

- 前記組成物が40で少なくとも約200センチストークスの粘度を有する、請求項19～26のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項31】
- 前記組成物が40で少なくとも約500センチストークスの粘度を有する、請求項19～26のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項32】
- 前記組成物が40で少なくとも約500～5,000センチストークスの粘度を有する、請求項19～26のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項33】
- 前記生体適合性プレポリマーが、アクリレートおよびケイ素プレポリマーからなる群より選択される、請求項19に記載の方法。 10
- 【請求項34】
- 前記生体適合性プレポリマーが、アクリレートおよびケイ素プレポリマーからなる群より選択される、請求項20に記載の方法。
- 【請求項35】
- 前記生体適合性プレポリマーがシアノアクリレートである、請求項33に記載の方法。
- 【請求項36】
- 前記生体適合性プレポリマーがシアノアクリレートである、請求項34に記載の方法。
- 【請求項37】
- 前記生体適合性造影剤が水不溶性造影剤である、請求項19に記載の方法。 20
- 【請求項38】
- 前記生体適合性造影剤が水不溶性造影剤である、請求項20に記載の方法。
- 【請求項39】
- 前記水不溶性造影剤が、タンタル、酸化タンタル、タングステン、硫酸バリウム、金、および白金からなる群より選択される、請求項37に記載の方法。
- 【請求項40】
- 前記水不溶性造影剤が、タンタル、酸化タンタル、タングステン、硫酸バリウム、金、および白金からなる群より選択される、請求項38に記載の方法。
- 【請求項41】
- 前記水不溶性造影剤がタンタルである、請求項39に記載の方法。 30
- 【請求項42】
- 前記水不溶性造影剤がタンタルである、請求項40に記載の方法。
- 【請求項43】
- 前記増粘剤が、ポリメチルメタクリレートおよびシリカゲルから選択される、請求項21に記載の方法。
- 【請求項44】
- 前記増粘剤が、ポリメチルメタクリレートおよびシリカゲルから選択される、請求項22に記載の方法。
- 【請求項45】
- 前記増粘剤がポリメチルメタクリレートである、請求項43に記載の方法。 40
- 【請求項46】
- 前記増粘剤がポリメチルメタクリレートである、請求項44に記載の方法。
- 【請求項47】
- 前記生体適合性溶媒が、乳酸エチル、ジメチルスルホキシド、エタノール、アセトン、Ethiodol（登録商標）、Lipiodol（登録商標）、ヨウ化ケシ油、ヨウ化ダイズ油、水、およびヘキサメチルジシロキサンからある群より選択される、請求項23に記載の方法。
- 【請求項48】
- 前記生体適合性溶媒が、乳酸エチル、ジメチルスルホキシド、エタノール、アセトン、Ethiodol（登録商標）、Lipiodol（登録商標）、ヨウ化ケシ油、ヨウ化ダ 50

イズ油、水、およびヘキサメチルジシロキサンからある群より選択される、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記生体適合性溶媒がジメチルスルホキシドである、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記生体適合性溶媒がジメチルスルホキシドである、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

脈管部位を閉塞する方法であって、以下：

(a) 請求項 1 7 に記載の閉塞組成物を選択する工程であって、該閉塞組成物は、4 0 で少なくとも 1 5 0 センチストークスの粘度を有する、工程；

10

(b) 該閉塞組成物を送達カテーテルに移す工程であって、該カテーテルは近位端および遠位端を有し、該送達カテーテルの遠位端は該閉塞される脈管部位に配置される、工程；および

(c) 該脈管部位を閉塞するのに十分な量で、該脈管部位に該加熱した該閉塞組成物を注入する工程、を包含する、方法。

【請求項 5 2】

(b) の前に、前記閉塞組成物を少なくとも 4 0 まで加熱混合して均一な懸濁物を形成する、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

20

脈管部位を閉塞する方法であって、以下：

(a) 請求項 1 8 に記載の閉塞組成物を選択する工程であって、該閉塞組成物は、4 0 で少なくとも 1 5 0 センチストークスの粘度を有する、工程；

(b) 該閉塞組成物を送達カテーテルに移す工程であって、該カテーテルは近位端および遠位端を有し、該送達カテーテルの遠位端は該閉塞される脈管部位に配置される、工程；および

