

(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2004-511269  
(P2004-511269A)

(43) 公表日 平成16年4月15日(2004.4.15)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 17/42	A 6 1 B 17/42	4 C 0 6 0
A 6 1 M 29/00	A 6 1 M 29/00	4 C 1 6 7
A 6 1 M 29/02	A 6 1 M 29/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 147 頁)

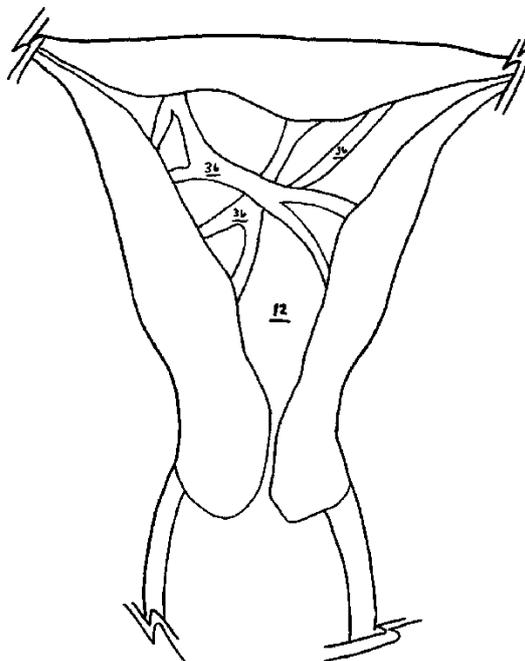
(21) 出願番号	特願2001-577891 (P2001-577891)	(71) 出願人	502386260 インプレス メディカル, インコーポレイテッド
(86) (22) 出願日	平成13年4月24日 (2001. 4. 24)		アメリカ合衆国 ミネソタ 55439, エディナ, ウエスト 73アールディー ストリート 5251, スイート ジェイ
(85) 翻訳文提出日	平成14年10月24日 (2002. 10. 24)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/013169	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(87) 国際公開番号	W02001/080788	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開日	平成13年11月1日 (2001. 11. 1)		
(31) 優先権主張番号	60/199, 736		
(32) 優先日	平成12年4月25日 (2000. 4. 25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/256, 529		
(32) 優先日	平成12年12月18日 (2000. 12. 18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 子宮内での接着を生成するための方法および装置

(57) 【要約】

無月経を生じる子宮内での接着を生成するための、装置および使用または処置の方法が、開示される。詳細には、この装置は、異常な子宮内での出血を容易にそして絶えず減少させるかまたは排除する、容易に配置される子宮内移植片に関する。さらに、この装置はまた、子宮内膜組織の厚みおよび可能性のある変化を可視化するための子宮のマーカースデバイスとしても使用される。本発明の方法は、月経過多症を処置するために使用されている従来の子宮摘出術または剥離/切除手順を補うものとして、またはそれらの代替物として、作用する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

体腔中での過度の出血を処置するための移植可能なデバイスであって、  
該体腔の中に送達することが可能である生体適合性の材料を含み、  
該生体適合性の材料は、該体腔内での接着の形成を生じる組織の成長を促進する特性を含み、  
該特性は、該生体適合性の材料の機械的な成分、および該生体適合性の材料の培養されていない生物学的な成分の少なくとも1つによって定義される、  
デバイス。

## 【請求項 2】

前記材料は、体腔の内部構造に適合するように形作られる、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 3】

前記体腔は、子宮である、請求項 2 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 4】

前記材料は、滅菌されておりそして可撓性である、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 5】

前記材料は、実質的に硬質である、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 6】

前記材料は、メッシュ、縫合糸、ゲル、多孔性のもの、同種異系移植片、タンパク質、ヒドロゲル、液体のシーラント、接着剤、セルロース、コラーゲン、スポンジ、微孔性のもの、組織/コラーゲン、トロンピン、アルギネート、組織、キトサン、粒子、発泡体、およびそれらの任意の組合せからなる群より選択される、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 7】

前記メッシュの構造は、織り上げられたもの、織られていないもの、撚り合わされたもの、紡がれたもの、編まれたもの、およびそれらの任意の組合せからなる群より選択される、請求項 6 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 8】

前記材料は、金属である、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 9】

前記材料は、ポリマーである、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 10】

前記材料は、生体材料である、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 11】

前記材料は、非吸収性、吸収性、および再吸収性からなる群より選択される特徴を有する、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 12】

前記メッシュの織物が、平織、目の粗い、目の詰まった、綾織、ダッチ、逆ダッチ、ツイルダッチ、こはく織り、およびそれらの任意の組合せからなる群より選択される、請求項 6 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 13】

前記材料は、ランダムな繊維束である、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 14】

前記材料は、モノフィラメントから製造される、請求項 13 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 15】

前記材料は、マルチフィラメントから製造される、請求項 13 に記載の移植可能なデバイス。

10

20

30

40

50

## 【請求項 16】

前記多孔性材料は、セラミック、アルミナ、シリコン、粉末状にされた金属、Nitinol（登録商標）、ステンレス鋼、チタン、多孔性のポリマー、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 6 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 17】

前記材料は、さらにメッシュマトリックス中に取りこまれる、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 18】

前記多孔性材料の孔の大きさが 10 ミクロン未満である、請求項 6 に記載の移植可能なデバイス。

10

## 【請求項 19】

前記多孔性材料の孔の大きさが 75 ミクロンより大きい、請求項 6 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 20】

前記液体のシーラントまたは接着剤は、トロンビン、コラーゲン - トロンビン、ポリマー、コラーゲン、フィブリンに基づくもの、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択されるものである、請求項 6 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 21】

前記液体のシーラントは、止血性の固体を形成する、請求項 6 に記載の移植可能なデバイス。

20

## 【請求項 22】

前記タンパク質は、1つの形式に構成され、該形式は、小さいビーズ、シート、細片、規則的な形状の構造、および不規則な形状の構造からなる群より選択される、請求項 6 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 23】

前記材料は、メッシュ粒子を含む、請求項 6 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 24】

前記メッシュ粒子は、霧化されたマイクロ粒子、半硬質の泡、懸濁させられた凝集物、粒子、粉末、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される形態に構成される、請求項 23 に記載の移植可能なデバイス。

30

## 【請求項 25】

前記メッシュ粒子は、液体、気体、泡、および流動性の物質からなる群から選択される物質中に懸濁させられる、請求項 23 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 26】

前記材料は、親水性の膜中にカプセル化される、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 27】

前記材料は、自己拡張する、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 28】

1つまたは複数のコーティングをさらに含有し、該コーティングは、画像化技術を使用して画像化される、請求項 1 に記載の移植可能なデバイス。

40

## 【請求項 29】

前記コーティングは、可溶性である、請求項 28 に記載の移植可能なデバイス。

## 【請求項 30】

体腔中に接着を生成するための方法であって、  
該体腔内に移植可能なデバイスを挿入する工程、  
該体腔内の最適な部位に該デバイスを配置する工程  
を包含し、ここで、該最適な部位は、出血を制御するために有効な接着の形成を促進する、方法。

## 【請求項 31】

過剰な出血の部位である前記体腔中の最適な部位を決定する工程をさらに包含する、請求

50

項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記移植可能なデバイスを十分な接着が形成された後に取り出す工程をさらに包含する、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記体腔を、該体腔内への前記移植可能なデバイスの挿入の前に前処置する工程をさらに包含する、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記前処置する工程は、前記体腔内の組織に対して外傷を作成することを含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記外傷は、前記組織の壊死を含む、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記外傷は、剥離を通じて達成される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記外傷は、搔爬を通じて達成される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記外傷は、液体での剥離を通じて達成される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記前処置する工程は、搔爬器、ローラーボール電気焼灼デバイス、熱エネルギーデバイス、温水充填バルーン、高周波 ( R F ) エネルギーディテクター、マイクロ波、低温デバイス、細胞障害性薬剤、強力な L A S E R 光線、子宮内膜の内層に対して外傷を生じ得るデバイス、およびそれらの任意の組合せからなる群より選択されるデバイスを使用して行われる、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記前処置する工程は、薬物の使用を含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記薬物は、ホルモン、ホルモンを変化させる医薬品、および、抗生物質からなる群より選択されるものである、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記前処置する工程は、化学薬品の使用を含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記前処置する工程を患者の正常な月経周期に対してタイミングを合わせる工程をさらに包含する、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 4 4】

子宮内膜が接着の形成のための最適な状態にある場合に前記体腔を前処置する工程をさらに包含する、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記移植可能なデバイスを前記体腔内に挿入して接着を形成した後で、該体腔を後処置する工程をさらに包含する、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記後処置する工程は、薬物の使用を含む、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記薬物は、ホルモンまたは化学薬品からなる群より選択されるものである、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

体腔内の組織に対して外傷を生成するための前処置用のデバイスであって、  
ステム部分と、  
該ステム部分に隣接している外傷を誘導する部分と  
を備えるデバイス。

10

20

30

40

50

## 【請求項 49】

前記外傷を誘導する部分が、剛毛から構成される、請求項 48 に記載のデバイス。

## 【請求項 50】

前記外傷を誘導する部分が、スパイク様の突起から構成される、請求項 48 に記載のデバイス。

## 【請求項 51】

前記ステム部分は、硬質ポリマー、ABS、ナイロン、PVC、ステンレス鋼、アルミニウム、金属、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される材料から作製される、請求項 48 に記載のデバイス。

## 【請求項 52】

前記外傷を誘導する部分は、半硬質のポリマー、ナイロン、ポリエチレン、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される材料から作製される、請求項 48 に記載のデバイス。

## 【請求項 53】

前記外傷を誘導する部分は、組織をこすり取ることが可能な Brillio (登録商標) パッド様構造として構成される、請求項 48 に記載のデバイス。

## 【請求項 54】

前記 Brillio (登録商標) パッド様構造は、硬化剤でコーティングされたコラーゲンから構成される、請求項 53 に記載のデバイス。

## 【請求項 55】

前記 Brillio (登録商標) パッド様構造は、カテーテルから展開されると自ら膨らみ得る、請求項 53 に記載のデバイス。

## 【請求項 56】

前記外傷を誘導する部分は、多分岐のブラシを含む、請求項 48 に記載のデバイス。

## 【請求項 57】

前記外傷を誘導する部分は、鋭利な突起を有するワイヤーを含む、請求項 48 に記載のデバイス。

## 【請求項 58】

前記外傷を誘導する部分は、キャップを含む、請求項 48 に記載のデバイス。

## 【請求項 59】

前記外傷を誘導する部分は、コラーゲンプラグを含む、請求項 48 に記載のデバイス。

## 【請求項 60】

前記外傷を誘導する部分は、ワイヤーで形成された遠位端を含む、請求項 48 に記載のデバイス。

## 【請求項 61】

前記遠位端は、泡だて器様のデザインを形成するように構成された 1 つまたは複数の繊維から構成される、請求項 60 に記載のデバイス。

## 【請求項 62】

前記ワイヤーは、Nitinol (登録商標)、ステンレス鋼、チタン、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される材料から製造される、請求項 60 に記載のデバイス。

## 【請求項 63】

前記外傷を誘導する部分は、粗い外表面を有するバルーンを含む、請求項 60 に記載のデバイス。

## 【請求項 64】

前記表面は、細いワイヤーを含む、請求項 63 に記載のデバイス。

## 【請求項 65】

前記表面は、小さい剛毛を含む、請求項 64 に記載のデバイス。

## 【請求項 66】

体腔内の組織に対して外傷を生成するための前処置用のデバイスであって、

10

20

30

40

50

前処置用の液体と、

カテーテル内に収容された、該前処置用の液体で該組織を傷害するために使用されるチューブと

を備えるデバイス。

【請求項 67】

前記液体は、水流中に懸濁させられた結晶塩である、請求項 66 に記載のデバイス。

【請求項 68】

避妊の方法であって、該方法は、以下：

子宮内に移植可能なデバイスを挿入する工程；および

前記子宮内の最適な部位に前記デバイスを配置する工程、

を包含し、ここで、該最適な部位は、接着の形成を促進し、そして受胎を妨げる、方法。

【請求項 69】

子宮内で移植可能なデバイスを展開するために使用されるツールであって、

子宮頸部のキャップと、

該子宮頸部のキャップの近位端上に配置されたガイドと

を備えるツール。

【請求項 70】

前記子宮頸部のキャップは、1つまたは複数の切込みを有する逆止め弁を含む、請求項 69 に記載のツール。

【請求項 71】

前記子宮頸部のキャップは、コップ型のデバイスを形成する、請求項 69 に記載のツール。

【請求項 72】

前記ガイドは、中空チューブを含む、請求項 69 に記載のツール。

【請求項 73】

前記ガイドは、カテーテルを含む、請求項 69 に記載のツール。

【請求項 74】

前記キャップは、液体を分散させ、真空を生成し、ツールを送達し、そして前記移植可能なデバイスを展開させるための1つまたは複数の内腔を含む、請求項 69 に記載のツール。

【請求項 75】

腔を広げるために使用される鏡をさらに含む、請求項 69 に記載のツール。

【請求項 76】

子宮内で移植可能なデバイスを展開するために使用されるツールであって、

該移植可能なデバイスに取り付けられた1つまたは複数の拡張エレメントと、

1つまたは複数のマニピュレーターエレメントと

を備えるツール。

【請求項 77】

前記拡張エレメントは、固い内腔、弾性膜、ワイヤー、バルーン、および膨張可能なチューブからなる群より選択されるものである、請求項 76 に記載のツール。

【請求項 78】

前記マニピュレーターエレメントは、フック、ワイヤー、ストリング、モノフィラメント、バネ、ヒンジ、および膨張内腔からなる群より選択されるものである、請求項 76 に記載のツール。

【請求項 79】

前記拡張エレメントは、逆止め弁を通じて前記移植可能なデバイスに取り付けられるワイヤーである、請求項 76 に記載のツール。

【請求項 80】

移植可能なデバイスを展開するために使用されるツールであって、以下：

ガイドであって、該ガイドは、接着を生成するために、前記移植可能なデバイスの子宮内

10

20

30

40

50

の配置に向けられる、ガイド、  
を備えるツール。

【請求項 8 1】

前記ガイドが、患者の体内に永久に移植される、請求項 8 0 に記載のツール。

【請求項 8 2】

前記ガイドは、患者の子宮頸部への経路を形成する、請求項 8 0 に記載のツール。

【請求項 8 3】

前記ガイドは、中空チューブを含む、請求項 8 0 に記載のツール。

【請求項 8 4】

子宮の組織をモニタリングするためのデバイスであって、

10

少なくとも 1 つの画像化が可能なマーカーであって、

該マーカーは、拡張された子宮の大きさよりも小さい大きさを有し、

該マーカーは、子宮の壁に該マーカーを接着させるための表面を有し、

該マーカーは、該子宮内での永久的な移植のために適切である生体適合性の材料から構成され、

該マーカーは、該子宮への該マーカーの挿入前に送達ツール上に脱離可能に配置される、マーカー、

を備えるデバイス。

【請求項 8 5】

前記マーカーは、超音波、磁気共鳴画像化、コンピュータトモグラフィー、X線、およびそれらの任意の組合せからなる群より選択される画像化技術を使用して画像化され得る、請求項 8 4 に記載のデバイス。

20

【請求項 8 6】

前記マーカーは、移植デバイス中に取りこまれる、請求項 8 4 に記載のデバイス。

【請求項 8 7】

前記マーカーは、展開ツール中に取りこまれる、請求項 8 4 に記載のデバイス。

【請求項 8 8】

前記マーカーは、前処置デバイス中に取りこまれる、請求項 8 4 に記載のデバイス。

【請求項 8 9】

前記大きさは、調節可能である、請求項 8 4 に記載のデバイス。

30

【請求項 9 0】

前記大きさは、子宮の大きさの予め決定された範囲の 1 つに対応する、請求項 8 4 に記載のデバイス。

【請求項 9 1】

さらに形状を含み、該形状は調節可能である、請求項 8 4 に記載のデバイス。

【請求項 9 2】

前記形状は、球形、チューブ型、ドーナツ型、中空球体、等辺三角形、湾曲した物体、および他の幾何学的な形状からなる群より選択される、請求項 9 1 に記載のデバイス。

【請求項 9 3】

前記マーカーは、周辺組織の密度とは異なる密度を有する、請求項 8 4 に記載のデバイス。

40

【請求項 9 4】

前記マーカーの前記材料は、ポリプロピレン、エチレン、チタン、ウレタン、ナイロン、GORE-TEX (登録商標)、PTFE、Nitinol (登録商標)、ステンレス鋼、タンパク質、または任意のタイプの安定したヒト生物製剤からなる群から選択される請求項 8 4 に記載のデバイス。

【請求項 9 5】

前記材料は、材料の組合せである、請求項 9 4 に記載のデバイス。

【請求項 9 6】

前記マーカーは、固体の構成要素として構成される、請求項 8 4 に記載のデバイス。

50

## 【請求項 97】

前記マーカーは、中空構成要素として構成される、請求項 84 に記載のデバイス。

## 【請求項 98】

前記中空構成要素は、液体で充填される、請求項 97 に記載のデバイス。

## 【請求項 99】

前記中空構成要素は、気体で充填される、請求項 97 に記載のデバイス。

## 【請求項 100】

前記マーカーの外部にコーティングされる物質をさらに含む、請求項 84 に記載のデバイス。

## 【請求項 101】

前記物質は、生物学的な材料である、請求項 100 に記載のデバイス。

## 【請求項 102】

前記物質は、組織に対して反応する、請求項 101 に記載のデバイス。

## 【請求項 103】

前記物質は、細胞に対して反応する、請求項 101 に記載のデバイス。

## 【請求項 104】

前記生物学的材料は、液体 / 水分の浸潤を妨げる、請求項 100 に記載のデバイス。

## 【請求項 105】

子宮の組織をモニタリングする方法であって、

少なくとも 1 つの画像化が可能なマーカーを該子宮の内部に導入する工程、

該少なくとも 1 つのマーカーが該子宮の内部で形成された組織中に埋め込まれるようにする工程、

該子宮の内部上での組織の特徴を評価するために、参照位置として該少なくとも 1 つのマーカーを使用する工程

を包含する、方法。

## 【請求項 106】

少なくとも 2 つの画像化が可能なマーカーが前記子宮に導入され、前記少なくとも 2 つのマーカーは、2次元の参照フレームを提供する、請求項 105 に記載の方法。

## 【請求項 107】

上記少なくとも 1 つの画像化が可能なマーカーは、前記子宮が月経過多症の症状について処置されている手順の間に前記内部に導入される、請求項 105 に記載の方法。

## 【請求項 108】

前記少なくとも 1 つの画像化が可能なマーカーは、前記子宮内に長時間とどまることを許される、請求項 105 に記載の方法。

## 【請求項 109】

移植可能なデバイスの配置を決定する工程をさらに包含し、該移植可能なデバイスは該マーカーと組み合わせられる、請求項 105 に記載の方法。

## 【請求項 110】

一般的な画像化技術を使用して前記マーカーを画像化する工程をさらに包含する、請求項 105 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

(関連出願のついで相互参照)

本出願は、2000年12月18日に出願された、米国特許仮出願第60/256,529号、および2000年4月25日に出願された、米国特許仮出願第60/199,736号の優先権を請求する。それらの内容は、本明細書中で全体的に参考として援用される。

## 【0002】

(発明の背景)

月経による出血は、女性の正常な生活の一部である。初潮と呼ばれる月経の開始は、通常

10

20

30

40

50

は、12歳または13歳で起こる。女性の月経周期の長さは、最初の1年から2年の間は不規則であり得る。一旦、月経周期が安定化すると、通常の周期は、20日から40日までの範囲であり得、一般的には28日が平均である。年齢、体重、運動活動、およびアルコールの消費量が、月経周期に影響を与えるいくつかの因子である。例えば、若い女性（21歳未満）および年老いた女性（49歳より上）は、より長い周期時間を有する傾向にあり、一般的には、平均して31日以上である。同様に、非常に痩せているかまたは活発な女性もまた、より長い周期を有する。対照的に、習慣的にアルコールを消費する女性は、より短い周期時間を有する傾向がある。