(c) 該脈管部位を閉塞するのに十分な量で、該脈管部位に該加熱した該閉塞組成物を注入する工程、を包含する、方法。

【請求項 5 4】

30

(b) の前に、前記閉塞組成物を少なくとも 4 0 まで加熱混合して均一な懸濁物を形成する、請求項 5 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(発明の分野)

本発明は、新規高粘性組成物および血管を閉塞する方法に関する。本発明の組成物は特に、動脈瘤を処置するのに有用である。

【0 0 0 2】

1 つの実施形態において、本発明の組成物は、生体適合性プレポリマーおよび生体適合性造影剤を含む。哺乳動物の脈管部位へ送達すると、これらの組成物の粘度は 4 0 で少なくとも約 1 5 0 センチストークスである。インピボでのこれらの組成物の重合は、脈管部位を閉塞する一定の固形塊の形成を引き起こす。

40

【0 0 0 3】

別の実施形態において、本発明の組成物は、少なくとも 4 0 まで加熱され、混合されて均一な懸濁物を形成し、近位端および遠位端を有する送達カテーテルに移され (遠位端は、閉塞される脈管部位に配置される)、そしてこの組成物は、脈管部位を閉塞するのに十分な量で脈管部位に注入される。

【0 0 0 4】

(刊行物)

50

以下の刊行物が、本願において上付き番号で引用されている。

【 0 0 0 5 】

【 数 1 】

- 1 **Mandai et al., "Direct Thrombosis of Aneurysms with Cellulose Acetate Polymer", 77 J. NEUROSURG. 497-500 (1992).**
- 2 **Kinugasa et al., "Direct Thrombosis of Aneurysms with Cellulose Acetate Polymer," 77 J. NEUROSURG. 501-507 (1992).** 10
- 3 **Amdur et al., Cassarett and Doull's TOXICOLOGY, Editors, Pergamon Press, New York, 661-664 (1975).**
- 4 **Greff et al., U.S. Patent No. 5,667,767, "Novel Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels," issued September 16, 1997.**
- 5 **Greff et al., U.S. Patent No. 5,580,568, "Cellulose Diacetate Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels," issued December 3, 1996.** 20
- 6 **Kinugasa et al., "Early Treatment of Subarachnoid Hemorrhage After Preventing Rerupture of an Aneurysm," 83 J NEUROSURG. 34-41 (1995).**
- 7 **Kinugasa et al. "Prophylactic Thrombosis to Prevent New Bleeding and to Delay Aneurysm Surgery," 36 NEUROSURG. 661 (1995).**
- 8 **Taki et al. "Selection and Combination of Various Endovascular Techniques in the Treatment of Giant Aneurysms," 77 J. NEUROSURG. 37-42 (1992).** 30
- 9 **Castaneda-Zuniga, et al., "Interventional Radiology," 1 VASCULAR EMBOLOTHERAPY Part 1, 9-32, Williams & Wilkins (1992).**
- 10 **Rabinowitz et al., U.S. Patent No. 3,527,224, "Method of Surgically Bonding Tissues Together," issued September 8, 1970.** 40
- 11 **Hawkins et al., U.S. Patent No. 3,591,676, "Surgical Adhesive Compositions," issued July 6, 1971.**

【 0 0 0 6 】

上記刊行物の全ては、各々の刊行物が詳細かつ個々にその全体が本明細書中で参考として援用されるのと同程度に、本明細書中でその全体が参考として援用されている。

【 背景技術 】

【 0 0 0 7 】

(当該分野の状況)

血管の閉塞は、種々の目的 (腫瘍、損傷 (例えば、動脈瘤)、制御できない出血などの 50

処置を含む)で実施される。

【0008】

動脈瘤の処置の一部としての閉塞は、好ましくは、動脈瘤嚢におけるカテーテルの選択的な配置を可能とするカテーテル技術を通じて達成される。これに関して、カテーテル技術および血管造影術における近年の進歩は、現在、神経内血管介入(そうでなければ手術不可能な損傷を有するものの処置を含む)を可能としている。

【0009】

本出願人の発明以前に当該分野で公知であった閉塞組成物は、代表的に、生体適合性ポリマー、生体適合性溶媒、および造影剤を含んでおり、蛍光透視術を通じた組成物のインビボ送達の可視化を可能とした¹⁻⁸。本出願人の発明以前の閉塞組成物の粘度は、代表的に低かった。なぜならば、従来を送達技術を用いて送達できるのは低粘性組成物のみであったからである。

10

【0010】

低粘性閉塞組成物は多くのポジティブな特性を有するにも関わらず、特定の問題を生じていた。例えば、低粘性閉塞組成物は、送達カテーテルからの放出場所から遠位に移動し、固化し、そして細長いひも様の塊を形成した。この移動は、動脈瘤嚢ではなく、動脈瘤嚢に付随する動脈での閉塞を引き起こすことが観察された。高速流条件下では、形成された塊は断片化し得、患者の再起不能または死を引き起こし得ることもまた観察された。

【0011】

本発明は、一部、実質的に連続する形状を有する固形の、非移動性の塊の形成が、生体適合性プレポリマーおよび生体適合性造影剤を含み、40で少なくとも約150センチストークスの粘度を有する組成物を用いて達成され得ることの発見に基づいている。

20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0012】

(発明の要旨)

本発明は、一部、生体適合性プレポリマーおよび生体適合性造影剤を含み、40で少なくとも約150センチストークスの粘度を有する組成物が、実質的に連続する形状の固形の、非移動性の塊のインビボ形成を提供するという新規かつ予期せぬ発見に関する。従って、これらの組成物は、動脈瘤および高速流フィステルのインビボ処置に有用である。

30

【0013】

本発明はまた、生体適合性プレポリマー、生体適合性造影剤、生体適合性溶媒、および/または増粘剤を含み、この組成物が脈管部位に送達された際に、一定の固形塊を形成して該脈管部位を閉塞する閉塞組成物に関する。これらの組成物の粘度は、40で少なくとも約150センチストークスである。このような組成物はまた、動脈瘤のインビボ処置に有用である。

【0014】

これらの組成物において、粘度は、好ましくは、40で約200~約5,000センチストークスの範囲である。より詳細には、これらの組成物の粘度は、40で約500~約5,000センチストークスの範囲である。

40

【0015】

本発明はまた、このような閉塞組成物が、少なくとも40まで加熱混合されて、均一な懸濁物を形成し、近位端および遠位端を有する送達カテーテルに移され(送達カテーテルの遠位端は該閉塞される脈管部位に配置される)、そして脈管部位を閉塞するのに十分な量で脈管部位に注入されるという新規かつ予期せぬ発見に関する。この方法は特に、動脈瘤の処置に有用である。

【0016】

好ましくは、この閉塞組成物は、40以上の温度で送達される。さらに、送達される閉塞組成物は、好ましくは、40で約200~約5,000センチストークスの範囲の粘度を有する。

50

【0017】

(発明の詳細な説明)

本発明は、生体適合性プレポリマーおよび生体適合性造影剤を含む、血管を閉塞するための新規の高粘性組成物およびこれを用いて血管を閉塞する方法に関する。本発明は特に、動脈瘤の処置によく適している。

【0018】

本発明をさらに詳細に議論する前に、以下の用語がまず定義される。

【0019】

用語「生体適合性」は、使用される量で実質的に非毒性である物質をいう。

【0020】

「生体適合性プレポリマー」は、インサイチュで重合してポリマーを形成し、患者の内部で使用される場合、使用される量で、形成された生成物は実質的に非毒性、実質的に非反応性、かつ実質的に非免疫原性であり、そして血中で実質的に不溶性である物質をいう。適切な生体適合性プレポリマーとしては、例えば、アクリレート、シアノアクリレート⁹⁻¹¹、(C₁~C₆)ヒドロキシアルキル(C₁~C₆)アルカクリレート(例えば、ヒドロキシエチルメタクリレート)、エポキシ、ウレタン、ケイ素、部分的に反応するモノマーまたはオリゴマーなどが挙げられる。このプレポリマーは、モノマーまたは反応性オリゴマーのいずれかであり得る¹¹。

10

【0021】

用語「生体適合性溶媒」は、少なくとも哺乳動物(生体適合性プレポリマーが可溶性であり、使用される量で実質的に非毒性である)の体温で液体である物質をいう。適切な生体適合性溶媒としては、例えば、エタノール、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホキシドのアナログ/ホモログ、乳酸エチル、ヘキサメチルジシロキサン、水などが挙げられる。水性混合物が使用される場合、インビボで形成された得られるポリマーは水不溶性でなければならない。1つの実施形態において、使用される生体適合性造影剤は、Ethiodol(登録商標)(ヨウ化ケシ油; Savage Laboratories, Melville, Y)、Lipiodol(登録商標)(ケシ油から得られる脂肪酸のエチルエステルのヨウ素付加産物)などのような、生体適合性プレポリマーに対する溶媒としても作用する液体である。