#### 【0003】

ほぼ全ての女性は、生殖期間の間のある時点で、いくつかのタイプの月経異常を経験する。これらの異常は、穏やかなものから重篤であるものまでの範囲にわたり、しばしばおびただしい労働時間の損失、および個人/家族生活の崩壊を毎月生じる。一般的には、身体症状（例えば、鼓脹、胸部の圧痛、重篤な締め付け（月経困難症））、およびわずかの一時的な体重の増加が、ほとんどの月経周期の間に頻繁に生じる。身体症状に加えて、情緒の過敏症もまた非常に一般的である。女性は、広範囲の情緒の症状を報告しており、これには、鬱状態、不安、怒り、緊張、および短気が含まれる。これらの症状は、女性の月経期間の1週間ほど前にいっそう悪く、一般的には、その後解決する。

#### 【0004】

多くの女性はまた、月経過多症と呼ばれる状態（過剰の出血）を罹患している。月経過多症は、極度に多量の出血（flow/bleeding）、および80cc/1ヶ月を超える血液の喪失によって特徴付けられる主要な不快感によって特徴付けられる、臨床的な問題である。35歳から50歳の間の女性の5人に1人、または米国だけで約640万人の女性が、月経過多症に罹患していると推定される。類線維腫、ホルモンの不均衡、および特定の薬物（例えば、抗凝固剤および抗炎症剤）が、多量の出血の一般的な原因である。

#### 【0005】

月経過多症または月経困難症を有すると診断された女性が選択できる処置は限られている。現在は、ホルモン治療、およびごく少数の試験的な疼痛管理技術を除いては、子宮摘出術（子宮の除去）、および子宮内膜の剥離/切除（子宮の内層の破壊）が、月経過多症についての臨床的に受け容れられている処置の様式である。これらの外科手術の両方ともが、妊娠の可能性を失わせる。さらに、子宮摘出術は、卵巣が切除された場合には、6週間までの回復時間および一生のホルモン療法を必要とする。子宮内膜の剥離は、無月経（月経による出血の停止）を達成する成功率が低い。結果として、月経過多症に罹患した女性の多くは、ライフスタイルを変更する決断を行うように追い込まれる。

#### 【0006】

600,000件を超える子宮摘出術が、米国で毎年行われている。米国の女性の3人に1人が、65歳より前に子宮摘出術を受けると推定される。月経過多症は、子宮摘出術が行われる最も一般的な理由である。いくつかの研究は、月経過多症が、年間600,000件の子宮摘出術の30%の（いくつかの研究では50%もの）原因であり、1年間に180,000件から300,000件の処置の原因であると推定している。財政的に、これらの数は、1年あたり50億ドルを超える毎年の病院費に換算される。

#### 【0007】

これらの統計に基づくと、子宮摘出術は、非常に一般的な手術である。一般的には、3つのタイプの子宮摘出術が存在する：部分摘出、全摘出、および広汎子宮全摘出。図1に示されるように、子宮の部分摘出術は、子宮12の上部10の切除を含み（図中の点線は切除領域を示す）、子宮12の子宮頸部14および下部（base）16が完全なまま残される。図2は、子宮12および子宮頸部14の全体がそれによって切除される子宮全摘出術を示す。図3に示される広汎子宮全摘出術は、子宮12、両方の卵管18、両方の卵巣20、および膈22の上部の切除を伴う。上記の3つの手順のそれぞれは、腹腔の切開を通じて（腹式子宮摘出術）、または膈の切開を通じて（膈式子宮摘出術）行われ得る。

## 【0008】

手術後の病院での滞在期間は、子宮摘出術のタイプ、および任意の合併症が存在するかどうかに依存して、一般的には1週間未満である。子宮摘出術が大手術であるので、外科手術の切開による不快感および痛みは、外科手術後の最初の数日間に最も顕著である。これらの症状を最小に抑える医薬品が利用可能である。2日目または3日目までには、ほとんどの患者が起き上がって歩行する。標準的な活動は、通常は4週間から8週間で取り戻すことが可能であり、そして性活動は、通常は6週間から8週間で取り戻すことが可能である。

## 【0009】

1800年代から、種々の処置を使用する試みが、子宮での出血を制御するために、子宮摘出術以外の手段によって行われている。代替の方法としては、化学薬品、蒸気、電離性放射線、レーザー、電気焼灼法、冷凍外科療法などが挙げられる。このような手順についての長期間の危険性は極めて高く、そして混合性中胚葉腫瘍または子宮ガンのような他のさらに重篤な合併症を引き起こし得る。

10

## 【0010】

代表的な治療または処置の選択肢としては、薬物療法が挙げられ、これには子宮内膜搔爬術(D & C)、および最終手段としての子宮摘出術が続く。薬物療法は、一般的には、過度の出血を処置するために使用される最初の処置の選択肢である。避妊用ピル、プロゲステロン、ダナゾール、および性線刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)は、出血を減少させるために処方されている薬物療法のいくつかの例である。一般的には、避妊用ピルは、合成の形態のエストロゲンおよびプロゲステロンを含み、これは排卵を妨げ、そしてそれによって子宮内膜の形成または厚さを減少させる。結果として、ピルの使用者は、通常は、より軽度であるかまたは最少の月経による出血を有する。プロゲステロン(別の合成の形態のプロゲステロンである)は、体によって通常に産生されたエストロゲンの効果を平衡状態にし、そしてピルと同様に子宮内膜の成長を減少させる。しばしば、ダナゾールおよび他のGnRH剤が、エストロゲンの産生および排卵を抑制するために処方される。結果として、月経による出血を停止させるか、または有意に減少させる。しかし、このような処置の副作用としては、鼓脹、胸部の圧痛、増大した骨粗鬆症の危険性、および高コレステロールが挙げられ得る。

20

## 【0011】

D & C (これは、しばしば、過度の出血についての第2の処置の選択肢である)は、非常に一般的な小外科手術である。これは一般的には、病院において外来で行われる。通常は、患者は全身麻酔を施されるが、この手順は時折、局所麻酔のみを使用して行われる。この手順の拡張工程は、子宮の下部である子宮頸部を拡張することまたは広げることを含む。一旦、子宮頸部が適切に拡張されると、次いで搔爬工程が行われ得る。搔爬術の間に、搔爬器(スプーンの形状の機器)が腔を通じて、子宮頸部を通過し、そして子宮内に挿入される。次いで搔爬器は、子宮の内部表面から組織を掻き出し、そして/または回収するために使用される。

30

## 【0012】

子宮内膜剥離はより一般的となり、そして月経過多症を罹患している患者について、子宮摘出術に対する別の代替的な処置として提案されている。1993年には49,000件であったものから、1996年には、179,000件の切除手順が行われた。この技術は、子宮内膜の全ての層を永久に除去することを目的とされ、そして腔を繊維状組織によって内層させる。

40

## 【0013】

一般的には、子宮内膜剥離はコストが少なく、そして患者に必要な回復時間が短い。しかし、この手順は使用される技術に依存して出血を制御することについて入り混じった結果が得られており、そして出血の完全な停止として定義される場合には、20%に過ぎない限られた成功率を有する。42歳の平均年齢を有する525人の女性の5年間の一研究の間に、子宮内膜剥離は、26%から40%の時間だけ、子宮の出血を完全に停止させた。

50

しかし、約79%から87%の女性は、外科手術に満足した。約16%の女性は、出血を止めるために繰り返しの剥離を必要とし、そして9%の女性が最終的に子宮摘出術を選択した。研究はまた、子宮内膜の剥離の有効性は経時的に減少し得、女性の約3分の1においては月経が再開することを示した。

【0014】

しかし、子宮内膜の剥離の目的は、無月経状態（月経期間の停止）を作ることでは決してないことに注意しなければならない。この手順は、もともとは、月経過多症の女性を正常な月経による出血量に戻すために、子宮摘出術についてのあまり侵襲性ではない代替として開発された。

【0015】

子宮内膜の剥離または切除のいずれにかにおいて、子宮の全体の内層（子宮内膜）を除去するかまたは破壊させるための1つの試みが行われる。子宮内膜の切除（DeCherneyらによって1983年に最初に記載された）は、子宮の内層を除去するための子宮内膜の剥離を行うための、切除用内視鏡 - 切削ループの使用を含む。対照的に、剥離は一般的には、蒸気療法、凝固、または子宮の内層を破壊するための何らかの他の熱エネルギーの供給源のいずれかを使用する。

【0016】

剥離および切除手順はしばしば、それらが同じであるかのように議論されているが、これらは有意に異なる。例えば、数人の医師は、切除のほうが困難であると論じている。しかし、これが巧みに行われる場合には、切除はローラーボールによる剥離（40%から55%）およびより新しい剥離技術（3%から30%）よりもはるかに良好な結果（患者の88%までにおける出血の制御）を有する。

【0017】

子宮内膜の剥離手順を行うことができる種々の方法が存在する。これらの方法としては、ローラーボール電気焼灼法、凍結焼灼法、マイクロ波、自由に循環する水、蒸気療法、バルーン剥離法、および光線力学的療法が挙げられる。一般的には、これらの手順は、麻酔の必要性に起因して、医院ではなく病院または外科手術センターで行われる。

【0018】

図4を参照すると、従来の子宮内膜の剥離（一般的には、「ローラーボール」剥離と言われる）は、薄い蒸気ローラーのように見えるデバイス24を使用する。このデバイス24が熱を加え、そしてそれによって、これが子宮壁28を回転して通過する際に、子宮内膜組織26を破壊する（破壊された組織は点線で図中に示される）。子宮内膜の剥離は、通常は15分から45分を要し、そして患者は同日家に帰ることができるが、全身麻酔が通常は必要とされる。

【0019】

別のタイプの剥離手順は蒸気療法である。この技術は、細い強力なレーザー光線または高い電圧を使用して、子宮組織を気化させることを含む。子宮腔の可視化は、液体で腔を充填することによって可能にされる。任意の切除または焼灼術が行われる場合には、特別な物質（例えば、グリシン、ソルビトール、またはマンニトール）が、液体が電流を通さないように使用される。これによって、子宮の残りの部分に対する偶発的な熱傷を防ぐ。この手順が、単純で迅速な技術を使用して子宮内膜を除去または破壊することを含むので、これはしばしば、「グローバルな」子宮内膜の剥離と呼ばれる。

【0020】

NovaSure Systemは、子宮内膜の制御された蒸気療法を通じて剥離を行うために使用される、グローバルな子宮内膜の剥離デバイスの1つの例である。患者は、IV鎮静剤を用いる局所麻酔を使用して鎮静させられ、そして子宮頸部が拡張される。金めっきしたメッシュトランアンクルが、細長いチューブを通じて送達され、そして患者の子宮内に展開される。メッシュの形状は、子宮腔のプロフィールを一般になぞるように構成される。メッシュに電圧を付加する前に、吸引が実施されて、子宮腔がメッシュと密接に接触するようにする。1分から2分間の間メッシュを通じて子宮内膜の内層に対してエネ

10

20

30

40

50

ルギーが送達された後、メッシュが引き込まれ、そしてチューブが患者の体から取り出される。

【0021】

1994年に、Singerらが、子宮内バルーンを組み込んでいる剥離システムを用いた予備実験を報告した。図5に示されるように、バルーン剥離は、カテーテルチューブ34の先端32にあるバルーン30を利用する。これは液体で満たされて、子宮28の壁に沿うまで膨張させられる。バルーン中のプローブ(図示せず)は、液体を加熱して子宮内膜の内層を破壊する。8分後、液体が排出され、そしてバルーン30が取り出される。内層のいくらかが維持されている場合には妊娠が可能であるが、母親および子供に対するリスクは無視できない。

10

【0022】

光線力学的療法は、別のタイプの剥離方法である。感光性試薬(フォトフリン(photofrin)II)(これは、細胞を死滅させる物質を含む)が静脈内投与され、そして子宮内膜によって吸収される。軽い麻酔が投与され、そして医師は次いで、子宮腔の中に小さいプローブを挿入する。このプローブを通じて、レーザー光線が数分間送られる。光がフォトフリンIIを活性化し、これは子宮内膜の破壊を引き起こす。初期の結果は、有意な副作用を伴わない減少した出血を示す。

【0023】

月経過多症を処置するための他の剥離方法(例えば、マイクロ波および凍結(凍結剥離)技術)が、現在研究されている。しかし、無月経を生じる有効性、および任意の可能性のある副作用を決定するためにこれらの処置を使用する長期間の研究が、なお必要である。

20

【0024】

剥離および切除手順は子宮摘出術よりも侵襲性が少ないが、起こり得る種々の合併症が存在する。可能性のある合併症の例としては、子宮の穿孔、腸管に対する損傷、出血、または感染が挙げられる。剥離処置に付随する別の懸念としては、ガンの危険性が挙げられる。剥離は子宮を除去しないので、女性はなお、子宮内膜ガンを発症する危険性を有する(しかし、この危険性は減少される;しかし、臨床的な証拠は現在入手できない)。さらに、子宮内膜の剥離は子宮の壁を変化させるので、ガン性の変化の初期の検出は同定されることが困難であり得る。

【0025】

剥離手順の他の可能性のある副作用は、剥離または同様の手順によって引き起こされる感染、および子宮内での接着である。子宮内での接着または癒着は、子宮腔の内部の癒着組織として説明される。図6に示されるような、アッシャーマン症候群と呼ばれる子宮内接着36は、子宮12に対する損傷または外傷(例えば、子宮12に対する強力すぎる搔爬術に起因する)の結果として生じるか、または同時に偶然生じ得る、バンド様の構成体である。

30

【0026】

分娩の搔爬術の後の子宮腔の外傷性の閉塞によって生じる無月経を記載したのは、1984年の、Heinrich Fritschが初めてであった。しかし、子宮の接着についての知見がJoseph G. Asherman(彼の名からこの状態が命名された)によって医学雑誌において最初に広められたのは1948年になってからだった。1957年には、Federation of French Speaking Societies of Gynecology and Obstetricsの第17回会議によって、子宮の癒着の以下のような分類が提案された:

40

子宮の外科手術または産科学的な排出(evacuation)に関係している外傷性の癒着

結核症に由来する突発的な癒着

筋腫摘出後の癒着

化学的または物理的な試薬の攻撃に対して二次的である癒着、および萎縮性の変化によって生じる同様のもの

50

一般的には、2つのタイプの外傷性の癒着が現在認識されている。第1のタイプは子宮頸管の狭窄または閉塞である。第2のタイプの外傷性の癒着は、反対側の壁の癒着による子宮腔の部分的または完全な閉塞である。

#### 【0027】

他の用語（例えば、子宮内膜の硬化症、外傷性の子宮の萎縮、子宮動脈（uterine artesia）、子宮の癒着、および接着性子宮内膜症）もまた、アッシャーマン症候群の症状を記載するために使用されている。接着の重篤度は、一般的には、以下の3つのグループまたはクラスの1つに分類される：クラスIは、両方の小孔（すなわち、卵管の入口）が可視の状態では子宮腔の3分の1未満において生じている接着を示す；クラスIIは、1つの小孔が可視の状態では子宮腔の3分の1から2分の1において生じている接着を示す；そしてクラスIIIは、小孔が可視でない状態で子宮腔の2分の1よりも大きな部分で生じている接着を示す。

10

#### 【0028】

アッシャーマン症候群は広範囲にわたって研究されており、そして多数の記事および論文がこの主題に関して書かれているにも関わらず、優勢な原因因子（単数または複数）および生物学的機構（単数または複数）に関してはなお不確かさが存在する。外傷後の接着の形成のプロセスを説明する概略図が、図7に示される。子宮内膜が重篤に損傷されている場合には、これは肉芽組織によって置きかえられ得ると考えられている。これが生じる場合には、反対側の子宮壁は互いに接着し、そして癒着組織を形成する。詳細には、接着が形成され、そして子宮の前方および後方の表面を内腔を通じて架橋する。壁の間で形成される接着または組織は、結合組織を含む。これは代表的には、無血管性である。直後に、組織は子宮筋細胞によって浸潤され、そして後に子宮内膜によって覆われ得る。

20

#### 【0029】

従来は、子宮内での接着は、所望されない状態として認識されている（例えば、Spinalerらに対して発行された米国特許第6,211,217号、Cohnらに対して発行された米国特許第6,136,333号、およびGoldbertrらに対して発行された米国特許第6,090,997号）。実際、月経過多症についてのいくつかの公知の処置方法においては、接着の生成を回避することが推奨されている。医師が接着の形成を用いて実験した状況においてもなお、結果は有望であるとは証明されていない。例えば、Israel Journal of Medicineの1997年3月版において、Induction of Intrauterine Adhesions in Experimental Animals and Womenと題されたJ.G. Schenkerによる記事は、外科手術用のスポンジが患者の皮下の壁中に移植された実験を記載した。スポンジは、繊維芽細胞または結合組織の細胞がスポンジ内に形成されるまで皮下の壁に残された。次に、スポンジが次いで取り出され、そして同じ患者の子宮内に移植された。

30

#### 【0030】

Schenkerは、一定の期間の後、接着が、移植された繊維芽細胞を保有しているスポンジの位置に隣接している領域内で形成されたことを観察した。接着は、繊維芽細胞を保有しているスポンジと接触していない領域では観察されなかった。これらの実験は、いくつかの動物モデル（例えば、ウサギ、ラット、および霊長類）およびヒトにおいて行われた。Schenkerは、子宮内に接着を人工的に生成することが可能であるが、このような手順は実用的ではないと結論を下した。

40

#### 【0031】

上記の観点から、異常な子宮内での出血を処置するための、最少に侵襲性であるデバイスおよび方法が必要とされている。詳細には、このデバイスが、月経過多症を処置することにおいて高い成功率を有し、そして副作用または関連する合併症を最少にするかまたは有さないことが、所望される。このようなデバイスはまた、生体適合性かつ非毒性でなければならない。さらに、関連する処置方法は、患者の回復期間を短縮し、そして病院のコストを減少させるべきである。全体的には、処置方法はまた、患者の生活の質をも改善する

50

べきである。

【0032】

(発明の簡単な要旨)

一般的には、本発明は、体腔中での過度の出血を処置するための移植可能なデバイスを意図する。このデバイスは、体腔の中に送達することが可能である生体適合性の材料を含む。この生体適合性の材料は、組織の成長を促進する特性を含み、この組織の成長は、体腔内での接着の形成を生じる。生体適合性の材料の特性は、生体適合性の材料の機械的な成分、および生体適合性の材料の培養されていない生物学的な成分の少なくとも1つによって定義される。

【0033】

本発明はまた、体腔中に接着を生成するための方法を意図する。一般的には、この方法は、体腔内に移植可能なデバイスを挿入する工程を包含する。この方法はまた、体腔内の最適な部位に移植可能なデバイスを配置する工程を包含する。ここでは、最適な部位は、出血を制御するために有効な接着の形成を促進する。

【0034】

本発明はさらに、体腔内の組織に対して外傷を作成するための前処置用のデバイスを意図する。前処置用のデバイスは、一般的には、ステム部分と、このステム部分に隣接している外傷を誘導する部分とを含む。別の実施形態においては、前処置用のデバイスは、前処置用の液体と、カテーテル内に収容された、この前処置用の液体で組織を傷害するために使用される可撓性のチューブとを備える。

【0035】

本発明はまた、避妊方法を意図する。一般的には、この方法は、子宮内に移植可能なデバイスを挿入する工程、子宮内の最適な部位にデバイスを配置する工程を包含する。最適な部位は、接着の形成を促進し、そして受胎を妨げる。

【0036】

さらに、本発明はまた、子宮内で移植可能なデバイスを展開するために使用されるツールを意図する。一実施形態においては、このツールは、子宮頸部のキャップと、この子宮頸部のキャップの近位端上に配置されたガイドとを含む。代替的な実施形態においては、このツールは、この移植可能なデバイスに取り付けられた1つ以上の拡張エレメントと、1つ以上のマニピュレーターエレメントとを含む。別の実施形態においては、このツールは、移植可能なデバイスを展開するために使用され、そして接着を生成するための移植可能なデバイスの子宮内の配置に向けられるガイドを含む。

【0037】

本発明はまた、少なくとも1つの画像化が可能なマーカ含有している、子宮の組織をモニタリングするためのデバイスを意図する。このマーカは、拡張されていない子宮のサイズよりも小さいサイズと、子宮の壁にマーカを接着させるための表面とを有する。さらに、マーカは、子宮内での永久的な移植のために適切である生体適合性の材料から構成される。