20

【0022】

「血流減衰デバイス」は、特定の位置での血流量を減少させるデバイスであり、例として、膨張可能なマイクロバルーンが挙げられる。

30

【0023】

用語「造影剤」は、例えば、X線撮影法によって哺乳動物被験体に注射される間にモニタリングされ得る放射線不透明物質をいう。この造影剤は、水溶性または水不溶性のいずれかであり得る。水溶性造影剤の例としては、メトリザミド(metrizamide)、ヨープアミドール(iopamidol)、ヨータラメート(iothalamate)ナトリウム、ヨードミド(iodamide)ナトリウム、およびメグルミン(meglumine)が挙げられる。水不溶性造影剤の例としては、タンタル、酸化タンタル、タングステン、硫酸バリウム、金、白金が挙げられる。好ましくは、本発明において使用される造影剤は、水不溶性(すなわち、20で0.01mg/ml未満の水溶解度を有する)であり、約10μm以下の好ましい粒子サイズを有する。

40

【0024】

用語「閉塞」は、例えば、動脈瘤の場合に、動脈瘤嚢を充填または塞ぐ物質が血管に注入され、かつ/または動脈瘤への血流が停止するように栓が形成されるプロセスをいう。脈管部位の場合、閉塞は、脈管部位を充填する物質が注入され、それによって、それを通じる血流が妨げられるプロセスをいう。血管の閉塞は、疾患および/または損傷に起因する出血を防止および/または制御するのに重要である。閉塞は、罹患組織の血液供給を停止することによって罹患組織を除去するために使用され得る(例えば、腫瘍処置)。

【0025】

50

用語「増粘剤」は、組成物の粘度を増加させる任意の生体適合性物質をいう。適切な増粘剤としては、ポリメチルメタクリレートのような高級ポリマーまたはこの組成物中に可溶性もしくは分散性の他の予め形成されたポリマー、ヒュームドシリカのような懸濁剤などが挙げられる。高級ポリマーは、50,000以上（好ましくは、100,000以上）の分子量を有するポリマーである。

【0026】

（組成物）

本発明において使用されるプレポリマー組成物は、当該分野で周知の従来法により調製される。

【0027】

例えば、これらの組成物は、40で少なくとも約150センチストークスの粘度を有するように、十分量の生体適合性プレポリマーを用いることで調製され得る。この組成物の粘度は、生体適合性プレポリマー自体の性質により、増粘剤の存在により、または溶媒が使用される場合、溶媒中のプレポリマーの濃度により制御される。例えば、プレポリマー組成物の粘度は、米国特許第3,654,239号および同第4,038,345号（両方とも、その全体が本明細書中に参考として援用されている）に記載されるように、それらのポリマーを付加することにより増加され得る。

10

【0028】

次いで、十分量の造影剤が、完全な組成物のための有効濃度を達成するために添加される。好ましくは、造影剤は、プレポリマー中に懸濁される水不溶性造影剤である。このように用いられる場合、水不溶性造影剤は、好ましくは、約10 μ m以下、より好ましくは約1 μ m～約5 μ mの粒子サイズを有する。例えば、米国特許第5,695,480号（その全体が本明細書中で参考として援用されている）を参照のこと。

20

【0029】

プレポリマーが液体の場合、生体適合性溶媒の使用は絶対必要ではなく、組成物中に適切な粘度を提供することが好ましくあり得る。

【0030】

（方法）

次いで、上記組成物は、哺乳動物血管のカテーテル補助の閉塞のために方法において使用され得る。このような方法において、十分量の組成物が、蛍光透視術下でのカテーテル送達手段を介して選択された血管に導入され、血管が閉塞される。使用される特定量の閉塞組成物が、閉塞される脈管の総量、組成物中のプレポリマーの濃度などにより決定される。このような因子は、当該分野で周知である。