【0038】

本発明はまた、子宮の組織をモニタリングする方法を意図する。この方法は、少なくとも1つの画像化が可能なマーカを子宮の内部に導入する工程、当該少なくとも1つのマーカが子宮の内部で形成された組織中に埋め込まれるようにする工程を包含する。この方法はまた、子宮の内部上での組織の特徴を評価するために、参照位置として少なくとも1つのマーカを使用する工程を含む。さらに、この少なくとも1つの画像化が可能なマーカは、子宮が月経過多症の症状について処置されている手順の間に内部に導入される。あるいは、この方法はまた、子宮内に導入される少なくとも2つの画像化が可能なマーカを含み得、これら少なくとも2つの画像化が可能なマーカは、2次元の参照フレームを提供する。

【0039】

(発明の詳細な説明)

10

20

30

40

50

図 8 を参照すると、本発明に従う子宮内移植デバイス 40 の一実施形態は、子宮 42 内に示されるように展開される。子宮 42 すなわち子宮 (w o m b ) は、女性の内部の生殖器の一部である、子宮 42 は、約 4 インチの長さおよび 3 インチの幅の中空の筋肉質の器官であり、一般的には、逆さまの洋ナシに似た形状である。図 8 に示される子宮 42 は、子宮腔 44 を明確に示すために膨張させられた状態であることに注意すべきである。しかし、子宮腔は、通常は、図 9 A および 9 B に示されているようなしぼんだ状態であることが理解されている。

#### 【 0 0 4 0 】

子宮 42 の上部の末端にある 2 つの開口部 46 は、卵管に通じ、これは卵巣につながっている (図示せず)。上部の末端の開口部 42 の反対側は、下部の狭い開口部の末端 48 である。これは、子宮 42 の子宮頸部 50 を形成し、そして膣 52 に向かって伸びる。子宮 42 の分厚い壁は、組織および筋肉の 3 つの層から構成される：内部の子宮内膜層、中央の子宮筋層、および外部の子宮外膜層。子宮 42 から分離し、そして女性の月経期間の間に月経による血流としてその体をゆだねるのは、内部の子宮内膜層または内層である。

10

#### 【 0 0 4 1 】

月経過多症と呼ばれる過剰な月経による血流または出血は、子宮内膜組織の層の異常な脱落の指標である。上記に記載されているような従来の治療 (例えば、子宮摘出術または剥離 / 切除手順) とは異なり、本発明のデバイス 40 は、無月経 (すなわち、出血の停止) を、子宮内での接着の形成を促進する移植片または物質による方法によって達成する。子宮内での接着は、子宮内膜組織の非活性化によって、出血の停止を生じる。子宮内膜組織の非活性化は、おそらく、圧力勾配または神経を調整する作用に起因する。子宮の腔の閉鎖または閉塞が生じ得る。子宮内膜組織が、内層の直接の崩壊以外の手段を通じて非活性化され、そして子宮内膜の非活性化が、少数の接着の存在下でもなお見られていることに注目することが重要である。

20

#### 【 0 0 4 2 】

一般的には、本発明のデバイスは、体腔 (例えば、子宮) 内に送達することが可能である生体適合性の材料を含む。材料は、組織の増殖を促進する性質を含み、これが、体腔内での接着の形成を生じる。この性質は、以下にさらに記載される、機械的な成分および / または培養されていない生物学的な成分によって定義され得る。本明細書中で開示されるように、本発明は一般的には、子宮について言及するが、他の体腔 (例えば、心臓、腹部の内部の腔、または他の同様の腔) もまた、本発明の範囲内に含まれる。

30

#### 【 0 0 4 3 】

図 8 および図 10 に示されるように、本発明のデバイス 40 の一実施形態は、子宮の腔 44 の内部構造に沿うように一般的に成形されたか、またはそれに沿うための物理的な特性を有している滅菌の材料を含む。一般的には、デバイスの材料は可撓性であり得るか、剛直であり得るか、または半剛直であり得、そして患者の子宮 42 の内部に合うようにサイズ決めされ得る。このように、デバイス 40 は、約 7 インチ (17 . 78 c m ) の高さ X、および約 4 インチ (10 . 16 c m ) の底辺 Y を有している、ほぼ三角形に成形されるはずである。別の実施形態 (図示せず) においては、デバイス 40 は、デバイスの送達後の子宮の解剖学的構造に順応する、流動性の液体または材料を含む。

40

#### 【 0 0 4 4 】

( デバイスの材料 )

本発明のデバイス 40 は、広範囲の種々の材料から作製され得る。これらとして、メッシュ、縫合糸、ゲル、多孔性のもの、同種異系移植片、タンパク質、ヒドロゲル、液体のシーラント、接着剤、セルロース、アルギン酸塩、組織、キトサン、粒子、発泡体、および複数の材料の任意の組合せが挙げられるがこれらに限定されない。これらの材料の特性または特徴は、非吸収性、一時的 / 吸収性であり得る (これによって、材料は、酵素的、加水分解的、機械的などを含む任意の手段を通じて体によって分解されそして排泄される) か、または永久的なもの / 再吸収が可能であり得る (これによって、材料は、宿主もしくは他の同様の組織を形成するためのいくつかのプロセスを通じて作り直される)。さらに

50

、デバイスの材料は、生体適合性であり、非毒性であるべきであり、好ましくは、米国食品医薬品局（FDA）によって承認され／審理されたものであるべきであり、接着を生成する目的を有しているヒトにおいて長期間使用されているものであるべきである。さらに、機械的な構造を有しているデバイス40の実施形態については、材料が不規則な容量および／または形状に沿うことが可能であることが所望される。一般的には、デバイス40は、それがカテーテルまたは同様のデバイス送達ツールの中に配置され、その中で保存され、そしてそこから展開され得るように設計されるべきである。

**【0045】**

一実施形態においては、材料は、織って作られた外科手術用のメッシュである。あるいは、メッシュは、撚り合わされたもの、紡がれたもの、編まれたもの、不織布、そしてそれらの任意の構造の組合せであり得る。代表的な外科手術用のメッシュの例として、以下が挙げられる：GORE-TEX（登録商標）（W. L. Gore & Associates, Arizonaによって製造されている）、Marlex（登録商標）（C. R. Bard, New Jerseyによって製造されている）、Mersilene（登録商標）（Johnson & Johnson, New Jerseyによって製造されている）、Prolene（登録商標）（Johnson & Johnson, New Jerseyによって製造されている）、Surgipro（登録商標）（US Surgical, Connecticutによって製造されている）、Surgisis（登録商標）（SIS Technology Cook Group, Indianaによって製造されている）、Vicryl（登録商標）（Johnson & Johnson, New Jerseyによって製造されている）、およびAtrium Surgical Mesh（Atrium, New Hampshireによって製造されている）。これらの材料についての特定の参照は、製図業者の製品カタログ中に見出され得る。本明細書中では詳細には開示されていないさらなる外科手術用のメッシュ材料（例えば、ポリエステル、フェルト、ポリエチレン繊維、非吸収性のメッシュ、PTFE（ポリテトラフルオロエチレン）、吸収性のメッシュ、および他のメッシュ材料）もまた、子宮内での接着36を生成するため、またはその発生を増強するために使用され得る。

10

20

**【0046】**

一般的には、これらの材料は代表的には、体の他の領域内に接着または組織の修復を生成するために使用される。このような使用の一例は、ヘルニアの修復である。それによって、特殊化されたメッシュまたはスクリーンが、適切な位置にヘルニアを保つために使用される。この適用については、材料はプラグのように作用し、弱くなった領域を強くするように周辺組織によってすぐに取りこまれる。

30

**【0047】**

抜粋した文献の参考文献は、接着のバリアであるとしていくつかの材料を記載しているが、これらの材料は、実際には、特異的な状況のもとで接着を生成することにおいて非常に良好である。1つのこのような例は、Surgicel（登録商標）酸化再生セルロース（oxidized regenerated cellulose）（Johnson & Johnson, New Jerseyによって製造されている）である。これは接着のバリア物質と考えられ、そして特定の状況のもとでは、接着の生成物質／促進物質である。したがって、接着のバリアおよび接着の促進物質の両方である材料が、本発明のデバイス40について使用され得る。

40

**【0048】**

本発明の別の実施形態においては、移植片40は、織り上げられた材料（例えば、特異的な織り方の生地）から作製される。これはまた、生体適合性でもある。この構造においては、デバイスの材料は、格子様構造（隙間または孔を有している）を作製する。これは、繊維状の組織の浸潤を促進し、接着36を生じる。材料は、金属性、ポリマー性、または生体材料（複数の材料の組み合わせを含む）であり得、そして物理的要件および手順の要件に依存して、吸収性または非吸収性であり得る。さらなる材料の規格または変数としては、織り方のタイプ（例えば、平織、目の粗い、目の詰まった、綾織、ダッチ（dutch

50

h)、逆ダッチ、ツイルダッチ、または琥珀織り(複数の織り方の組合せを含む)、メッシュの番数、繊維の直径、フィラメントのタイプ(例えば、モノフィラメント繊維またはマルチフィラメント繊維)、あるいは、織りの先端に内部連結が存在するかどうかを挙げられ得る。織り上げられた材料についてのさらなる規格、変数、および一般的な情報を含む参考文獻は、S e f a r A m e r i c a , I n c . , D e p e w , N e w Y o r k ( 1 9 9 8 年 の 日 付 で 文 献 小 冊 子 が 販 売 さ れ る ) で あり ます。これは、本明細書中で参考として援用される。

#### 【0049】

あるいは、本発明のデバイス40はまた、織られていない材料からも作製され得る。1つのタイプの織られていない材料は、ランダムな繊維束54である。繊維束54は、織り上げられたメッシュと同様の薄いマットであり得、不規則な繊維のパターンを有する。不規則な繊維のパターンを有している材料の例として、S c o t c h b r i t e ( 登 録 商 標 ) またはB r i l l o ( 登 録 商 標 ) パッド材料が挙げられる。さらに、材料は、任意のモノフィラメントまたはマルチフィラメント材料から組立てられ得る。移植片について使用され得るモノフィラメント材料の例は、縫合糸の材料(例えば、P r o l e n e ( 登 録 商 標 ) またはV i c r y l ( 登 録 商 標 ) ( J o h n s o n & J o h n s o n , N e w J e r s e y によって製造されている)である。織られていない材料の繊維は、ランダムな方向に並べられているが、繊維の構造によって、図11に示されるように付随する有効な孔の大きさ56を生じる。織られていない材料のさらなる例として、上記に列挙された全ての材料が挙げられる。なぜなら、織物に組み立てられた材料はまた、ランダムな繊維束54へと製造され得るからである。

#### 【0050】

多数の製造方法および関連する技術が、本発明のデバイス40において使用される織り上げられた材料および織られていない材料を製造するために使用され得る。例えば、一実施形態においては、0.003から0.007インチ(0.00762cmから0.01778cm)の範囲内の厚みを有しているモノフィラメントは、0.118インチから0.197インチ(0.3cmから0.5cm)のセグメントに切断される。次いで、このセグメントは、球または立方体のような予め決定された構造に成形される。多孔性の個々の形状は、次いで、最終的な材料のデザインに並べられる。得られた材料の空隙率は、繊維の大きさおよび形状、ならびに繊維の圧縮の量(密度)に依存する。本開示の範囲内である他の製造技術の例としては、加熱、超音波による切断、冷間切断、超音波溶接、射出成形、圧縮成形、スタンピング、延伸、成形、および詳細には開示されていないが当該分野で周知である他の技術が挙げられる。

#### 【0051】

別の実施形態においては、本発明のデバイス40は、多孔性の材料から作製される。このような有効性の材料の例としては、セラミック、アルミナ、シリコン、粉末状にされた金属、N i t i n o l ( 登 録 商 標 )、ステンレス鋼、チタン、多孔性のポリマー(例えば、ポリプロピレン、ポリエチレン、アセタール、ナイロン、ポリエステル)およびこのような材料の任意の組合せが挙げられるがこれらに限定されない。これらの材料(および詳細には記載されていないが請求される本発明の範囲に含まれる他の材料)は、本質的には多孔性ではない場合があるが、種々の製造および処理技術が、この材料が選択的な空隙率の特性を生じるように使用され得る。

#### 【0052】

さらに、これらの材料の1つ以上がさらに、メッシュマトリックス(すなわち、メッシュに織り上げられたかまたはランダムな方向で構成された多孔性の繊維)中に取りこまれ得る。あるいは、材料は、マトリックスに構築される等しいまたは異なる大きさまたは形状の多くの粒子として形成され得る。別の実施形態においては、ポリマー性の材料が、目の粗い孔のセルを有するスポンジ様の材料を形成するように製造され得る。このスポンジ様の構造は、接着36を促進するだけでなく、移植片40が子宮腔44の内部の領域に良好に沿うこともまた可能にする。このような材料の特異的な例として、I v a l o n、ポ

リビニルスポンジ (C. R. Bard, New Jersey によって製造されている) および Surgifoam (登録商標) (Johnson & Johnson, New Jersey によって製造されている) が挙げられる。しかし、本明細書中では詳細には列挙されていない他の材料もまた使用され得ることに留意すべきである。

【0053】

材料の孔の大きさ、ならびに材料の物理的な特徴の両方が、移植片40の有効性に影響を与える。これらの材料の特性は、メッシュ中に展開するかまたはその中に増殖する組織のタイプを決定し、そして最終的には、子宮42の中に形成する接着36のタイプを決定する。月経過多症の処置についてのこれらのパラメーターの間での直接的な相関関係は、内殖組織に基づく既存の材料の分類またはタイプ (例えば、ヘルニアの修復のために使用されるもの) によって決定され得る。例えば、タイプIは、75ミクロンよりも大きい孔の大きさを有する材料を含む。これは、マクロファージ、繊維芽細胞 (繊維増殖症)、血管 (脈管形成)、およびコラーゲン繊維の孔の中への成長を可能にする。この孔の大きさは、Prolene (登録商標) (Johnson & Johnson, New Jersey によって製造されている)、Marlex (登録商標) (C. R. Bard, New Jersey によって製造されている)、および上記に記載されている他のメッシュにおいて見られる孔の大きさに類似している。このように、タイプIの材料は、適切なデバイスの材料である。

10

【0054】

タイプIIの材料は、少なくとも3分の1の直径において10ミクロン未満の孔の大きさを有する微孔性のメッシュである。GORE-TEX (登録商標) (W. L. Gore & Associates, Arizona によって製造されている)、PTFE、および他の外科手術用の膜のような材料が、これらのメッシュの代表例である。したがって、タイプIIの材料もまた、適切なデバイスの材料である。

20

【0055】

タイプIIIの材料はマルチフィラメントを含み、そして微孔性および/または微孔性の成分を含有する。一般的には、タイプIIIの材料は種々の孔の大きさを有し、タイプIおよびタイプIIの材料の組み合わせである。タイプIIIの材料いくつかの例としては、Dacronメッシュ (例えば、Mersilene (登録商標) (Johnson & Johnson, New Jersey によって製造されている))、撚り合わされたポリプロピレンメッシュ (例えば、Surgipro (登録商標) (US Surgical, Connecticut によって製造されている))、および孔をあけられたPTFE (例えば、GORE-TEX (登録商標) MYCROMESH (登録商標) (W. L. Gore & Associates, Arizona によって製造されている)) が挙げられる。これらおよび本明細書中では詳細には列挙されていない他のタイプIIIの材料もまた、本発明のデバイス40について使用され得る。

30

【0056】

本発明の別の実施形態においては、デバイスまたは移植片40は、液体のシーラントまたは接着剤 (例えば、コラーゲン、組織/コラーゲン、トロンビン、ポリマー、フィブリンに基づくシーラント、およびそれらの任意の組合せ) から製造される。一般的には、これらの材料は代表的には、液体の形態で構成される。しかし、コラーゲンは非常に一般的な物質であり、多数の形状 (小麦粉、圧縮されたマットパッド、織られていない繊維、または種々の密度および/もしくは空隙度を有している他の成形されたか、押出されたか、もしくは圧縮された形状を含む) の中で見出され得る。本明細書中で意図されるコラーゲンおよび組織/コラーゲン材料の例としては、Avitene (登録商標) (C. R. Bard, New Jersey によって製造されている)、Helitene (登録商標) (Integra Life Sciences Corporation, New Jersey によって製造されている)、Dermalogen (登録商標)、Dermaplant (登録商標) (Collagenesis, Inc, Massachusetts によって製造されている)、Apligraf (登録商標)、Engineered

40

50

Collagen Matrix (登録商標)、および Vitrix (登録商標) (Organogenesis Inc., Massachusetts によって製造されている) が挙げられる。コラーゲンは合成され得るか、またはウシ、ブタ、もしくはヒトの供給源から誘導され得る。

【0057】

コラーゲン-トロンピンシーラントの一例は、Costasis (登録商標) である。Cohesion Technologies, California によって製造されている Costasis (登録商標) は、患者の体内の種々の部位での出血を停止または制御するための止血剤としての使用のためのコラーゲン-トロンピン複合物である。この材料は、ウシの筋原繊維のコラーゲン、および塩化カルシウム中に懸濁されたウシのトロンピンから構成される。適用時に、フィブリノーゲン (例えば、患者の血漿から採取される) が Costasis (登録商標) と混合され、それによってコラーゲンを増強させられた液体の止血剤を形成するようにトロンピンによって切断されるフィブリノーゲンを提供する。得られた液体の材料は、次いで、出血を制御するために標的部位に対して適用され得る。

10

【0058】

あるいは、液体のシーラントの物理的な特性が、特異的な形状または柔軟な幾何学的形状の止血薬の固形物を生成するために変更され得る。一実施形態においては、シーラントの材料は特異的な流動要件を有しているキャリアマトリックス中に配置され得、そしてシーラントの物理的な特徴を変更するために熱または湿気によって活性化され得る。適切なキャリアマトリックスの一例は、トロンピンに基づく Costop (登録商標) である (これもまた、Cohesion Technologies, California によって製造されている)。しかし、Costasis (登録商標) とは異なり、Costop (登録商標) は、患者に由来する血漿は必要とはしない。患者の血液をトロンピンに基づく Costop (登録商標) と単純に混合することが、血小板の活性化を引き起こすために十分である。血液とトロンピンとの混合の直後に血小板の活性化が生じ、トロンピンはさらに、フィブリンの凝塊を形成するように混合物を触媒する。このように、血小板の活性化が凝塊の形成を開始する。コラーゲン-フィブリンマトリックスが発達し、標的部位で作成されることになる組織についての基部または支持構造を形成する。したがって、月経過多症を処置するために使用される場合には、Costop (登録商標) は、患者の子宮42内に配置され、コラーゲン-フィブリンマトリックスを形成する。新しく形成された組織は、子宮42の前方および後方の壁を互いに架橋し、それによって接着36を促進し、そして無月経を促進する。

20

30

【0059】

別の方法および成分もまた、液体のシーラントの物理的な特性を改変するために使用され得る。本明細書中では詳細には言及されていないが、これらの方法および成分は適用可能な分野で周知であり、したがって、本発明の開示および請求される本発明の範囲内にある。

【0060】

別の実施形態においては、本発明のデバイス40は、同種異系移植片 (すなわち、レシピエントと同じ種のドナーから採取された組織の移植片) から作成される。これらの材料は、新しい組織の形成のためのマトリックスとして、同種異系移植片組織の構造および特性を使用する。Osteofil (登録商標) (Regeneration Technologies Inc., Florida によって製造されている) が1つのこのような材料の一例である。Osteofil (登録商標) は患者の子宮42内に配置され、そして繊維性の組織がマトリックス内に形成される。この新しい組織は、接着36のための基礎を形成する。Regeneration Technologies Inc. による同種異系移植片組織は、最初に、鉤物質を除去された骨として意図される。しかし、動物またはヒトに由来する他の組織もまた使用され得る。Osteofil (登録商標) に加えて、Natural Matrix (異種移植片) (例えば、OsteoGraf (登

40

50

録商標) N - B l o c k ( C e r a M e d D e n t a l , L L C , C o l o r a d o によって製造されている)、および種々の公認の組織バンクから入手可能である他の組織を含むがこれらに限定されない他の同様の材料もまた、特許請求される本発明の範囲内にある。

【0061】

なお別の実施形態においては、タンパク質材料が本発明のデバイス40を製造するために使用される。種々の会社および機関が、スティック状の表面および取り付け可能な表面の両方を作成するためにタンパク質の使用を研究している。このような会社の1つは、S a n D i e g o , C a l i f o r n i aにあるProtein Polymer Technologyである。Protein Polymer Technologyは、組換えDNA技術を使用して合成の遺伝子を作成する。詳細には、Protein Polymer Technologyは、低分子タンパク質の基礎単位を高分子量のポリマーに構成することが可能である。

10

【0062】

特異的なタンパク質の適用を作成するために財産所有権を有する技術を使用する別の会社は、G e l - D e l T e c h n o l o g i e s ( S t . P a u l , M i n n e s o t a )である。Gel-Del Technologiesは、Protein Polymer Technologyおよび他の同様の会社と同様に、種々の方法を使用してタンパク質を処理する。タンパク質の物理的な構造および組成は、タンパク質の広範囲の種々の特性を作成するために改変される。例えば、細胞性のレセプターを有するタンパク質が作成されている。このレセプターは、活性な会合または接着36を促進する。タンパク質の物理的な特性(例えば、形状)およびその側鎖エレメントは、繊維性の応答の発生および所望される接着36の形成に影響を与える。詳細には、利用可能な側鎖のエレメントは、タンパク質構造への組織の選択的な浸潤を調節し、それによって組織の標的部位に接着36を生じる。

20

【0063】

一般的には、タンパク質は広範囲の種々の形式で開発され得る。種々のタンパク質の形式の例としては、小さいビーズ、シート、細片、または他の規則的もしくは不規則な形状の構造が挙げられる。タンパク質の形式によって、タンパク質が、接着の形成に必要な応答を生成するために、例えば、子宮42内に移植されることを可能にする。

30

【0064】

本発明の別の実施形態においては、デバイスまたは移植片40はヒドロゲル材料から製造される。ヒドロゲルは干渉性の(コヒーレントな)三次元ポリマーネットワークであり、これはポリマーネットワークの解離を伴うことなく大量の水を吸収し得る。それらの調製方法に基づくヒドロゲルの分類には、ホモポリマーヒドロゲル、コポリマーヒドロゲル、マルチポリマーヒドロゲル、および相互に浸透するヒドロゲルが含まれる。一般的には、ヒドロゲルは、キトサン誘導体またはポリエチレンイミンをポリビニルピロリドン(PVP)とともに取り込んでいる親水性ポリマーである。ヒドロゲルはまた、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール(PVA)、またはポリエチレングリコール(PEG)を含有し得る。1つの一般的なヒドロゲルの例は、ポリHEMA(ポリ(2-ヒドロキシエチル)メタクリレート)である。これらの高度に適合性の水可溶性ポリマーシステムは、優れた物理的特性を保有しているゲルを形成するように互いに自然に混合する。これらの特性は、ゲルの化学的性質(すなわち、調剤)、有効成分、および生体分子(これは、生物学的活性を損なうことなく容易に取りこまれ得る)によって変更され得る。溶解され得るか、乳濁化され得るか、または懸濁され得る実質的に任意の材料が、ゲルの形成の前に添加され得、そして最終的には完成したゲル中に分散させられ得る。

40

【0065】

ヒドロゲルAquatrix(登録商標)II(Hydromer, New Jerseyによって製造されている)は、1つのこのようなヒドロゲル製品の例である。ゲルは、例えば、Marlex(登録商標)(C.R. Bard, New Jerseyによって

50

製造されている)、Mersilene(登録商標)(Johnson & Johnson, New Jerseyによって製造されている)、Surgipro(登録商標)(US Surgical, Connecticutによって製造されている)、Surgisis(登録商標)(SIS Technology Cook Groupによって製造されている)、または粉碎される、挽いて粉にされるなどの任意の他の材料のような任意の上記の材料で充填され得、そしてヒドロゲル材料と混合され得る。この構造においては、ヒドロゲルは、足場または格子材料の分散を可能にするためのキャリア材料として作用する。次いで、この材料は、粒子の懸濁を伴う流動性の液体として送達され得る。さらに、ゲルは、30日から60日以内に体によって吸収されるかまたは再吸収されるように処方され得る。しかし、粒子/メッシュは残ったままであり、標的部位で所望される接着36を形成する。別の実施形態においては、ゲルは非吸収性であるように処方され得る。非吸収性のゲルの場合には、ゲルは、標的部位に配置され得、そして次いで、小さい孔を形成するように気体を吹きかけられる。孔はメッシュの開口部または孔と同様の様式で作用し、組織の内殖を可能にし、そして最終的には接着36を形成する。

10

20

30

40

50

#### 【0066】

一般的には、本発明のデバイス40とともに使用される材料は、吸収性および/または非吸収性の材料または成分の組合せから構成され得る。一実施形態においては、吸収性の材料は、放射線不透過性のマーカー、または標的部位が画像化されることを可能にする画像化が可能なマーカーの任意の他のタイプから構成され得る。別の実施形態においては、吸収性の材料は、患者の標的部位で非吸収性の材料を固定するために使用され得る。例えば、吸収性の材料は、子宮頸部のキャップを構成し得る。子宮頸部のキャップがデバイス40の移植の時点で挿入され、そして子宮42内で適所にデバイス40を保つ。約8週間以内に、接着36が形成し、そして患者の体がデバイス40の吸収性の材料を吸収する。

#### 【0067】

##### (使用方法)

子宮内での接着36を生成するための多くの方法が本明細書中で意図される。それぞれの方法論は、接着36を生成するためのわずかに異なる機構を有する。上記に説明されるように、接着の生成のための実際の機構の限定された理解しか現在既知ではない。しかし、子宮内での接着36は無月経を生じるのと同じ機能を行うようである。

#### 【0068】

一実施形態においては、デバイス40の大きさおよび/または形状が、子宮42内での効率のよい接着の発生を促進するために最適化される。別の実施形態においては、デバイス40は、子宮42内での接着の収量(すなわち、100%までの被覆率)を最大にするために、実質的に子宮内膜の全体の領域と接触するように構成される。あるいは、デバイス40の部位特定の展開および/または配置のための、子宮42内での最適な位置が存在し得る。このように、移植片40は、効率のよい接着の形成(すなわち、子宮内膜の100%未満における接着)のために子宮内膜の特定のまたは離散性の領域と接触することのみを必要とする。例えば、デバイス30は、子宮42ではなく子宮頸管中に配置され得、出血を制御するために十分な接着36を生じる。別の例としては、デバイス40は、子宮42内の特定の部位のみに配置され得る。あるいは、子宮および子宮頸部の位置の組合せが、有用な接着の形成のために使用され得る。

#### 【0069】

本発明の別の実施形態においては、移植片またはデバイス40は、過度の出血の領域である子宮42内の特定の領域を評価し決定するための手段を含み得る。これらの離散性の領域は、次いで、これらの標的部位で接着36を特異的に形成するために処置され得る。このアプローチは、子宮内膜を存続が可能であるままにすることを可能にし、同時に出血を減少および/または制御する。子宮内膜は完全には除去されないため、この方法は、手順の取り消し(すなわち、接着の除去)が可能であり得る。研究は、接着36が除去され得、したがって子宮の生存性が回復させられ得ることを示した。

#### 【0070】

一般的には、本発明の使用法または処置システムは、事実上避妊具である。デバイスまたは移植片40は、子宮内膜組織を非活性化する子宮内での接着36を生成する。さらに、接着36はまた、卵管および/または卵管への入口をふさぎ得る。これは次いで、妊娠の可能性を排除し(すなわち、受胎を妨げ)、そして出産の可能性を排除する。しかし、子宮42内の限定された領域のみが接着36の形成を必要とする場合には、手順およびそれに付随する効果は、取り消され得る。したがって、接着36が広範囲ではない場合には、子宮が月経機能を回復すること、および妊娠の可能性を回復するが可能である。

#### 【0071】

接着の形成または被覆率は、被覆の位置(これは、デバイスの位置に関係している)だけではなく、被覆の割合においてもまた重要である。本明細書中で記載されるデバイス40および方法は、子宮内膜の全体の領域に広がる接着36の100%の被覆を生成するように指向されるが、100%未満の接着および/または子宮内膜の領域の被覆に関係している代替のデバイスの構造および使用方法もまた、本明細書中で意図されることが理解されるべきである。例えば、一般的には、被覆の割合は75%より大きくなければならず、かつ/または被覆の位置は子宮の下から3分の2および/もしくは子宮頸管全体の中であるべきである。本明細書中では詳細には記載されていないが、他の被覆の選択もまた、特許請求される本発明の範囲内に含まれる。

#### 【0072】

一般的な接着の形成は、炎症の状態および外来の物体(すなわち、子宮内デバイス40)に対する局在化された応答である。搔爬術または他の前処置(以下でさらに議論される)は、子宮内膜に対する外傷を生じ、そして炎症応答を開始する。次いで、体は、外傷を治癒させるための手段として損傷にねらいをつけて線維芽細胞(結合組織)を作製することを開始する。これらの線維芽細胞は、局在化された炎症に対して応答し続け、ますます線維状組織を作製する。線維状組織が作製されると、子宮42の前方および後方の壁が、瘢痕組織によってより近づいて連結される。子宮筋細胞は、最終的に瘢痕組織に浸潤し、そして周辺組織が子宮内膜を再吸収する。子宮内膜組織の長期間の非活性化は、接着36によって生成される子宮内圧の増加に一部起因すると考えられる。本明細書中では詳細には記載されていない他の調節因子もまた存在する。これらは、子宮内膜の非活性化に関係し得る。

#### 【0073】

永久的な子宮内での接着36を生成し、そして月経過多症を処置することに加えて、本発明の子宮内デバイス40は、一時的な基準でまたはライフスタイルの選択肢としてもまた使用され得る。開示される移植デバイス/システム40はまた、期限を有するかどうかの選択肢を女性に与え得る。したがって、デバイス40は、女性が主要な外科手術を受けることを必要とせず彼女らの月経期間を終わらせるための便利なものとして使用され得る。さらに、デバイス40は、辛い月経周期または月経前症候群を排除するために使用され得る。なお別の選択肢として、デバイス40は、一時的な避妊の手段として使用され得る。女性が子供を有する準備が整った場合には、この手順は取り消され得、それによって接着36が除去され月経が回復する。

#### 【0074】

(前処置)

本発明の一実施形態においては、接着36を生成するために使用される方法論は、子宮42の中でのデバイス40の配置の前に、子宮内膜の前処置を含む。前処置の方法は、直接的または間接的のいずれかであり得る。一般的には、間接的な前処置は、手順の前の一定の期間の間に行われる。対照的に、直接的な前処置は、実際の手順の間に行われる。

#### 【0075】

直接的な前処置(機械的な手段、化学的な手段、またはそれらの組合せを通じる)は、子宮42からの治癒応答を呼び出すために行われる。1つのタイプの直接的な前処置は、デバイス40の展開の前に子宮内膜に対して外傷を生成することを含む。この外傷、またいくつかの場合によっては、組織の壊死を達成するための方法は、搔爬または子宮内膜の剥

10

20

30

40

50

離の形成を含み得る。これらの方法は、鋭いまたは鈍い搔爬器（真空搔爬器）、ローラーボール電気焼灼デバイス、熱エネルギーデバイス（例えば、再循環温水）、温水充填バルーン、高周波（RF）エネルギーディレクター、マイクロ波、低温デバイス（組織を凍結させるため）、細胞傷害性薬剤、強力なLASER光線、および子宮内膜の内層に対して外傷を生じることが可能な他のデバイス（このようなデバイスの組合せを含む）を用いて行うことができる。

#### 【0076】

本発明に従う前処置デバイス60の一実施形態が、図12Aおよび12Bに示される。前処置デバイス60は、ボトルブラシ形の構成と同様に構成され、また移植片としても機能し得る。この形状においては、前処置デバイス60は、ステム部分62および隣接している外傷を誘導する部分64（剛毛またはスパイク様の突起から構成される）を含む。デバイスのステム62は、硬質ポリマー、ABS、ナイロン、PVC、金属（例えば、ステンレス鋼またはアルミニウム）、およびこのような材料の任意の組合せから作製され得る。剛毛64は、半硬質ポリマー、ナイロン、またはポリエチレンから作製され得る。あるいは、外傷を誘導する部分64は、図12Cに示されるような、組織をこすり取ることが可能なBrillo（登録商標）パッド様構造66として構成され得る。Brillo（登録商標）部分66は、硬化剤でコーティングされたコラーゲンから構成され得、そしてカテーテル68から展開されると自ら膨らみ得る。

10

#### 【0077】

送達の前には、デバイス60のブラシまたは剛毛部分64は、カテーテルまたは他の同様のタイプの送達ツール68の遠位部分70の中に含まれる。好ましくは、送達ツール68の外表面は、患者への容易な挿入を可能にするために平滑および/または潤滑である。送達および処置手順の間に、送達ツール68は、子宮頸部を通じて患者の内部に挿入され、そして遠位部分70が子宮42内に配置される。前処置デバイス60は、デバイス60の剛毛部分64が標的部位で展開されるように操作される。デバイス60はさらに操作され（例えば、回転させられ、撚られ、押され、そして/または引っ張られ）、その結果、ブラシ形部分64は子宮内膜組織に炎症を起こさせる。ブラシ形部分64は次いで、前処置デバイス60から切り離され、患者の子宮42内に残される。デバイス60の剛毛64は、線維性の組織の内部への増殖が可能であり、そして接着の形成を促進する。移植片40が展開させられた後、カテーテル68が患者から取り出される。

20

30

#### 【0078】

図12Dは、ボトルブラシ形前処置デバイス60の代替の実施形態を示す。デバイス60の遠位部分70は、多分岐のブラシ72を含む。この構造によって、組織に対する十分な外傷を生じるために必要な操作の量を減少させ、また子宮内膜のより大きな被覆を可能にする。

#### 【0079】

ボトルブラシ形前処置デバイス60のなお別の実施形態においては、デバイス60の遠位部分70は、図12Eに示されるような、有棘ワイヤーと同様の鋭利な突起74を有するワイヤーを含む。このボトルブラシの形状を用いる場合には、前処置デバイス60の有棘ワイヤーの末端74が子宮内膜の十分な傷害を生じるように組織の表面にわたって、回転させられ、撚られ、押され、そして/または引っ張られる。あるいは、子宮内膜組織をさらに剥離させる別の手段として、ワイヤー74に対して電流が印加され得る。

40

#### 【0080】

図12Fを参照すると、前処置デバイス60のボトルブラシ形部分はまた、キャップまたはコラーゲンプラグ76の形状に設計され得る。コラーゲンプラグ76は表面が自然に剥離され、そして操作および展開のためにスタイレット78に取り付けられる。スタイレット78は、子宮内膜に対する十分な外傷を生成するために、回転させられ、押され、または引っ張られる。あるいは、結晶性の材料が、より大きな表面の粗雑さを生成するために、プラグ76のコラーゲン中に包埋され得る。前処置手順が完了した後、プラグ76はスタイレット78からネジを回してはずされ、そして接着の形成を促進するために子宮42

50

内に残される。

【0081】

図13Aおよび13Bを参照すると、前処置デバイス60の代替の実施形態は、ワイヤーで形成された遠位端80を含む。デバイス60の遠位部分は、1つ以上のワイヤー82から構成される。これらは、卵泡だて器または泡だて器様のデザインを形成するように構成される。Nitinol（登録商標）、ステンレス鋼、チタン、および他の同様の材料（このような材料の組合せを含む）が、デバイス60のワイヤー82を製造するために使用され得る。子宮頸部50を通じて患者の子宮42内への挿入の前に、ワイヤー82は、送達ツールのカニューレ68内に引き込まれる。ワイヤー82は、カニューレ68内に適合するように、傘を閉じると同様に互いに畳まれ得るか、または図13Cに示されるように、デバイス60の中心軸に向かって撚られ得る。デバイス60が子宮42内に配置された後、ワイヤーで形成された遠位端80が展開させられ、ワイヤー形状をデバイス60の中心軸から放射状に膨らませる。次いで、デバイス60は、子宮内膜を引っかくまたは傷害させるために、搔爬様の作用で操作される。前処置手順が完了した後、ワイヤーで形成された遠位端80が引き込まれ、そしてデバイス60が患者から取り出される。

10

【0082】

本発明の別の実施形態においては、粗雑な外表面を有しているバルーン84が、子宮内膜に対する外傷を誘導するために使用される。図14Aおよび14Bに示されるように、バルーン84は収縮され、そして展開の前にはカニューレ68の内腔に収容される。前処置デバイス60の遠位の部分が正確に子宮42内に配置された後、バルーン84が展開されるか、または子宮腔を満たすように放射状に膨張される。図14Cに示されるバルーン84の外表面は、種々の微細なワイヤー、刃、小さい剛毛、または組織を剥離することが可能な他の剥離性の構造を含み得る。次いで、デバイス60は、例えば、回転され、押され、そして/または引っ張られ、あるいは繰り返し膨張されそして収縮されるように操作される。その結果、バルーン84の剥離性の表面が子宮内膜に炎症を起こさせる。前処置手順が完了した後、バルーン84は収縮させられ、そしてカニューレ68中に引き込まれ、デバイス60が患者の子宮42から取り出される。

20

【0083】

図15を参照すると、本発明のこの実施形態の前処置デバイス60は、子宮内膜に対して外傷を生成するかまたは子宮内膜を傷害させるために、「サンドブラッシング」または液体剥離技術の1つのタイプを利用する。カテーテル68内に収容された曲がった操縦できる先端を有している可撓性のチューブ86が、前処置用の液体88を送達し、それによって組織を傷害させるために使用される。一実施形態においては、液体88は、水蒸気中に懸濁されたかまたはその中に入り込まされた、結晶質の塩を含む。送達の前に、患者の子宮42は、気体（例えば、二酸化炭素（CO<sub>2</sub>））または機械的なスプレッダーを利用して、子宮内膜の表面の領域全体を完全に暴露するように、膨張され得る。次いで、前処置デバイス60が子宮頸部50を通じて患者の子宮42内に挿入される。デバイス60が子宮42内に適切に配置された後、液体懸濁物88が子宮内膜を侵害しそして組織を吹き飛ばすように、操縦できる先端が子宮42内で操縦される。手順が完了した後、前処置デバイス60が患者から取り出される。カテーテル内に収容された曲がった操縦できる先端を有している可撓性のチューブは一実施形態であるが、他のチューブおよび/またはカテーテルの形状ならびに操縦/誘導手段もまた、本明細書中では詳細には記載されていないが、特許請求される本発明の範囲内に含まれる。

30

40

【0084】

間接的な前処置は、薬剤の使用、または患者自身の生物学的なタイミング周期を含む。一実施形態においては、ホルモン薬物療法が、子宮内膜の厚みを減少させることを助けるため、および手順の前に患者をダウンレギュレートするために使用される。デポルプロン（depolupron）（酢酸ルプロリド（luprolide acetate））のような薬物は、3.75 gm/月の投与量で与えられた場合に、このような応答を刺激するために使用され得る。この薬物療法は、デバイス40を受容させる60日前までに開始

50

され得る。さらに、この処置は、標的部位でのデバイス40の完全な受け容れを確実にするために、移植後の期間に継続され得る。あるいは、他のホルモンを変化させる医薬品（例えば、プロゲステロン、エストロゲン）、抗生物質、薬物、または他の間接的な予備処置用の調製物もまた、患者の子宮42内へのデバイス40の移植の前に使用され得る。

#### 【0085】

代替の実施形態においては、間接的な前処置は、患者の正常な月経周期に対してデバイスの移植手順のタイミングを合わせることを含む。例えば、数人の患者については、最適なタイミングは、患者の子宮内膜が特定の状態または症状にある時点として定義される。一般的には、子宮内膜が、月経周期の開始および終了時の、その最も薄い時点である。詳細には、出血の開始後4日目または5日目が、子宮内膜がその最も薄い状態にありそして再形成を開始するときとして公知である（すなわち、増殖段階としてもまた公知である）。このように、子宮内膜は傷害に対して最も敏感であり、そして接着の形成のための最適な状態であるはずである。したがって、これらの期間中に本発明の子宮内デバイス40を使用して手順を行うことが最も有利である。さらに、タイミングを合わせることはまた、子宮内膜の内層をさらに最適化するために薬物療法と組合せても使用され得る。

10

#### 【0086】

前処置方法の別の実施形態は、薬物、ホルモン、または他の化学薬品を、単独で、または先に開示される機械的な前処置デバイス40と組合せてのいずれかで使用する。例えば、機械的なデバイス40は、乾燥形態で組み立てられた化学薬品でコーティングされ得る。化学薬品は加水分解され、そしてそれによって、それらが患者の体液および/または組織と接触した際に活性化される。あるいは、化学薬品（単数または複数）は、処置部位に液体の形態で分散させられ得、そして特定された期間にわたって組織上で作用させられる。この期間の終わりに、移植片が展開され得るか、または代替として、移植片が展開させられる前に反応が停止される。