30

【0031】

本発明の閉塞組成物を選択された脈間部位にカテーテル送達するためのひとつの特に好ましい方法は、ねじ状シリンジに接続された小さい直径の医療カテーテルを通じてである。新規のねじ状シリンジの1つの例は、閉塞組成物の吸引のために従来のシリンジとして利用可能であり、ついで、閉塞組成物の送達のためにねじ様式で使用されるねじ状ブラインジャーを有する。このねじ状シリンジはまた、医師が、シリンジを見ずに閉塞組成物の送達をモニターすることを可能にする触覚的または聴覚的指標を含み得る。この閉塞組成物の送達のためのカテーテルは、好ましくは、100psi以上、より好ましくは200psi以上、さらにより好ましくは1000psi以上の破裂強度を有する。カテーテルの破裂を防止するために、ねじ状シリンジには、医師が、カテーテルの破裂強度を超えて圧力を付与するのを防止する力解放機構が提供され得る。適切なねじ状シリンジは、米国特許出願番号60/135,289号（1999年5月21日出願）（この出願は、その全体が本明細書中に参考として援用されている）に開示されている。ねじ状シリンジに対する代替の送達手段として、シリンジポンプが使用され得る。

40

【0032】

好ましくは、この組成物の均一な懸濁物のインピボ送達を向上させるために、この組成物は、40以上の温度で混合されて均一な懸濁物の形成が確実にされ、ついで、この加

50

熱された組成物は、室温以上（好ましくは、40 以上）で温度を維持しつつ、インビゴ送達のためのカテーテルに移される。

【0033】

特に、造影剤がプレポリマー組成物中に懸濁されている場合、均一な懸濁物は、この組成物を約40 以上の温度、好ましくは約40 ~ 約90 の温度、より好ましくは約50 ~ 約70 の温度で混合される。使用される特定の温度は、この組成物の十分な混合を確実にするのに十分高いべきである。

【0034】

特定の好ましい実施形態において、組成物は、少なくとも約3 ~ 約20 分間、好ましくは約5 ~ 10 分間の間加熱されて、均一な組成物の形成が促進される。いくつかの場合、均一の懸濁物の形成は、加熱された組成物が適切なミキサー（例えば、ボルテックスミキサー）に入れられ、懸濁物が均一になるまで振盪されることを必要とする。この場合、ミキサーを通じて均一な懸濁物が形成された後、この組成物は、好ましくは、約40 ~ 約90、好ましくは約50 ~ 約70 の温度まで再度加熱される。加熱に使用される特定の温度は、使用される生体適合性プレポリマーに対して選択される。このような選択は、当業者の範囲内である。

10

【0035】

いずれの場合も、加熱された組成物について、その組成物の温度が室温以上、好ましくは約40 以上の温度の条件下でカテーテルに移され（好ましくは、シリンジを通じて）、そして送達される。1つの好ましい実施形態において、このような移動の条件は、カテーテルへの組成物の迅速移動（例えば、加熱停止後2分以内の移動）である。

20

【0036】

驚くべきことに、加熱された組成物は、哺乳動物における脈間部位へのカテーテル注入の間、均一な懸濁および送達の容易さの両方を維持し、そしてカテーテルの遠位端で射出される場合、この部位への損傷の証拠は見あたらない。例えば、米国特許出願番号09 / 574, 963、および割り当てられた代理人管理番号018413 - 195、表題「Methods for Delivering In Vivo Uniform Dispersed Embolic Composition of High Viscosity」を参照のこと（この出願は、その全体が本明細書中に参考として援用されている）。

30

【0037】

使用される特定のカテーテルは、ポリマーカテーテル要素が閉塞組成物に適合する（すなわち、カテーテル要素が閉塞組成物中で容易に分解せず、この組成物がカテーテルを分解せず、かつカテーテル要素がプレポリマーの重合をもたらさない）限り、重要ではない。この点に関して、本明細書中に記載される閉塞組成物の存在下での不活性が理由で、カテーテル要素においてポリエチレンを使用することが好ましい。閉塞組成物に適する他の物質は、当業者に容易に決定され、例えば、ポリエチレン（80A ~ 80D）ポリエステルポリエーテルブロックコポリマー（30D ~ 80D）、Alcryn（塩素化ポリオレフィン）、Pebax（ポリアミドポリエーテルブロックコポリマー）（25D ~ 70D）のような他のポリオレフィン；PTFE（ポリテトラフルオロエチレン（例えば、TeflonTM））、ポリフルオロアルキル樹脂、フッ素化エチレンプロピレンポリマー、ETFE、およびSEBS（スチレンエチレンブタジエンスチレン）のようなフルオロポリマー；ケイ素；ケイ素の相互浸透ネットワーク；ナイロン（6 / 6、6 / 10、および6 / 12）、ならびにポリアミドが挙げられ得る。