20

#### 【0087】

適切な化学薬品の例として、弱酸、弱塩基、生理食塩水（浸透圧の影響を生成するための高濃度の塩を有する）、硝酸銀、キニン溶液、モルイン酸ナトリウム、四ナトリウム（sodium tetradecyl sulfate）、アルコール、ホルマリンを有するアルコール（すなわち、ホルムアルデヒド）、および子宮内膜に対する傷害を引き起こす他の同様の硬化剤/壊死剤または化学薬品が挙げられる。この前処置手順はまた、手順後の化学薬品の中和、それに続く適切な接着の形成を可能にするための子宮腔の洗浄を必要とし得る。

30

#### 【0088】

##### （後処置）

デバイス40が患者の子宮42内の標的部位に移植された後、患者は、子宮42内で起こり得る可能な感染を処置するために抗生物質を与えられ得る。低い程度の感染を排除することは所望され得ないが（なぜなら、これは、子宮内での接着の良好な生成を可能にする因子の1つであり得るからである）、長期間の解消することができない感染は、不所望であり、処置されるべきである。あるいは、さらなるホルモン療法、薬物、または化学薬品もまた、後処置として（患者をダウンレギュレートするために）または手順後の規定された期間にわたって、患者に与えられ得る。

40

#### 【0089】

##### （デバイスの展開方法）

本発明のデバイス40の展開のための好ましい方法は、膣を介する、そして子宮頸部を介するものであり、外科手術による介入を必要とせず、したがって、これは無菌で行われ得る。一般的には、カテーテル、カニューレ、または同様のデバイス68が子宮頸部50を通じて、そして患者の子宮42内に挿入される。液体、気体、または機械的な手段が、子宮42を拡大させるために使用され得、それによってデバイス40の送達を容易にする。次いで、デバイスまたは移植片40がカテーテル68を通じて、さらなるツールの使用を伴ってまたはそれを伴わずに、カテーテル68の遠位端の外に、および子宮腔44の中に展開させられる。デバイスの送達後、カテーテル68は患者から取り出され、そして子宮

50

42は続いてその自然な状態に縮小または潰れた状態にされ、それによって子宮壁の全てがデバイス40と接触させられる。ほとんどの場合には、この手順は、子宮鏡または他の画像化デバイスの使用を伴わずに行われる。したがって、この手順は、子宮腔の直接的な可視化を伴わずに行われる。しかし、必要な場合には、超音波および蛍光顕微鏡のような画像化技術が使用され得る。一般的には、本発明の手順は、患者が外来患者という設定で処置されることを可能にし、そして最少限の痛みの管理および時間を要する。

#### 【0090】

代替の実施形態においては、さらなる装置またはツールが、本発明の移植片40とともに使用される。さらなる装置は、子宮頸部50への経路を形成する中空チューブまたはガイドである。ガイドは、患者の内部に永久的または一時的のいずれかで移植される。あるいは、装置はまた、内腔、チャンネル、または他の同様に構成された構成要素であり得る。この装置によって形成される経路は、デバイス40の容易な挿入を可能にするだけでなく、子宮腔44の排液をもまた可能にする。さらに、この経路はまた、子宮腔44の手順後の治療または将来の診断のためにも使用され得る。例えば、必要とされる場合には、子宮組織の生検が、アクセスのための入口(port)としてチャンネルを使用して行われ得る。

#### 【0091】

あるいは、子宮頸部のキャップはまた、展開または送達ツールと組合せて使用され得る。図16Aおよび16Bに示されるように、子宮頸部のキャップ90は、患者の子宮頸部50に展開される逆止め弁デバイス92を含む。逆止め弁92に加えて、キャップ90はまた、キャップの近位端に配置された中空チューブまたはガイド94を含む。図16Aに示される実施形態においては、ガイド94は、カテーテル96のようなツールへのアクセスを可能にする。最初に、キャップ90がカテーテル/送達ツール96に取り付けられる。キャップ90の弁またはダックピルの部分に配置された1つまたは複数のスリット98が開いて、図16Cに示されるように、そこを通じるカテーテル96の通過を可能にする。カテーテル96が子宮頸部50を通じてそして患者の子宮42内に挿入されると、キャップ90が子宮頸部50の上に展開させられる。移植片40が送達され、そしてカテーテル96が子宮42から取り出された後、キャップ90は子宮頸部50に取り付けられたまま残される。

#### 【0092】

別の実施形態においては、子宮頸部のキャップは、中空チューブまたはカテーテル体96に取り付けられた、カップ型デバイス100を形成する。図16Dを参照すると、カップ100は、患者の子宮頸部50に取り付けられ(図示せず)、そして液体を分散させ、真空を生成し、ツール(電流ワイヤーのような)を送達し、移植片を展開させるための1つまたは複数の内腔/入口を含む。さらに、展開ツールはまた、腔を拡大させ、そしてツールのカテーテル部分のそこを通じる自由な移動を可能にするために、開孔器(speculum)102を含むように構成され得る。

#### 【0093】

本発明の別の実施形態においては、デバイスの展開は、腔の開口および子宮頸部50を通じて挿入されたカニューレまたはカテーテル96を通じて行われる。カニューレは、子宮42の内部へのアクセスの手段を提供する。図17に示されるように、カニューレまたはカテーテル96の遠位端104は、非外傷性(atraumatic)な平坦(blunt)な先端106を含む。先端106は、低デュロメータの材料(例えば、シリコン、低デュロメータのPVC、ポリウレタン、熱可塑性エラストマー(TPE)、または50デュロメータ未満のショア硬度を有している他の材料)から作製される。挿入の力に持ちこたえるために、カテーテル96の本体は、高デュロメータの材料(例えば、ポリ塩化ビニル(PVC)、ポリプロピレン、ウレタン、ポリエチレン、または他の同様の材料)から作製される。このアクセス手段を使用して、次いで、医師は、直接的な機械の動作(スタイレットの移動)または患者の外部でのデバイス(例えば、シリンジまたはスプレー缶型デバイス)中で生成された圧力/力のいずれかを使用して、材料を分散させ得るかまた

10

20

30

40

50

はデバイス40を展開させ得る。

【0094】

種々のタイプの移植片40を施すための多数の方法が、カニューレまたはカテーテル96と組合せて使用され得る。例えば、一実施形態においては、子宮内デバイス40は、予め決定された大きさに切断されるメッシュシートから構成される。寸法が大きい集団に基づいて、サンプルは、移植片の大きさの寸法を最適化するために使用され得る。あるいは、メッシュシートは、その形状を決定するために、子宮を事前に画像形成することによって、そして次いで、この画像を使用して適切な構造にメッシュを切断することによって、患者の子宮42にあつらえられた大きさにされ得る。メッシュシートは、カニューレ96の内部に配置され、そしてカニューレ96は子宮頸部50を通じて、子宮42内に操作される。スタイレット、ワイヤー、または他のタイプのツールが、カニューレ96の外部におよび子宮腔内に、メッシュを押し出すために使用される。メッシュは、医師の操作またはメッシュの材料特性のいずれかに起因して拡張し、そして子宮腔の後面を被覆する。

10

【0095】

種々の展開ツールのいくつかの実施形態が、以下の図面に示されている。一般的には、展開ツールは、移植片に取り付けられた1つまたは複数の拡張エレメントを含む。拡張エレメントは、吸収性、再吸収性、または非吸収性であり得る。非吸収性の構造においては、拡張エレメントは、展開後に移植片から取り外され、そして患者から取り出される。拡張エレメントは、一般的には、移植片を展開させ、広げ、かつ/または体腔内で拡大させるような方法で、移植片に取り付けられる。さらに、1つまたは複数の操作エレメントがまた、体腔内で移植片を広げ、拡張させる構造になるように、拡張エレメントを動機づけ、促し、または操作するために使用され得る。操作エレメントもまた、吸収性、再吸収性、または非吸収性であり得る。

20

【0096】

図18Aおよび18Bを参照すると、展開ツールの一実施形態は、ワイヤーフック110、および1つまたは複数のワイヤー108（これは、一方向羽枝109を通じて移植片40に取り付けられる）を含む。デバイス40の展開の間に、有棘ワイヤー108がカテーテル96の遠位端104を通じて、患者の子宮42内に前進させら得る。ワイヤーフック110は次いで、移植片40を子宮腔内に拡張させ、そして伸長させるように引き込ませられる。一般的には、有棘ワイヤー108は、カテーテルの内腔から拡張させられた場合に、ファン型に拡張するように設計および製造される。しかし、メッシュ材料に対する有棘ワイヤー108付着の特定位置によってはまた、垂直および水平の両方向への移植片40のさらなる伸長または拡張が促進される。移植片40が子宮42中に適切に配置された後、ワイヤーフック110が前進させられ、そして移植片40から有棘ワイヤー108を放すために使用され、そしてワイヤー108が患者からの後続の除去のためにカテーテル96の内腔に引き込み戻される。

30

【0097】

展開ツールの別の実施形態は、図19Aおよび19Bにおいて示される。この実施形態の展開ツールおよび送達方法は、子宮内デバイス(IUD)のものと同様である。展開ツールは、カテーテル96、および3個の固い内腔またはアーム112（これらは、移植片40に取り付けられる）を含む。逆三角形に似ている構造の移植片40については、2つの内腔またはアーム112aが、三角形の移植片40の底辺114の2分の1に等しく取り付けられ、そして第3の内腔112bが、三角形の移植片40の高さ116に沿って取り付けられ、そして動かされる。ストリングまたはモノフィラメント118が内腔の内部に収容され、そしてアーム112aのそれぞれの外端120に取り付けられる。ストリング118は、移植片40の高さ116を通して、カテーテル96の内部に通された内腔を通じて、医師による操作のために通される。送達の前には、アーム112aは、第3の内腔112bの近くに引っ込ませられる。ツールが子宮頸部50を通じて、子宮42内に挿入された後、3個の固い内腔112がスタイレットまたは同様のデバイスを使用して子宮腔の内部に配置される。ストリング118は、医師によって近位方向に引っ張られ、そ

40

50

れによってアーム 1 1 2 a が移植片 4 0 を展開する。デバイス 4 0 が子宮 4 2 内に移植された後、カテーテル 9 6 が患者から取り出される。生体適合性の内腔 1 1 2 およびストリング 1 1 8 は子宮 4 2 内に残されたままであり、そして / または組織によって吸収される。

#### 【 0 0 9 8 】

代替の実施形態（図示せず）においては、3個の内腔 1 1 2 の結合部に配置された蝶番によって、モノフィラメント 1 1 8 の機能を置きかえる。この構造においては、蝶番は、バネに似た様式で、ツールのアーム 1 1 2 a がカテーテル 9 6 から患者の子宮 4 2 内に放出されるとすぐに、そのツールのアーム 1 1 2 a を自動的に展開する。この構造および方法もまた、IUD の設計および展開方法と同様である。

10

#### 【 0 0 9 9 】

図 2 0 A および 2 0 B を参照すると、展開ツールは、弾性膜 1 2 2（例えば、メッシュ、メッシュ粒子、または他の接着を生成する物質 1 2 4 でコーティングされたバルーン）を含む。物質 1 2 4 は、膜 1 2 2 の外表面上に脆性コーティングを形成する。展開の間に、カテーテル 9 6 は患者の子宮 4 2 内に配置され、そしてバルーン 1 2 2 が前進させられ、膨張内腔を通じて膨張する。拡張させられた膜 1 2 2 は、微粒子 1 2 4 をバルーン 1 2 2 の表面から外れさせ、そして子宮内膜をコーティングさせる。バルーン 1 2 2 は、次いで収縮させられ、そして患者の子宮 4 2 から取り出される。あるいは、バルーン 1 2 2 は、生体適合性材料から作製することができ、したがって、子宮腔内に残され得る。

#### 【 0 1 0 0 】

本発明の展開ツールの別の実施形態が、図 2 1 A および 2 1 B に示される。この展開ツールは、カテーテル 9 6、およびデバイスまたは移植片 4 0 の外周に取り付けられた膨張可能なチューブ 1 2 6 を備える。膨張可能なチューブ 1 2 6 は、チューブ 1 2 6 に取り付けられそしてカテーテル 9 6 の長さに沿って配置された膨張内腔 1 2 8 を含む。デバイス 4 0 は、上記の方法に従って子宮腔 4 4 中に展開される。次いで、チューブ 1 2 6 が膨張し、これによって、移植片 4 0 が子宮の内部形状に適合する。チューブ 1 2 6 は、シールされ得る（膨張内腔 1 2 8 とのその結合部 1 3 0 で）か、またはカテーテル 9 6 を撚ることによって膨張内腔 1 2 8 から取り外され得る。したがって、展開ツールのチューブ部分 1 2 6 は、膨張した状態または収縮した状態のいずれかで子宮 4 2 内に残される。

20

#### 【 0 1 0 1 】

あるいは、移植片 4 0 は、それを展開させる動機を与えるために外周に取り付けられた自己膨張構造を有し得る。この構造は、記憶を有する材料、および / またはバネ様の構造もしくはは特性（すなわち、弾性特性）を有する材料から構成され得る。代表的な材料の例として、金属（例えば、Nitinol（登録商標）またはステンレス鋼）およびポリマー（例えば、ナイロン、アセタール、またはプロピレン）が挙げられるがこれらに限定されない。

30

#### 【 0 1 0 2 】

一実施形態において、図 2 2 A に示されるように、自己展開構造はワイヤー 1 3 2 であり、これは移植片 4 0 の外周の一部に取り付けられる。ワイヤー 1 3 2 は、熱によって活性化される材料（例えば、Nitinol（登録商標））から作製され、これは患者の体温にตอบสนองして膨張する。あるいは、このデバイスのフレームは、非常に従順なびったりと巻き付けられたバネ 1 3 4 を含む。図 2 2 B を参照すると、デバイスのワイヤーの直径  $d$  は、約 0.001 インチ（0.025 cm）であり、そしてバネの直径  $D$  は約 0.010 インチ（0.25 cm）である。しかし、他のバネ構造もまた、本発明とともに使用され得る。ガーター様バネ 1 3 4 はカテーテル 9 6 からの展開の際に自己膨張し、そして子宮腔内でデバイス 4 0 を広げる。

40

#### 【 0 1 0 3 】

図 2 3 に示される代替の実施形態において、移植片 4 0 の基部 1 3 8 の付近に配置されたバネ 1 3 6 は、デバイス 4 0 がカテーテル 9 6 から展開された後に、デバイス 4 0 のワイヤーフレーム 1 4 0 を拡張した構造にする。なお別の実施形態において、デバイス 4 0 の

50

ワイヤーストランド 142 は、その基部付近に軸点 ( pivot point ) 144 を含む。図 24 を参照すると、この構造においては、ワイヤーストランド 142 は「 X 」型のデバイス 40 を形成し、メッシュ 146 は「 X 」の上半分に取り付けられ、そしてバネ 148 が「 X 」の反対側の下半分に取り付けられる。先の実施形態の場合には、デバイス 40 がカテーテル 96 から展開された後、バネ 148 がフレーム 142 の下半分を拡張させ、結果として上半分もまた拡張される。これにより、次いで、デバイス 40 のメッシュ部分 146 が、子宮腔内で均一に広がる。

#### 【 0104 】

別の実施形態においては、デバイス 40 は、小さく薄い長方形、卵型、または他の種々の形状に切断されたメッシュ細片 150 から成る。メッシュ細片 150 は、カニューレ 96 内に充填され、そして上記の様式と同様の様式で医師によって展開される。展開方法を伴うデバイス 40 の構造により、図 25 に示されるように、子宮腔 44 内でのデバイス 40 の正確な配置が可能となる。特に、メッシュ細片 150 は、互いに隣接して配置され得、それによって均質な被覆を作製する。この方法は、医師が子宮内の特定の領域または部位にデバイス 40 を展開することを可能にする ( 部屋にカーペットを敷く方法、またはケーキ上に砂糖の衣をパイピングする方法と同様である ) 。

10

#### 【 0105 】

図 26 に示されるなお別の実施形態においては、ピンセット様デバイス 152 が、子宮腔内にメッシュ 150 の細片を配置するために使用される。医師は、メッシュ細片 150 の一端の上をつかむようにピンセット 152 を操作する。カテーテル 96 が頸部を通じて患者の子宮内に適切に配置されると、ピンセット 152 は、メッシュ細片 150 とともにカテーテル 96 に挿入される。医師は、ピンセット 152 を子宮内膜上に細片 150 を正確に配置するように操作する。細片 150 は次いで、ピンセット 152 から放され、そして子宮腔がメッシュ細片 150 で被覆されるまでこのプロセスが繰り返される。上記に記載されるように、この方法は、カーペット敷込みタイプのアプローチと同様である。

20

#### 【 0106 】

あるいは、カーペット敷込み技術のメッシュ細片 150 は、連続的に展開可能な細片 ( 図示せず ) として構成され得る。特に、細片は、それぞれの細片が展開されると、次の細片が展開のために自動的に曝されるかまたは配置されるように、展開ツールのカニューレ 96 中に充填される。この技術は、K l e e n e x ( 登録商標 ) がティッシュディスペンサーから自動的に分配される方法と同様である。メッシュ細片に加えて、移植片 40 は、接着形成物質 156 で充填された糸 / モノフィラメント 154 として構成され得る。物質 156 は、図 27 に示されるように、コーティング、ビーズ、または糸に接着された他の成分であり得る。

30

#### 【 0107 】

なお別の実施形態においては、本発明のデバイス 40 は、メッシュ粒子を含む。メッシュ粒子は、予め決定された大きさにメッシュ材料を切り刻むかまたは挽いて粉にすることによって作製され得る。次いで、メッシュ粒子はカニューレ 96 中に充填され、そして上記のように展開される。この展開方法は、絶縁体が上鼓室または他の開いている空間に吹き込まれる様式と同様である。代替的な実施形態においては、メッシュ粒子は、微粒子化されたマイクロ粒子、半硬質の泡、懸濁凝集物、粒子、粉末、または他の同様の形態 ( それらの混合物を含む ) として構成され得る。

40

#### 【 0108 】

あるいは、メッシュ粒子は、液体、気体、泡、またはカニューレもしくはカテーテル 96 によって子宮 42 に注入される場合に、メッシュ粒子を均質に分散する他の流動可能な物質中に懸濁され得る。好ましくは、流動可能な物質は生体適合性であり、そして体によって吸収され得る。液体または半液体の形態で構成される場合には、デバイス 40 は、スタイレットの代わりにシリンジ、および液体分配カテーテル 96 を使用して、子宮 42 内に分配されそして広げられる。図 28 A ~ 28 C に示されるように、カテーテルは、カニューレ 158 中に配置された 1 つ以上の穴 / 入口を通じて子宮 42 内に液体を分散し得る、

50

カニューレまたは内腔 158 を含む。分配カニューレ 158 は、湾曲した、曲がった、豚の尾状の、開ループ式、閉ループ式、または他の同様の構造の形態に構成され得る。さらに、カニューレ 158 はまた、展開手順の間にカテーテル 96 の遠位端を越えて前進され、そしてこの手順の完了時にカテーテル中に引き込ませられるように設計され得る。カニューレ 158 の湾曲した遠位端は、それがカテーテル 96 中に引き込まれる際にはまっすぐになるように、可撓性であり得る。さらに、ガイドワイヤー（図示せず）もまた、患者の子宮 42 内にカニューレ 158 を誘導および／またはガイドするために、カニューレ 158 内に形成され得る。

#### 【0109】

一実施形態においては、流動可能な物質を作製する特定の組成物または材料は、その粘性が熱変化を通じて改変され得るようなものである。熱変化は、外部で生成されるかまたは患者自身の体温によって生成されるものを含み得る。熱感受性の材料の一例は、高分子物質である。しかし、詳細には開示されていないが当該分野で周知である他の熱感受性材料もまた、本発明とともに使用され得ることに留意すべきである。

10

#### 【0110】

代替の実施形態においては、接着形成材料は、親水性の膜、弾力性のある化合物、ゼラチン、または他の同様の可溶性の材料中にカプセル化される。図 29 を参照すると、1 つまたは複数のカプセル 162 が、カテーテル、カニューレ、または他のタイプの分配デバイス 96 を使用して患者の子宮 42 内に配置される。スタイレット（図示せず）は、子宮腔中にカプセル（単数または複数）162 を押し込みそして配置するために使用され得る。子宮組織との接触によって、カプセル 162 の膜の溶解が生じ、そしてそれによってカプセル化された材料が展開する。あるいは、カプセル 162 は、溶解プロセスを加速するためにカテーテル 96 から分配された別の溶液で灌漑され得る。カプセル化された材料は、自己拡張材料または自己分散材料（例えば、液体、ゲル、泡、成形された泡、または他の同様の材料）であり得る。自己拡張材料は、接着の形成の間に組織によって吸収され得る。あるいは、自己拡張材料は非吸収性であり得、そしてそれによって、組織の内殖および続く接着の形成のための足場または構造を形成する。

20

#### 【0111】

図 30 A および 30 B に示される代替の実施形態においては、展開ツールは、カテーテル 96 および漏斗 166 の内部に収容されるパラチューブ 164 を含む。漏斗 166 は、子宮頸部を拡張し、そしてパラチューブ 164 を、それが漏斗 166 を通じて患者の子宮 42 内に前進する場合に扇形の構造に分割するように機能する。パラチューブ 164 の拡張した構造は、液体、ガス、または泡型の移植片 40 を、子宮腔全体にわたって分配させる。移植片 40 が子宮 42 内に分配された後、パラチューブ 164 はカテーテル 96 の内部に引き戻され、そしてツールが患者から取り出される。図 30 C を参照すると、別の実施形態においては、パラチューブ 164 の遠位端に配置されたフック 168 が、移植片 40 のメッシュ上へのキャッチまたは引っ掛けのために使用され、子宮 42 の腔内にデバイス 40 が広げられる。引き込みおよび除去方法は、先に記載される方法と同様である。

30

#### 【0112】

デバイス 40 の挿入が完了した後、減圧が子宮頸管を通じて子宮腔に適用され得る。あるいは、移植片またはデバイス 40 自体はまた、デバイス 40 中に組み込まれた濾過構成要素（子宮組織と適合性である）を有する。これは、濾過構成要素に対して適用される減圧を通じて空気の廃棄を可能にする。このように、接合デバイスが、カニューレ 96 / 濾過構成要素に取り付けられ、そして子宮頸部 50 上にシールを作製するために使用される。組み込み相手デバイスを通じて軽い減圧を適用することによってシールを生じる。減圧は、周辺の子宮組織が、挿入されたデバイス 40 と良好に接触するように補助し、そしてそれによって、子宮表面の間での腔の架橋または接着の生成を助ける。減圧が子宮腔に適用される時間の長さは、患者の状態、および行われる手順に依存するが、減圧は一般的には、数分間、適用される。

40

#### 【0113】

50

先に記載されているものと同様のプラグまたはキャップが、デバイス40を含むことをもまた補助するために、子宮頸部の中に挿入され得るか、またはそれを覆うように配置され得る。キャップは、デバイス40の移動または材料の移動を（特に材料が液体の構造である場合に）防ぐ。キャップは、経時的に周辺組織によって吸収される材料から作製され得る。キャップのこの構造によって、後の時間および/または二次的な手順の間にキャップを取り除く必要性を排除する。

#### 【0114】

さらなるツールまたはデバイスもまた、本発明のデバイスと組合せて使用され得る。図31Aおよび31Bを参照すると、ツールは、デバイス170の長さに沿って段階的に指標または標識172を有している、カニューレ、カテーテル、または内腔に基づくデバイス170を含む。使用の間に、ツール170の遠位端174が患者の膣176に挿入される。カテーテル170の先端が子宮頸部の開口178に達すると、膣の開口の位置で見ることができカテーテルの標識（すなわち、参照点1）が、医師/使用者によって記録される。カテーテル170は、さらに、子宮頸部を通じて患者の子宮42に、それが子宮42の後方の壁の基底部180に接触するまで、挿入される。カテーテル170の先端が子宮42の後方の壁180に接触すると、膣の開口で見ることができカテーテルの標識（すなわち、参照点2）もまた、医師によって記録される。このように、医師は次いで、子宮42の長さおよび/または子宮腔の充填容量を決定するために2つの参照点を使用する。

10

#### 【0115】

一般的には、デバイス170上の標識は、医師が子宮42の充填範囲内の2つの参照点を決定することを可能にする。使用の間には、医師は、カテーテル170が子宮42のその最大の深さにある時に、液体移植片の分配を開始する。医師は、液体移植片の分配を続け、そして同時に、カテーテル170の先端が最少の深さに達するまで（参照点2によって示される）カテーテル170を引き込ませる。この構造においては、標識は、医師が充填する場所を理解することを生じるためのガイドとして作用する。さらに、標識はまた、医師が子宮腔の形状および分配のための材料の量を決定する（深さの測定、および可能である場合には、付随するアルゴリズムまたはチャートによる）ことをも可能にする。

20

#### 【0116】

##### （標識技術）

月経過多症を軽減および/または排除することに加えて、本発明のデバイス40はまた、子宮のマーカーストとしても使用され得る。マーカースは、任意の子宮内膜の増殖または異常（例えば、子宮内膜の過形成および/または子宮内膜の癌）を可視化および定量する能力を医師に提供する。これに関して、マーカースは、医師がそれによって他の特徴（増殖または他の不規則なもの）の差異を計測し得る絶対的な参照として使用され得る。本発明のマーカースはまた、子宮の断面または外径/内径が決定され得、そして続く診断手順を用いて比較され得るように、図の平面または位置を決定する（例えば、画像形成平面の深さを決定することにおいて医師を補助するために使用され得る。マーカースはまた、非侵襲性の生検を行う場合には、画像形成技術のもとでのその部位への誘導のための目印としてマーカースを使用して、医師によって使用され得る。したがって、マーカースは、子宮内での可視的または寸法の差異を決定することにおいて医師を助ける目印として作用する。

30

40

#### 【0117】

一般的には、マーカース構成要素は、長期間にわたって（すなわち、永久に）、子宮42の内部に形成される組織内に包埋されるかまたは移植される場合には、生体適合性でありかつ安定性である。このように、マーカース材料は、良好な寸法の安定性を有するべきであり、そして、超音波、磁気共鳴画像（MRI）、コンピュータトモグラフィー（CT）、X線、または他の一般的な画像形成技術（このような技術の任意の組合せを含む）を使用して画像形成された場合に、可視化が可能であるべきである。マーカースは、先に記載されている移植デバイス40、展開デバイス、および/または前処置デバイス中に取り込まれ得るか、または独立型デバイスとして提供され得る。

#### 【0118】

50

移植片40と共に、またはその中に組み合わせられる場合には、マーカーは、医師が、短期間および長期間の両方で、移植片40の配置（すなわち、被覆、位置など）を決定すること、そして周辺組織における軌道/評価の変化を決定することを可能にする。図32に示される一実施形態においては、デバイス40のメッシュまたは他の接着促進物質は、マーカー182が固定された既知の位置に留まることを確実にするために、マーカー182（ビーズとして構成される）に接続される。図33を参照すると、本発明の別の実施形態においては、マーカー182は、接着促進物質40中に懸濁される。

#### 【0119】

上記を参照すると、マーカーは、独立型デバイス（すなわち、診断ツール）として、または先に記載された他の手順もしくは移植片と組合せてのいずれかとして使用され得る。一般的には、独立型マーカーの設計は、診断ツールとして意図され、そして子宮内の可能性のある異常（例えば、繊維症、癌、または他の異常）の検出を補助するために、正常/健康な女性について使用される。独立型マーカーデバイスは、IUDの直径から0.04インチ（0.1cm）程度の小さい直径のビーズまでの大きさで変化し得る。一般的には、マーカーデバイスは、それがカテーテルまたは展開デバイスを通じて通過することが可能であるように十分に小さくあるべきであり、そして超音波または他の手段を通じて画像形成されるべきである。さらに、マーカーデバイスの大きさおよび/または形状はまた、マーカーが子宮の構造に適合することを可能にするように調節可能であり得る。したがって、マーカーデバイスの大きさは、子宮の大きさの予め決定された範囲の1つに対応するように選択され得るか、または患者の特定の子宮の大きさ/形状に適合するように挿入時に調節され得るかのいずれかである。

#### 【0120】

本発明の別の実施形態においては、マーカーは、デバイス/移植片を適切に保つために使用され、それによって係留点として作用する構成要素であり得る。マーカーは、その位置を維持し、そして排除の可能性を最少にするために、子宮の壁または底に固定され得る。マーカーは、子宮壁に対するマーカーの接着を可能にするデバイス（例えば、カテーテルまたは他のタイプの展開デバイス）を用いて送達され得る。あるいは、マーカーはまた、移植片40の特徴でもあり得、そして移植片展開ツール/デバイスを通じて送達され得る。

#### 【0121】

理想的なマーカーは、任意の角度で行われる画像形成を可能にし、そして個のマーカーが真の長さで常に可視化されることを可能にする。このような設計の一例は、球形のマーカーである。あるいは、中空等辺三角形の形状または設計もまた使用され得る。この構造においては、視検角度は、三角形の全ての辺が同じ長さである場合に、真の位置である。しかし、多数の他の形状もまた、2次元および3次元の両方の図を画像形成するために使用され得る。適用可能なマーカーの形状または設計の例としては、球型、チューブ型、ドーナツ型、中空球体、湾曲した物体、または既知の大きさの任意の他の幾何学的な形状が挙げられる。

#### 【0122】

さらに、マーカーは、子宮筋層、子宮内膜、または他の所望の組織もしくは部位の厚みを測定するための複数のノードまたは試験観察を医師に提供するために、一連の間隔を空けられた球/マーカーから構成され得る。複数のマーカーは、等しく間隔を空けられ得るか、または重要な測定点である間隔で間隔を空けられ得る。さらに、複数のマーカーは、同じ形状/大きさであっても、または個々のマーカー間を区別するために異なる形状/大きさであってもよい。医師は、検査の間にモニターされ得るそれぞれの部位で再現可能な測定値を作製するために、どのマーカーで測定値が取られたかを知ることが可能である。

#### 【0123】

先に記載されるように、マーカーは、上記の技術のいずれかを使用して外部で画像形成される。例えば、超音波およびX線に基づく画像形成技術は、検出および/または画像形成のための異なる材料密度に依存する。したがって、マーカーは、周辺組織の密度とは異な

10

20

30

40

50

る密度を有するべきである。密度の差異によって、画像形成デバイスが、マーカ-の位置、および子宮、子宮筋、子宮頸部などの内部の種々の特徴へのその相対的な距離を正確に示すことが可能である。このように、密度の差異が大きければ大きいほど、画像の強度は大きい。

#### 【0124】

非常に広範囲の材料が、マーカ-について使用され得る。なぜなら、水とは異なる密度を有する任意の材料(すなわち、組織)が容認可能であるからである。これらの材料の例として、ポリプロピレン、エチレン、チタン、ウレタン、ナイロン、GORE-TEX(登録商標)、PTFE、Nitinol(登録商標)、ステンレス鋼、タンパク質、または任意のタイプの安定した生物学的材料(体によって再吸収または吸収されない材料、すなわち骨、歯など)が挙げられるがこれらに限定されない。さらに、マーカ-は、固体または中空構成要素のいずれかとして構成され得る。

10

#### 【0125】

マーカ-の表面仕上もまた、可視性/画像形成、およびマーカ-中への組織の増殖のための重要な特徴であり得る。例えば、粗雑な表面仕上は、音波の屈折/偏向に起因して、超音波のもとでより容易に可視化される。さらに、表面のトゲまたはアンダーカットを伴って構成されたマーカ-は、子宮組織に対してマーカ-をしっかりと添付するだけでなく、組織の内殖をもまた促進し得る。したがって、全体的なデバイスの構造および材料の組成は、画像形成、およびマーカ-内への周辺組織の内殖の両方を増強し得る。

#### 【0126】

1つのマーカ-だけが必要とされるが、複数のマーカ-もまた使用され得る。詳細には、複数のマーカ-が、目的の領域へのマーカ-の配置に依存して、より正確な測定または良好な可視化を可能にする付加された利点を有し得る。

20

#### 【0127】

本発明の別の実施形態においては、マーカ-は、複数の画像形成モードを可能にするために、材料の組み合わせから作製され得る。例えば、マーカ-の材料は、樹脂中に懸濁された金属を有するポリマー物質であり得る。この構造は、ポリマーの特徴と金属の特徴とが混合されたマーカ-を生じる。これは、多数の形式でのマーカ-の画像形成を可能にする。あるいは、マーカ-はまた、中空部材を通過し得る液体(例えば、薬物)または気体で充填される中空部材であり得る。中空部材は次いで、放出された薬物の量を決定するために画像形成され、そしてそれによってマーカ-として作用する。代替的な実施形態においては、全ての液体が放散された後、中空部材は、シリンジを使用して再度充填され得る。この再充填技術は、静注(IV)薬物の調剤の業界で使用されている皮下アクセスデバイスとともに使用されるものと同様である。

30

#### 【0128】

本発明の別の実施形態においては、マーカ-は、移植片/デバイス40に対して適用される1つまたは複数のコーティングを含む。このようなデバイスの例として、染色されたメッシュまたはコーティングされたボールが挙げられる。さらに、コーティングは可溶性であり得、それによってコーティングされたデバイスが1つのタイプの画像形成技術を使用して最初に画像形成されることを可能にし、そしてコーティングが完全に溶解された後、代替的な長期間の画像形成技術を使用して画像形成される。このタイプのマーカ-の構造の一例は、水溶性のX線不透過性インクでコーティングされたポリマービーズである。ビーズは最初に、X線透視法を使用して画像形成される。インクが溶解された後(一般的には、1~3日以内)、ビーズは続いて超音波を使用して画像形成され得る。さらに、インクは、マーカ-での組織の内殖または形成に起因して溶解するように設計され得る。これによって、接着が十分に形成された時を、医師が正確に決定することが可能になる。なぜなら、インク/色素は、マーカ-が完全に結合組織で取り囲まれる(すなわち、接着)場合に完全に溶解されるからである。

40

#### 【0129】

代替的な実施形態においては、マーカ-は、任意のまたは特定の癌細胞および/または癌

50

組織に対して反応性である生物学的材料であり得る。反応は、生物学的材料のその特性（例えば、密度）の変化を引き起こし、これによってそれを超音波デバイスまたは他の画像形成機構を用いて画像形成が可能であるようにする。あるいは、生物学的材料は、液体/水分の浸潤を妨げるマーカーの外部部分上にコーティングされる物質であり得る。生物学的材料が特定の組織/細胞と接触する場合、得られる反応は、保護コーティングを多孔性にする。空隙率が增大するにつれて、画像のコントラストは減少する。したがって、疾患（特定の組織/細胞）が進行した状態である場合には、マーカーは、（多少なりとも）かろうじて画像形成が可能であるにすぎない。別の実施形態においては、空隙率が增大するにつれて、体液/液体/水分はマーカーデバイス内に浸潤し、これによってマーカーの物理的な構造の変化を生じる。例えば、構造は、湾曲させられ得るか、変形させられ得るか、全体の大きさが均一に拡大され得るか、大きさが均一に減少させられ得るか、大きさがランダムに拡大させられ得るか、または大きさがランダムに減少させられ得るか。構造変化の程度は、疾患状態がどの程度進行しているかを示すために使用され得る。

10

**【0130】**

あるいは、生物学的材料はまた、癌細胞に遭遇した場合には、特異的な反応を引き起こし得る。例えば、反応は、子宮頸部を通じた分泌を促進する応答を生成し得る。分泌は、次いで、適切なスワブテストまたはアッセイテストを使用する患者の試験または診断の間に検出され得る。

**【0131】**

上記のパラメーターを考慮して、子宮マーカー182の1つの好ましい例が、子宮42と組合せて図34に示される。この1つの好ましい実施形態を用ると、子宮マーカー182は2つのマーカーの構成要素から構成される。これらは、既知の位置で子宮壁に対して固定される。この構造においては、子宮マーカー182は、先に記載される移植片/デバイス40の送達材料中に形成され得る。あるいは、子宮マーカー182は、独立して配置され得る。それにもかかわらず、一旦配置されると、子宮マーカー182は外部で画像形成され、したがって、1つまたは複数の特定の子宮の位置および特徴（例えば、子宮内膜組織の厚み）をモニターするための能力を提供する。子宮マーカー182は、子宮内膜組織の厚みの「ベースライン」を効率良く提供する。このベースラインの値は、子宮内膜組織における任意の変化を評価および定量化するために、続く読み取り値と比較され得る。例えば、1つの好ましい実施形態を用いて、マーカー構成要素は、最初に画像形成され、そして2つの構成要素の間の距離が決定され（すなわち、計算され）、そして保存され得る。後日、新しい距離値が、子宮マーカー182を含む子宮42を再度画像形成することによって決定され得る。距離の変化が見られる場合には、可能性のある異常（例えば、癌組織の形成）の早期同定が与えられる。

20

30

**【0132】**

子宮マーカーの別の例は、画像形成が可能で材料から形成され、そして子宮内膜組織に固定されるビーズを含む。ビーズは、画像形成デバイスによって見ることができ、既知の直径または厚みを有する。さらに、画像形成機器はまた、子宮内膜組織のレベルの指標を、代表的には、異なる画像濃度の形式で提供する（例えば、子宮内膜組織は、子宮壁の残りの部分よりも対比して明るく見える）。既知の厚みを有するビーズを提供することによって、観察される子宮内膜組織の厚みと実際のビーズの直径/厚みとの間の関係が生成され得、そして記録され得る。続く観察/関係が記録され、そしてこのベースラインの測定値と比較され得る。任意の変化は、子宮の異常の予備的な指標を提供し得る。子宮マーカーのさらなる例として、子宮のさらなる空間的な方向性を提供するのための、3個以上の構成要素を含有しているマーカー（例えば、T型デバイス）が挙げられる。

40

**【0133】**

厳密な形態にはかかわらず、子宮マーカーは、子宮癌または他の異常の早期の検出を大きく補助し、そして従来からの診断技術または手順を用いては得ることができない主要な利点を与える。子宮マーカーを用いると、あらゆる医師が患者および画像を容易かつ迅速に評価でき、そして子宮マーカーの位置および関連する特性（例えば、マーカー構成要素間の距

50

離)を従来の画像形成機器を使用して測定し得る。

【0134】

(他の適用)

上記に開示される技術はまた、動物における同様の疾患状態の処置のために獣医科学分野においても使用され得る。移植片の使用は、畜産家にとって、特に、ウマのような大きな動物の処置において特に有用であり得る。また、この移植システムは、霊長類における同様の疾患状態の処置における適用を有し得るか、または子宮内接着の生態およびその組織の形態学を研究するために使用され得る。

【0135】

子宮の障害を処置する有効な手段を提供することに加えて、本発明のデバイスおよびその使用方法は、痛み、感染、および手術後の病院での滞在を効率良く減少させる。さらに、種々の処置方法はまた、患者の生活の質を改善する。

【0136】

本発明を、特定の実施形態および適用に関して記載してきたが、当業者は、この教示に鑑み、特許請求される本発明の精神から逸脱することなくまたはその範囲を超えることなく、さらなる実施形態および改変を生成し得る。したがって、本明細書中の図面および記載が、本発明の理解を容易にするために例示目的で提供され、そしてその範囲を限定するようには解釈されるべきではないことが、理解される。