40

【0038】

カテーテルにより送達される場合、好ましい送達技術としては、米国特許出願番号09 / 574, 500、表題「Methods For Embolizing Vascular Sites With an Embolizing Composition」および割り当てられた代理人管理番号018413 - 270（この出願は、その全体が本明細書中に参考として援用されている）に記載される技術が挙げられる。

50

【0039】

(利用)

本明細書中に記載される組成物および方法は、動脈瘤の処置において有用である。従って、これらの組成物は、このような処置を必要とするヒトおよび他の哺乳動物被験体において用途を見出す。

【0040】

これらの組成物は、適合性の薬学的活性化合物（この化合物は、その後の放出のためにインビボ送達される）のキャリアとして使用され得ることが意図される。このような組成物としては、例示のみの目的で、抗生物質、抗炎症剤、化学療法剤、抗脈管形成剤などが挙げられる。

【0041】

以下の実施例は、特許請求の範囲に記載の発明を説明するために示されるが、その限定として解釈されるべきではない。そうでないことが示されない限り、全てのパーセンテージは、全組成物の重量%であり、全ての温度は摂氏である。

【実施例】

【0042】

これらの実施例およびその他において、以下の略語は以下のような意味を有する。

【0043】

	=	摂氏温度
cc	=	平方センチメートル
cm	=	センチメートル
DMSO	=	ジメチルスルホキシド
g	=	グラム
mL	=	ミリリットル
mm	=	ミリメートル
MW	=	重量平均分子量
ppm	=	パーツパーミリオン
μm	=	ミクロン

(実施例1：高粘性シアノアクリレートプレポリマー組成物)

(プレポリマーの調製)

100gのn-ブチルシアノアクリレートモノマー(99+%)を、250mL丸底フラスコに入れ、粘度が約1000cmまで増加するまで、約5時間、60で穏やかに攪拌しつつ加熱する。SO₂ガスを泡立たせて250ppmのSO₂の濃度を得る。プレポリマーを冷却し、約0.05%のヒドロキノンを追加して、未成熟な重合をさらに防止する。このプレポリマーを約-20で保存する。

【0044】

このプレポリマーをドライヒートにより滅菌し、密閉したポリエチレン容器またはアンバーハウケイ酸バイアル中、室温で保存し得る。

【0045】

(閉塞組成物の調製)

保存されたプレポリマーを、55にする。10gのプレポリマーを、5gの微細タンタル粉末と、50mLガラスビーカー中で混合する。1mLポリプロピレンシリンジを用いてさらに混合し、この組成物を回収する。このシリンジをカテーテルのルーアー接続部に接続し、カテーテルを注入する。血液を接触させる治療時間は数秒間以内である。

【0046】

さらに、重合抑制剤/溶媒(例えば、ヨウ素化ケシ油(例えば、Ethidol(登録商標))が、注入前に最終混合物に添加され得る(プレポリマー：油=1：1~1：3)。

【0047】

(実施例2：高粘性シアノアクリレートプレポリマー組成物)

10

20

30

40

50

(プレポリマーの調製)

100 gのn-ブチルシアノアクリレートモノマー(99+%)を、250 mL丸底フラスコに入れる。SO₂ガスを泡立たせて250 ppmのSO₂の濃度を得る。約0.05%のヒドロキノンを追加して、未成熟な重合をさらに防止する。5gのポリ(メチルメタクリレート)、MW約500,000を室温で攪拌しながら添加する。ポリマーを溶解させた後、粘度は、約750 cStである。このプレポリマーを約-20 で保存する。

【0048】

このプレポリマーをドライヒートにより滅菌し、密閉したポリエチレン容器またはアンバーハウケイ酸バイアル中、室温で保存し得る。

【0049】

(閉塞組成物の調製)

上記実施例1と同じ。

【0050】

(実施例3：高粘性アクリレートプレポリマー組成物)

(プレポリマーの調製)

250 mLフラスコ中で、100 gのヒドロキシメチルメタクリレートおよび2 gのエチレングリコールジメタクリレートを合わせる。4 gのポリ(ヒドロキシシルエチルメタクリレート)、MW約600,000を室温で攪拌しながら添加し、粘度を1000 cStにする。このプレポリマーを冷凍庫で保存する。

【0051】

このプレポリマーをドライヒートにより滅菌し、密閉したポリエチレン容器またはアンバーハウケイ酸バイアル中、室温で保存し得る。

【0052】

(閉塞組成物の調製)