【図面の簡単な説明】

本発明の他の特徴および利点は、特定の実施形態の以下の記載が図面と組合せて進行するにつれて理解される。

【図1】

図1は、子宮摘出術の一実施形態の断面図である。

【図2】

図2は、子宮摘出術の別の実施形態の断面図である。

【図3】

図3は、子宮摘出術のなお別の実施形態の断面図である。

【図4】

図4は、剥離手順の一実施形態の透視図である。

【図5】

図5は、剥離手順の別の実施形態の透視図である。

【図6】

図6は、アッシャーマン症候群に関連している子宮内接着を示す透視図である。

【図7】

図7は、接着の形成のプロセスを示す全体図である。

【図8】

図8は、本発明に従う子宮内移植デバイスの一実施形態の透視図である。

【図9A】

図9Aは、膨張されていない状態の子宮腔の正面透視図である。

【図9B】

図9Bは、膨張されていない状態の子宮腔の側面透視図である。

【図10】

図10は、本発明に従う子宮内移植デバイスの一実施形態の透視図である。

【図11】

図11は、本発明に従うランダムな繊維束の一実施形態を示す透視図である。

【図12】

図12A～図12Fは、本発明に従う前処置用デバイスの種々の実施形態を示す図である。

【図13】

図13A～図13Cは、本発明に従う前処置用デバイスの代替の実施形態を示す図である

。

【図 1 4】

図 1 4 A ~ 図 1 4 C は、本発明に従う前処置用デバイスの別の実施形態の種々の図である

。

【図 1 5】

図 1 5 は、本発明に従う前処置用デバイスの別の実施形態の断面図である。

【図 1 6】

図 1 6 A ~ 図 1 6 D は、本発明の一実施形態に従う、送達ツールとともに使用される子宮頸部のキャップの種々の図である。

【図 1 7】

図 1 7 は、本発明の一実施形態に従う、カテーテルの遠位端の透視図である。

【図 1 8 A】

図 1 8 A は、本発明に従う展開ツールの一実施形態を示す図である。

【図 1 8 B】

図 1 8 B は、本発明に従う展開ツールの一実施形態を示す図である。

【図 1 9 A】

図 1 9 A は、本発明に従う展開ツールの別の実施形態を示す図である。

【図 1 9 B】

図 1 9 B は、本発明に従う展開ツールの別の実施形態を示す図である。

【図 2 0 A】

図 2 0 A は、本発明に従う展開ツールのなお別の実施形態を示す図である。

【図 2 0 B】

図 2 0 B は、本発明に従う展開ツールのなお別の実施形態を示す図である。

【図 2 1 A】

図 2 1 A は、本発明に従う展開ツールの別の実施形態を示す図である。

【図 2 1 B】

図 2 1 B は、本発明に従う展開ツールの別の実施形態を示す図である。

【図 2 2 A】

図 2 2 A は、本発明に従う自己展開移植構築物の実施形態の透視図である。

【図 2 2 B】

図 2 2 B は、本発明に従う自己展開移植構築物の実施形態の透視図である。

【図 2 3】

図 2 3 は、本発明に従う移植片の代替的な実施形態を示す図である。

【図 2 4】

図 2 4 は、本発明に従う移植片の別の実施形態を示す図である。

【図 2 5】

図 2 5 は、本発明に従う展開デバイスおよび移植片の一実施形態を示す図である。

【図 2 6】

図 2 6 は、本発明に従う展開デバイスおよび移植片の別の実施形態を示す図である。

【図 2 7】

図 2 7 は、本発明に従う移植片の代替的な実施形態を示す図である。

【図 2 8 A】

図 2 8 A は、本発明に従って使用されるカテーテルの一実施形態を示す図である。

【図 2 8 B】

図 2 8 B は、本発明に従って使用されるカテーテルの一実施形態を示す図である。

【図 2 8 C】

図 2 8 C は、本発明に従って使用されるカテーテルの一実施形態を示す図である。

【図 2 9】

図 2 9 は、本発明に従う移植片の別の実施形態を示す図である。

【図 3 0 A】

図 3 0 A は、本発明に従う移植片の別の実施形態を示す図である。

10

20

30

40

50

図 3 0 A は、本発明に従う展開ツールの代替的な実施形態を示す図である。

【図 3 0 B】

図 3 0 B は、本発明に従う展開ツールの代替的な実施形態を示す図である。

【図 3 0 C】

図 3 0 C は、本発明に従う展開ツールの代替的な実施形態を示す図である。

【図 3 1 A】

図 3 1 A は、本発明に従って使用されるツールの一実施形態を示す図である。

【図 3 1 B】

図 3 1 B は、本発明に従って使用されるツールの一実施形態を示す図である。

【図 3 2】

図 3 2 は、本発明に従うマーカーの一実施形態を示す図である。

【図 3 3】

図 3 3 は、本発明に従うマーカーの代替的な実施形態を示す図である。

【図 3 4】

図 3 4 は、本発明の一実施形態に従う移植されたマーカーの透視図である。

【図 7】

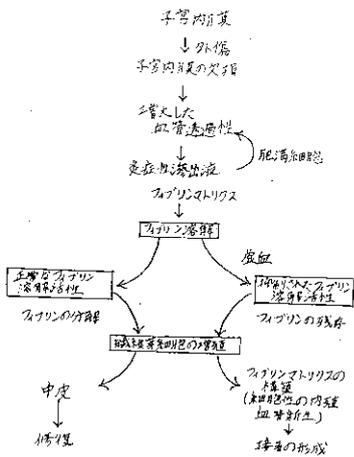


FIGURE 7

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
1 November 2001 (01.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 01/80788 A2**

- (51) International Patent Classification: **A61F 6/00**
- (21) International Application Number: PCT/US91/13169
- (22) International Filing Date: 24 April 2001 (24.04.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
  - 60/199,736 25 April 2000 (25.04.2000) US
  - 60/256,529 18 December 2000 (18.12.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **IMPRES MEDICAL, INC.** [US/US]; 5251 West 73rd Street, Suite J, Edina, MN 55439 (US).
- (74) Agents: **INSKEEP, James, W.**, et al.; Oppenheimer Wolff & Donnelly LLP, 840 Newport Center Drive, Suite 700, Newport Beach, CA 92660 7007 (US).
- (83) Designated States (indicating): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, 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, MY, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regions): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

Published:  
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 01/80788 A2

- (54) Title: **METHOD AND APPARATUS FOR CREATING INTRAUTERINE ADHESIONS**
- (57) Abstract: An apparatus and method of use or treatment are disclosed for creating intrauterine adhesions resulting in amenorrhea. In particular, the apparatus relates to an easily deployed intrauterine implant that readily and consistently reduces or eliminates (abnormal) intrauterine bleeding. In addition, the apparatus is also used as a uterine marker device for visualizing endometrial tissue thickness and potential changes. The method of the present invention serves as a supplement to or a replacement for conventional hysterectomy or ablation/vesection procedures used to treat menorrhagia.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

**METHOD AND APPARATUS FOR CREATING INTRAUTERINE ADHESIONS****CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS**

The present application claims priority of U.S. Provisional Application Serial Number 60/256,529, filed December 18, 2000, and U.S. Provisional Application Serial  
5 Number 60/199,736, filed April 25, 2000, whose contents are fully incorporated herein by reference.

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

Menstrual bleeding is a part of normal life for women. The onset of menstruation, termed menarche, usually occurs at the age of 12 or 13. The length of  
10 a woman's monthly cycle may be irregular during the first one to two years. Once the menstrual cycle stabilizes, a normal cycle may range from 20 to 40 days, with 28 days commonly being an average. Age, weight, athletic activity and alcohol consumption are several factors that affect menstrual cycles. For example, younger women (under the age of 21) and older women (over the age of 49) tend to have longer cycle times,  
15 generally averaging 31 days and over. Similarly, women who are very thin or athletic also have longer cycles. In contrast, women who consume alcohol on a regular basis tend to have shorter cycle times.

Nearly all women, at some time during their reproductive life, experience some type of menstrual disorder. These disorders range from mild to severe, often resulting  
20 in numerous lost work hours and the disruption of personal/family life each month. In general, physical symptoms such as bloating, breast tenderness, severe cramping (dysmenorrhea) and slight, temporary weight gain frequently occur during most menstrual cycles. In addition to physical symptoms, emotional hypersensitivity is also very common. Women report a wide range of emotional symptoms, including  
25 depression, anxiety, anger, tension and irritability. These symptoms are worse a week or so before a woman's menstrual period, generally resolving afterward.

Many women also suffer from a condition called menorrhagia (heavy bleeding). Menorrhagia is a clinical problem characterized by extremely heavy flow/bleeding and major discomfort characterized by blood loss exceeding 80 cc/month. It is estimated  
30 that 1 in 5 women between the ages of 35 and 50, or approximately 6.4 million

WO 01/80788

PCT/US01/13169

women in the United States alone, are affected by menorrhagia. Fibroids, hormonal imbalance and certain drugs, such as anticoagulants and anti-inflammatory medications, are common causes of heavy bleeding.

5 Women diagnosed with menorrhagia or dysmenorrhea have limited treatment options available to them. Currently, other than hormone therapy and a few experimental pain management techniques, hysterectomy (removal of the uterus) and endometrial ablation/resection (destruction of the lining of the uterus) are the clinically accepted treatment modalities for menorrhagia. Both of these surgical procedures eliminate the possibility of childbearing. Further, hysterectomy requires up to a six  
10 week recovery time and a lifetime of hormone therapy when the ovaries are removed. Endometrial ablation has a low success rate at achieving amenorrhea (cessation of menstrual bleeding). As a result, many of the women affected by menorrhagia are driven to make lifestyle-altering decisions.

Over 600,000 hysterectomies are performed each year in the United States. It  
15 is estimated that 1 in 3 women in the U.S. have a hysterectomy before the age of 65. Menorrhagia is the most common reason why hysterectomies are performed. Several studies have estimated that menorrhagia is the cause of 30% (some studies as high as 50%) of the 600,000 annual hysterectomies, resulting in a basis of 180,000 to 300,000 procedures annually. Financially, these numbers translate into annual  
20 hospital costs that exceed \$5 billion per year.

Based on these statistics, hysterectomy is a very common operation. In general, there are three types of hysterectomies: partial, total and radical. As shown in Figure 1, a partial hysterectomy involves removal of the upper portion 10 of the uterus 12 (whereby the dotted lines in the figure indicated the area removed), leaving the cervix 14 and the base 16 of the uterus 12 intact. Figure 2 illustrates a total  
25 hysterectomy whereby the entire uterus 12 and cervix 14 are removed. A radical hysterectomy, shown in Figure 3, entails removal of the uterus 12, both Fallopian tubes 18, both ovaries 20, and the upper part of the vagina 22. Each of the above three procedures may be performed via an abdominal incision (abdominal  
30 hysterectomy) or through a vaginal incision (vaginal hysterectomy).

After the operation, the hospital stay is generally less than a week, depending on the type of hysterectomy and whether there are any complications. Since a hysterectomy is a major operation, discomfort and pain from the surgical incision are

WO 01/80788

PCT/US01/13169

most pronounced during the first few days after surgery. Medication is available to minimize these symptoms. By the second or third day, most patients are up walking. Normal activity can usually be resumed in four to eight weeks and sexual activity can usually be resumed in six to eight weeks.

5 Since the 1800's, attempts using various treatments have been made to control uterine bleeding by means other than hysterectomy. Alternative methods include chemicals, steam, ionizing radiation, lasers, electrocautery, cryosurgery and others. The long-term risk for such procedures is quite high and may lead to other more serious complications such as mixed mesodermal tumors or uterine cancer.

10 Typical therapy or treatment options include drug therapy followed by dilation and curettage (D & C) and, as a last resort, hysterectomy. Drug therapy is generally the first treatment option employed to treat excessive bleeding. Birth control pills, progestin, danazol and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) are a few examples of drug treatments prescribed to reduce bleeding. In general, birth control  
15 pills contain synthetic forms of estrogen and progesterone, which prevent ovulation and, thereby, reduce endometrial build-up or thickness. As a result, pill users normally have lighter or minimal menstrual bleeding. Progestin, another synthetic form of progesterone, balances the effects of estrogen normally produced by the body and, similar to the pill, reduces endometrial growth. Often, Danazol and other GnRH  
20 agents are prescribed to suppress estrogen production and ovulation. As a result, menstrual bleeding stops or is significantly reduced. However, side-effects of such treatments may include bloating, breast tenderness, increased risk of osteoporosis and high cholesterol.

D & C, frequently a second treatment option for excessive bleeding, is a very  
25 common, minor surgical procedure that is generally performed on an outpatient basis in a hospital. Usually, the patient is given a general anesthetic, although the procedure occasionally is performed using only a local anesthetic. The dilation step of the procedure involves dilating or stretching the cervix, which is the lower part of the uterus. Once the cervix is appropriately dilated, the curettage step can then be  
30 performed. During curettage, a curette (a spoon-shaped instrument) is inserted through the vagina, past the cervix and into the uterus. The curette is then used to scrape and/or collect tissue from the inside surfaces of the uterus.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

Endometrial ablation has become more popular and has been offered as another alternative treatment to hysterectomy for patients suffering from menorrhagia. In 1996, 179,000 ablation procedures were performed, up from 49,000 in 1993. This technique is intended to permanently ablate all layers of the endometrium and allow  
5 the cavity to become lined with fibrous tissue.

In general, endometrial ablation is less costly and requires less recovery time for the patient. However, the procedure has received mixed results for controlling bleeding, depending on the technique used, and has a limited success rate of no greater than 20% when defined as complete cessation of bleeding. During one five-  
10 year study of 525 women with an average age of 42, endometrial ablation completely stopped uterine bleeding only 26% to 40% of the time. However, approximately 79% to 87% of the women were satisfied with the surgery. About 16% of the women required a repeat ablation to stop bleeding and 9% of the women ultimately opted for a hysterectomy. Research has also shown that the effectiveness of endometrial  
15 ablation may decline over years, with menstruation returning in about one-third of women.

It should be noted, however, that the goal of endometrial ablation was never to create amenorrhea (cessation of menstrual periods). This procedure was originally developed as a less invasive alternative to hysterectomy in order to return women  
20 with menorrhagia to a normal menstrual flow.

In either endometrial ablation or resection, an attempt is made to remove or destroy the entire lining of the uterus (the endometrium). Endometrial resection, first described in 1983 by De Cherney et al., involves the use of a resectoscope-cutting loop to perform endometrial ablation to remove the lining of the uterus. In contrast,  
25 ablation generally uses either vaporization, coagulation or some other thermal energy source to destroy the uterine lining.

Although ablation and resection procedures are often discussed as if they are the same, they differ significantly. For example, some physicians argue that resection is more difficult. However, when it is performed skillfully, resection has much better  
30 results (control of bleeding in up to 88% of patients) than roller ball ablation (40% to 55%) and newer ablation techniques (3% to 30%).

There are various methods by which an endometrial ablation procedure may be performed. These methods include roller ball electrocautery, cryo-cauterization,

WO 01/80788

PCT/US01/13169

microwave, free circulating water, vaporization, balloon ablation and photodynamic therapy. In general, these procedures are performed in a hospital or surgery center, not in the physician's office, due to the need for anesthesia.

Referring to Figure 4, conventional endometrial ablation, commonly referred to as "roller ball" ablation, uses a device 24 that looks like a tiny steamroller. This device 24 applies heat and, thereby, destroys endometrial tissue 26 (whereby the destroyed tissue is shown in the figure by a dotted line) as it rolls across the uterine wall 28. Endometrial ablation usually takes 15 to 45 minutes and the patient can go home the same day, although a general anesthetic is usually required.

Another type of ablation procedure is vaporization. This technique involves vaporizing uterine tissue using a thin powerful laser beam or high electric voltage. Visualization of the uterine cavity is made possible by filling the cavity with fluid. If any resection or cauterization is performed, a special substance, such as glycine, sorbitol or mannitol, is used so that the fluid does not conduct electricity. This prevents accidental burn injuries to the rest of the uterus. Because this procedure involves removing or destroying the endometrium using a simple, rapid technique, it is often referred to as "global" endometrial ablation.

The NovaSure System is one example of a global endometrial ablation device used to perform ablation via controlled vaporization of the endometrium. The patient is sedated using a local anesthesia with IV sedation and the cervix is dilated. A gold-plated mesh triangle is delivered via a slender tube and expanded into the uterus of the patient. The shape of the mesh is configured to generally resemble the profile of the uterine cavity. Prior to energizing the mesh, suction is applied to bring the uterine cavity into close contact with the mesh. After energy has been delivered to the endometrial lining via the mesh for one to two minutes, the mesh is retracted and the tube removed from the patient's body.

In 1994, Singer et al. reported preliminary experience with an ablation system incorporating an intrauterine balloon. As shown in Figure 5, balloon ablation utilizes a balloon 30 at the tip 32 of a catheter tube 34 that is filled with fluid and inflated until it conforms to the walls of the uterus 28. A probe in the balloon (not shown) heats the fluid to destroy the endometrial lining. After eight minutes, the fluid is drained out and the balloon 30 is removed. Pregnancy is possible if some of the lining is maintained, but the risk to mother and child is considerable.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

Photodynamic therapy is another type of ablation method. A light-sensitive agent (photofrin II) that contains a cell-killing substance is given intravenously and is absorbed by the endometrium. A light anesthetic is administered and the physician then inserts a small probe into the uterine cavity, through which laser light is transmitted for a few minutes. The light activates the photofrin II, which causes destruction of the endometrium. Early results show reduced bleeding without significant side effects.

Other ablation methods to treat menorrhagia, such as microwave and freezing (cryoablation) techniques, are currently being investigated. However, long-term studies using these treatments to determine their effectiveness at producing amenorrhea and any potential side effects are still needed.

Although ablation and resection procedures are less invasive than hysterectomies, there are various complications that may occur. Examples of possible complications include perforation of the uterus, injury to the intestine, hemorrhage or infection. Another concern associated with ablation treatment involves the risk of cancer. Since ablation does not remove the uterus, women still are at risk for developing endometrial cancer (although the risk is reduced; however, no clinical proof is currently available). Further, because endometrial ablation alters the wall of the uterus, early detection of cancerous changes may be difficult to identify.

Other potential side effects of ablation procedures are infections caused by ablation or similar procedures and intrauterine adhesions. Intrauterine adhesions or synechiae are described as scar tissue inside the uterine cavity. Termed Asherman's Syndrome, intrauterine adhesions 36, as shown in Figure 6, are band-like formations that develop as a result of injury or trauma to the uterus 12 (due to, for example, over-vigorous curettage to the uterus 12) or can also happen simultaneously.

In 1894, Heinrich Fritsch was the first to describe amenorrhea resulting from traumatic obliteration of the uterine cavity following puerperal curettage. However, it was not until 1948, that knowledge about uterine adhesions was first disseminated in medical journals by Joseph G. Asherman, for whom the condition is named. In 1957, the 17<sup>th</sup> Congress of the Federation of French Speaking Societies of Gynecology and Obstetrics proposed the following classification of uterine synechiae:

Traumatic Synechiae connected with surgical or obstetrical evacuation of the uterus

WO 01/80788

PCT/US01/13169

Spontaneous synechiae of tuberculosis origin

Synechiae occurring after myomectomy

Synechiae secondary to the attack of chemical or physical agents and likewise those resulting from atrophic changes

In general, two types of traumatic synechiae are currently recognized. The first type is stenosis or obliteration of the cervical canal. The second type of traumatic synechiae is partial or complete obliteration of the uterine cavity by conglutination of the opposing walls.

5 Other terms, such as endometrial sclerosis, traumatic uterine atrophy, uterine arteria, uterine synechiae and adhesive endometriosis, have also been used to describe the phenomena of Asherman's Syndrome. The severity of adhesion is generally classified into one of the following three groups or classes: Class I represents adhesions occurring in less than one-third of the uterine cavity with both  
10 ostia (i.e. openings of the Fallopian tubes) visible; Class II represents adhesions occurring in one-third to one-half of the uterine cavity with one ostium visible; and Class III represents adhesions occurring in greater than one-half of the uterine cavity with no ostium visible.

15 Although Asherman's Syndrome has been studied extensively and numerous articles and papers have been written on the topic, uncertainty still exists as to the predominant causative factor(s) and biological mechanism(s). A general diagram illustrating the process of adhesion formation after trauma is illustrated in Figure 7. It is believed that if the endometrium is severely damaged, it may be replaced by granulation tissue. When this happens, the opposing uterine walls adhere to one  
20 another and form scar tissue. In particular, adhesions form and transluminally bridge the anterior and posterior surfaces of the uterus. The adhesions or tissue that is formed between the walls comprises connective tissue that is, typically, avascular. Soon after, the tissue may be infiltrated by myometrial cells and, later, covered by endometrium.

25 Conventionally, intrauterine adhesions have been regarded as undesirable conditions (for example U.S. Patent No. 6,211,217, issued to Spinale et al, U.S. Patent No. 6,136,333, issued to Cohn et al. and U.S. Patent No. 6,090,997, issued to Goldbert et al.). Indeed, in several known treatment methods for menorrhagia, it has been encouraged to avoid the creation of adhesions. Even in those circumstances

WO 01/80788

PCT/US01/13169

where clinicians have experimented with adhesion formation, the results have not proved promising. For example, in the March 1977 edition of the Israel Journal of Medicine, an article by J.G. Schenker, entitled Induction of Intrauterine Adhesions in Experimental Animals and Women, described an experiment in which surgical sponges were implanted into the subcutaneous wall of the patient. The sponges remained in the subcutaneous wall until fibroblasts, or connective-tissue cells, were formed within the sponges. Next, the sponges were then removed and implanted into the uterus of the same patient.