10 gのプレポリマーを、5 gの微細タンタル粉末と、50 mLガラスビーカー中で混合する。使用直前に、2部の重合開始剤(過酸化水素の3%水溶液5 mLおよび硫酸アンモニウム鉄の5%水溶液0.75 mLからなる)を追加および混合する。1 mLポリプロピレンシリンジを用いてさらに混合し、この組成物を回収する。このシリンジをカテーテルのルアー接続部に接続し、カテーテルを注入する。治療時間は約15分間である。

【0053】

(実施例4：高粘性ケイ素プレポリマー組成物)

(プレポリマーの調製)

100 gのビニル末端ポリ(ジメチルシロキサン)、分子量17,000および粘度500 cStを、4 gのメチルヒドロシロキサン-ジメチルシロキサンコポリマー(分子量2,000、30モル%メチルヒドロシロキサン)と混合する。これらの物質は、Gel Est, Inc., Tullytown, PAから入手可能である。このプレポリマーをドライヒートにより滅菌し、密閉したポリエチレン容器またはアンバーハウケイ酸バイアル中、室温で保存し得る。

【0054】

(閉塞組成物の調製)

10 gのプレポリマーを、5 gの微細タンタル粉末と、50 mLガラスビーカー中で混合する。使用直前に、150~200 ppmの白金触媒(3~3.5%白金-ジビニルテトラメチルジシロキサン複合体)を追加する。1 mLポリプロピレンシリンジを用いてさらに混合し、この組成物を回収する。このシリンジをカテーテルのルアー接続部に接続し、カテーテルを注入する。

【0055】

上記に加えて、プレポリマー以外の物質がインビボ閉塞をもたらすために使用され得ることが意図される。例えば、インビボで縮合して血流中で不溶性の塊を形成する物質が使用され得る(ただし、その縮合産物が脈管部位を効果的に閉塞するものである限り)。このような縮合産物は、当然、縮合が重合を必要としない点でプレポリマーと異なる。本発

10

20

30

40

50

明において使用するのに適した縮合産物の1つの例は、アルギネート（多糖）と適切な二価カチオン（例えば、 Ca^{2+} ）との縮合により形成される産物である。

【0056】

特に、アルギネートは、アルギン酸の塩であり、2つのヘキサロン酸： α -Dマンヌロン酸および α -Lグルロン酸の系列で構成されるポリウロニドである。アルギネートはワカメから抽出され、部分的に非熱可逆性ゲル化剤および増粘剤として使用され得る。

【0057】

アルギネートは、最もよく確立されたヒドロコロイドの1つである。ヒドロコロイドは、主に、水の粘性を高めるかまたはゲル化するために使用される。このことは、粘度制御、懸濁物、乳濁物、および発泡物の安定化、凍結/解凍安定性の向上、シネレシスおよび沸騰制御、フィルム形成、レオロジ制御などを可能にする。

10

【0058】

アルギン酸は、水不溶性である。水に添加した場合、膨張する。アルギネートは、アルギン酸を中和して、可溶性の塩（ナトリウム塩、カリウム塩、およびアンモニウム塩を含む）を形成することにより生成される。これらの一価塩は、濃厚剤として最も一般的に使用される。アルギネートと同様の様式で使用され得る他の物質は、当業者に周知である。

【0059】

前述の記載から、上記組成物および方法において種々の改良および変更が、当業者によりなされる。添付の特許請求の範囲内で生じる全てのこのような改良は、本発明に含まれることが意図される。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/14543
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61K 9/127 US CL : 424/450		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/1.11, 9.1, 450		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) registry, biosis, medline, uspatfull, embase, caplus		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,888,546 (JI et al) 30 March 1999 (30.03.1999), see entire document, especially, abstract; column 4, lines 48-53; column 5, lines 7-22; and column 10, claim1.	1-54
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 29 July 2003 (29.07.2003)	Date of mailing of the international search report 22 AUG 2003	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer <i>D. L. Jones</i> Telephone No. (703) 308-1235	

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/20	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/24	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/44	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 グレフ, リチャード ジェイ.

アメリカ合衆国 フロリダ 33706, セント ピーターズバーグ ビーチ, アルトン ドライブ 2891

Fターム(参考) 4C076 AA11 BB12 CC11 CC27 DD37E DD40E DD45E DD55E EE27E EE53E
 FF15 FF17
 4C086 AA01 AA02 FA02 FA03 MA02 MA03 MA05 MA16 MA66 NA14
 ZA36 ZB26