Schenker observed that, after a period of time, adhesions were formed in the areas adjacent to the location of the implanted fibroblast bearing sponge. No adhesions were observed in areas that did not have contact with the fibroblast bearing sponge. These experiments were carried out in several animal models (for example, rabbit, rat and primates) and humans. Schenker concluded that it was possible to artificially create adhesions within the uterus, but that such a procedure was not practical.

In view of the above, there is a need for a minimally invasive device and method to treat abnormal intrauterine bleeding. In particular, it is desirable that the device have a high success rate at treating menorrhagia and have minimal to no side-effects or related complications. Such a device must also be biocompatible and non-toxic. In addition, the related treatment methods should reduce patient recovery times and hospital costs. Overall, the method of treatment should also improve the quality of life for patients.

#### BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

In general, the present invention contemplates an implantable device for treating excessive bleeding in a body cavity. The device comprises a biocompatible material that is deliverable into the body cavity. The biocompatible material contains an attribute that promotes tissue growth that results in adhesion formation within the body cavity. The attribute of the biocompatible material is defined by at least one of a mechanical component of the biocompatible material and a non-cultured biologic component of the biocompatible material.

The present invention also contemplates a method of creating adhesions in a body cavity. In general, the method comprises inserting an implantable device within

WO 01/80788

PCT/US01/13169

the body cavity. The method also includes locating the implantable device at an optimal site within the body cavity, wherein the optimal site promotes effective adhesion formation to control bleeding.

5 The present invention further contemplates a pretreatment device for creating trauma to a tissue within a body cavity. The pretreatment device generally includes a stem section and a trauma-inducing section adjacent to the stem section. In another embodiment, the pretreatment device comprises a pretreatment fluid and a flexible tube housed within a catheter and used to insult the tissue with the pretreatment fluid.

10 The present invention also contemplates a method of contraception. In general, the method comprises inserting an implantable device within a uterus and locating the device at an optimal site within the uterus. The optimal site promotes adhesion formation and prevents conception.

15 In addition, the present invention also contemplates a tool used to deploy an implantable device within a uterus. In one embodiment, the tool comprises a cervical cap and a guide located on a proximal end of the cervical cap. In an alternate embodiment, the tool comprises one or more expanding elements attached to the implantable device and one or more manipulator elements. In another embodiment, the tool is used to deploy an implantable device and comprises a guide directed for placement of the implantable device within the uterus to create adhesions.

20 The present invention also contemplates a device for monitoring the tissue of a uterus comprising at least one imagable marker. The marker has a size that is less than a size of an unexpanded uterus and a surface for adhering the marker to a uterine wall. In addition, the marker is composed of a biocompatible material suitable for permanent implantation in the uterus.

25 The present invention also contemplates method of monitoring tissue of the uterus comprising introducing at least one imagable marker into the interior of the uterus and allowing the at least one marker to become embedded in tissue formed on the interior of the uterus. The method also includes using the at least one marker as a reference location to evaluate tissue features on the interior of the uterus. In addition, the at least one imagable marker is introduced into the interior during a procedure wherein the uterus is being treated for a condition of menorrhagia. Alternatively, the method may also include at least two imagable markers that are

30

WO 01/80788

PCT/US01/13169

introduced into the uterus and wherein the at least two imagable markers provide a two dimensional frame of reference.

## BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Other features and advantages of the present invention will be seen as the following description of particular embodiments progresses in conjunction with the drawings, in which:

Figure 1 is a sectional view of an embodiment of a hysterectomy;

Figure 2 is a sectional view of another embodiment of a hysterectomy;

Figure 3 is a sectional view of yet another embodiment of a hysterectomy;

Figure 4 is a perspective view of one embodiment of an ablation procedure;

Figure 5 is a perspective view of another embodiment of an ablation procedure;

Figure 6 is a perspective view illustrating intrauterine adhesions associated with Asherman's Syndrome;

Figure 7 is a general diagram illustrating the process of adhesion formation;

Figure 8 is a perspective view of an embodiment of the intrauterine implant device in accordance with the present invention;

Figure 9A is a front perspective view of a uterine cavity in a non-distended state;

Figure 9B is a side perspective view of a uterine cavity in a non-distended state;

Figure 10 is a perspective view of an embodiment of the intrauterine implant device in accordance with the present invention;

Figure 11 is a perspective view illustrating an embodiment of a random fiber bundle in accordance with the present invention;

Figures 12A-12F illustrate various embodiments of a pretreatment device in accordance with the present invention;

Figures 13A-13C illustrate alternate embodiments of a pretreatment device in accordance with the present invention;

Figures 14A-14C illustrate various views of another embodiment of a pretreatment device in accordance with the present invention;

Figure 15 illustrates a sectional view of another embodiment of a pretreatment device in accordance with the present invention;

Figures 16A-16D illustrate various views of a cervical cap used with a delivery tool in accordance with an embodiment of the present invention;

WO 01/80788

PCT/US01/13169

Figure 17 illustrates a perspective view of the distal end of a catheter in accordance with an embodiment of the present invention;

Figures 18A-18B illustrate an embodiment of the deployment tool in accordance with the present invention;

5        Figures 19A-19B illustrate another embodiment of the deployment tool in accordance with the present invention;

Figures 20A-20B illustrate yet another embodiment of the deployment tool in accordance with the present invention;

10       Figures 21A and 21B illustrate another embodiment of the deployment tool in accordance with the present invention;

Figures 22A-22B illustrate perspective views of embodiments of a self-deploying implant structure in accordance with the present invention;

Figure 23 illustrates an alternate embodiment of the implant in accordance with the present invention;

15       Figure 24 illustrates another embodiment of the implant in accordance with the present invention;

Figure 25 illustrates an embodiment of a deployment device and implant in accordance with the present invention;

20       Figure 26 shows an alternate embodiment of a deployment device and implant in accordance with the present invention;

Figure 27 illustrates an alternate embodiment of the implant in accordance with the present invention;

Figure 28A-28C illustrate an embodiment of a catheter used in accordance with the present invention;

25       Figure 29 shows another embodiment of the implant in accordance with the present invention;

Figures 30A-30C illustrate an alternate embodiment of a deployment tool in accordance with the present invention;

30       Figures 31A-31B illustrate an embodiment of a tool used in accordance with the present invention;

Figure 32 shows an embodiment of a marker in accordance with the present invention;

WO 01/80788

PCT/US01/13169

Figure 33 shown an alternate embodiment of a marker in accordance with the present invention; and

Figure 34 illustrates a perspective view of an implanted marker in accordance with an embodiment of the present invention.

5 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Referring to Figure 8, an embodiment of the intrauterine implant device 40 in accordance with the present invention is shown deployed within a uterus 42. The uterus 42, or womb, is part of the female internal genitals. The uterus 42 is a hollow, muscular organ approximately four inches long and three inches wide and is generally shaped like an upside-down pear. It should be noted that the uterus 42 depicted in Figure 8 is in a distended state to clearly show the uterine cavity 44. However, it is understood that the uterine cavity is normally in a collapsed state, as shown in Figures 9A and 9B.

Two openings 46 located at the upper end of the uterus 42 lead to the Fallopian tubes that are connected to the ovaries (not shown). Opposite to the upper end openings 42 is a lower, narrow open end 48 that forms the cervix 50 of the uterus 42 and extends to the vagina 52. The thick walls of the uterus 42 are comprised of three layers of tissue and muscle: the inner endometrial layer, the middle myometrial layer and the outer perimetrial layer. It is the inner endometrial layer or lining that separates from the uterus 42 and leaves the body as the menstrual flow during a woman's menstrual period.

Excessive menstrual flow or bleeding, termed menorrhagia, is indicative of abnormal sloughing of the endometrial tissue layer. Unlike conventional therapies such as hysterectomy or ablation/resection procedures, as described above, the device 40 of the present invention achieves amenorrhea (i.e. cessation of bleeding) by way of an implant or substance that promotes formation of intrauterine adhesions. The intrauterine adhesions cause cessation of bleeding by a deactivation of the endometrial tissue, due to possibly a pressure gradient or neuro-modulating effect. Occlusion or obliteration of the uterine cavity may result. It is important to note that the endometrial tissue is deactivated through means other than the direct destruction of the lining, and that endometrial deactivation has been seen even in the presence of a small number of adhesions.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

In general, the device of the present invention comprises a biocompatible material that is deliverable within a body cavity, such as the uterus. The material contains an attribute promoting tissue growth that results in adhesion formation within the body cavity. The attribute may be defined by a mechanical component and/or a non-cultured biologic component, further described below. Although the invention as disclosed herein generally refers to a uterus, other body cavities, such as cavities within a heart, abdomen or other similar cavities, are also included within the scope of the present invention.

As shown in Figures 8 and 10, one embodiment of the device 40 of the present invention comprises a sterile material generally shaped or having physical properties to conform to the internal structure of the uterine cavity 44. In general, the device material may be flexible, rigid or semi-rigid and sized to fit within the uterus 42 of a patient. As such, the device 40 should be more or less triangularly shaped, having a height, X, of approximately 7 inches (17.78 cm) and a base, Y, of approximately 4 inches (10.16 cm). In an alternate embodiment (not shown), the device 40 comprises a flowable liquid or material that conforms to the uterine anatomy following device delivery.

#### Device Materials

The device 40 of the present invention can be made from a wide variety of materials including, but not limited to, mesh, suture, gel, porous, allograft, protein, hydrogel, liquid sealant, glue, cellulose, alginate, tissue, kitosan, particulate, foam and any combination of materials. The properties or characteristics of these materials may be non-absorbable, temporary/absorbable, whereby the material is broken down by the body through any means including enzymatic, hydrolytic, mechanical, etc. and excreted, or permanent/resorbable, whereby the material is remodeled through some process to form host or other similar tissue. In addition, the device material should be biocompatible, non-toxic and, preferably, one that is approved/cleared by the Food and Drug Administration (FDA) and has been used for a long period of time in humans with the purpose of creating adhesions. Further, for embodiments of the device 40 having a mechanical configuration, it is desirable that the material be capable of conforming to irregular volumes and/or shapes. In general, the device 40 should be designed such that it can be placed in, stored in and deployed from a catheter or similar device delivery tool.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

In one embodiment, the material is a woven, surgical mesh. Alternatively, the mesh can be braided, spun, knitted, non-woven and any structural combination thereof. Examples of representative surgical meshes include GORE-TEX® (manufactured by W.L. Gore & Associates, Arizona), Marlex® (manufactured by C. R. Bard, New Jersey), Mersilene® (manufactured by Johnson & Johnson, New Jersey), Prolene® (manufactured by Johnson & Johnson, New Jersey), Surgipro® (manufactured by US Surgical, Connecticut), Surgisis® (manufactured by SIS Technology Cook Group, Indiana), Vicryl® (manufactured by Johnson & Johnson, New Jersey) and Atrium Surgical Mesh (manufactured by Atrium, New Hampshire). Specific references for these materials may be found in the manufactures' product catalogues. Additional surgical mesh materials such as polyester, felt, polyethylene fiber, non-absorbable mesh, PTFE (Polytetrafluoroethylene), absorbable mesh and other mesh materials not specifically disclosed herein may also be used to create or enhance the development of intrauterine adhesions 36.

In general, these materials are typically used for creation of adhesions or tissue repair within other regions of the body. One example of such use is hernia repair, whereby a specialized mesh or screen is used to hold the hernia in place. For this application, the material acts like a plug and soon becomes incorporated by the surrounding tissue to strengthen the weakened area.

Although select literature references describe some of the materials as being adhesion barriers, these materials are in fact very good at creating adhesions under specific circumstances. One such example is Surgicel® oxidized regenerated cellulose (manufactured by Johnson & Johnson, New Jersey), which is considered an adhesion barrier material and, in certain circumstances, an adhesion creator/promoter. Therefore, both adhesion barrier and adhesion promoter materials may be used for the device 40 of the present invention.

In another embodiment of the invention, the implant 40 is made of a woven material, such as a fabric with a specific weave, that is also biocompatible. In this configuration, the material of the device creates a lattice-like structure (having openings or pores) that promotes infiltration of fibrous tissue, resulting in adhesions 36. The material may be metallic, polymeric or a bio-material (including combinations of materials) and can be absorbable or non-absorbable, depending on the physical and procedural requirements. Additional material specifications or variables may

WO 01/80788

PCT/US01/13169

include type of weave (such as plain, open, closed, twill, dutch, reverse dutch, twill dutch, or taffeta, including combinations of weaves), mesh count, fiber diameter, filament type (such as monofilament fiber or multi-filament fiber) or whether there are interconnection of weave points. A reference containing additional specifications, variables and general information on woven materials is Sefar America, Inc., Depew, New York (sales literature booklet, dated 1998), which is incorporated herein by reference.

Alternatively, the device 40 of the present invention can also be made of non-woven materials. One type of non-woven material is a random fiber bundle 54. The fiber bundle 54 may be a thin mat, similar to a woven mesh, with an irregular fiber pattern. Examples of materials having an irregular fiber pattern include Scotchbrite® or Brillo® pad materials. In addition, the material may be fabricated from any monofilament or multi-filament material. An example of a monofilament material that can be used for the implant is suture material, such as Prolene® or Vicryl® (manufactured by Johnson & Johnson, New Jersey). Although the fibers of the non-woven material are arranged in a random orientation, the configuration of the fibers produces an associated effective pore size 56, shown in Figure 11. Additional examples of non-woven materials include all the materials listed above, since materials fabricated into a woven product can also be manufactured into a random fiber bundle 54.

Numerous manufacturing methods and associated techniques may be used to fabricate the woven and non-woven materials used in the device 40 of the present invention. For example, in one embodiment, a monofilament having a thickness within the range of 0.003 to 0.007 inch (0.00762 cm to 0.01778 cm) is cut into 0.118 inch to 0.197 inch (0.3 cm to 0.5 cm) segments. The segments are then shaped into a predetermined configuration, such as a sphere or a cube. The porous individual shapes are then arranged into the final material design. The porosity of the resultant material is dependent on the size and shape of the fibers and the amount of compression (density) of the fibers. Examples of other manufacturing techniques within the scope of the present disclosure include heating, ultrasonic cutting, cold cutting, ultrasonic welding, injection molding, compression molding, stamping, drawing, forming and other techniques not specifically disclosed, but well known in the art.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

In another embodiment, the device 40 of the present invention is made of porous materials. Examples of such porous materials include, but are not limited to, ceramics, alumina, silicon, powdered metals, Nitinol<sup>®</sup>, stainless steel, titanium, porous polymers, such as polypropylene, polyethylene, acetal, nylon, polyester, and any  
5 combination of such materials. Although these materials (and others not specifically described, but included in the scope of the claimed invention) may not be inherently porous, various manufacturing and processing techniques may be used to give the materials selective porosity characteristics.

In addition, one or more of these materials may be further incorporated into a  
10 mesh matrix (i.e. porous fibers woven into a mesh or configured in a random orientation). Alternatively, the materials can be configured as many particles of equal or different size or shape that are constructed into a matrix. In another embodiment, the polymeric materials may be manufactured to form a sponge-like material with open pore cells. This sponge-like configuration not only promotes adhesions 36, but  
15 also allows the implant 40 to better conform to the internal area of the uterine cavity 44. Specific examples of such materials include Ivalon, a polyvinyl sponge (manufactured by C. R. Bard, New Jersey) and Surgifoam<sup>®</sup> (manufactured by Johnson & Johnson, New Jersey). However, it should be noted that other materials not specifically listed herein may also be used.

Both the size of the pores of the material as well as the material's physical  
20 characteristics have an impact on the effectiveness of the implant 40. These material attributes determine the type of tissue that will develop or grow into the mesh and, ultimately, the type of adhesion 36 that will form within the uterus 42. The direct correlation between these parameters for treatment of menorrhagia can be  
25 determined from existing material classifications or types based on tissue in-growth, such as those used for hernia repair. For example, Type I includes materials with pore sizes greater than 75 microns which allows for growth of macrophages, fibroblasts (fibroplasias), blood vessels (angiogenesis) and collagen fibers into the pores. This pore size is similar to the pore sizes found in Prolene<sup>®</sup> (manufactured by  
30 Johnson & Johnson, New Jersey), Marlex<sup>®</sup> (manufactured by C. R. Bard, New Jersey) and other meshes described above. As such, Type I materials are suitable device materials.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

Type II materials are micro-porous meshes with pore sizes less than 10 microns in at least one of three dimensions. Materials such as GORE-TEX<sup>®</sup> (manufactured by W.L. Gore & Associates, Arizona), PTFE and other surgical membranes are typical examples of these meshes. Thus, Type II materials are also appropriate device materials.

Type III materials contain multi-filaments and include macro-porous and/or micro-porous components. In general, Type III materials have varying pore sizes and are a combination of Type I and Type II materials. Several examples of Type III materials include Dacron mesh (such as Mersilene<sup>®</sup>, manufactured by Johnson & Johnson, New Jersey), braided polypropylene mesh (such as Surgipro<sup>®</sup>, manufactured by US Surgical, Connecticut), and perforated PTFE (such as GORE-TEX<sup>®</sup> MYCROMESH<sup>®</sup>, manufactured by W.L. Gore & Associates, Arizona). These and other Type III materials not specifically listed herein may also be used for the device 40 of the present invention.

In another embodiment of the invention, the device or implant 40 is fabricated from a liquid sealant or glue, such as collagen, tissue/collagen, thrombin, polymer, fibrin-based sealants and any combination thereof. In general, these materials are typically configured in a liquid format. However, collagen is a very common substance and may be found in numerous configurations, including flour, compressed mat pad, non-woven fiber or other molded, extruded or compressed shapes with varying density and/or porosity. Examples of collagen and tissue/collagen materials contemplated herein include Avitene<sup>®</sup> (manufactured by C.R. Bard, New Jersey), HeliTene<sup>®</sup> (manufactured by Integra LifeSciences Corporation, New Jersey), Dermalogen<sup>®</sup>, Dermaplant<sup>™</sup> (manufactured by Collagenesis, Inc, Massachusetts), Apligraf<sup>®</sup>, Engineered Collagen Matrix<sup>™</sup> and Vitrix<sup>™</sup> (manufactured by Organogenesis Inc., Massachusetts). The collagen may be synthesized or derived from bovine, porcine or human sources.

An example of a collagen-thrombin sealant is Costasis<sup>®</sup>. Costasis<sup>®</sup>, manufactured by Cohesion Technologies, California, is a collagen-thrombin composite for use as a hemostatic agent to arrest or control bleeding at various sites within the patient's body. This material is comprised of bovine fibrillar collagen and bovine thrombin suspended in calcium chloride. At the time of application, fibrinogen (taken, for example, from the patient's plasma) is mixed with the Costasis<sup>®</sup>, thereby

WO 01/80788

PCT/US01/13169

providing fibrinogen that is cleaved by the thrombin to form a collagen-reinforced liquid hemostat. The resultant liquid material may then be applied to the target site to control bleeding.

Alternatively, the physical properties of the liquid sealants may be altered to create hemostatic solids of specific shapes or pliable geometries. In one embodiment, the sealant material may be placed in a carrier matrix that has specific flow requirements and may be activated by heat or moisture to change the sealant's physical characteristics. An example of an appropriate carrier matrix is thrombin-based CoStop<sup>®</sup>, also manufactured by Cohesion Technologies, California. However, unlike Costasis<sup>®</sup>, CoStop<sup>®</sup> does not require plasma from the patient. Simply combining the patient's blood with the thrombin-based CoStop<sup>®</sup> is sufficient to cause platelet activation. As soon as the combination of blood and thrombin causes platelet activation, the thrombin further catalyzes the mixture to form a fibrin clot. As such, platelet activation initiates clot formation. A collagen-fibrin matrix develops, forming the basis or support-structure for the tissue that will be created at the target site. Thus, when used to treat menorrhagia, CoStop<sup>®</sup> is placed within the uterus 42 of the patient and forms the collagen-fibrin matrix. The newly formed tissue bridges together the posterior and anterior walls of the uterus 42, thereby creating an adhesion 36 and promoting amenorrhea.

Alternative methods and components may also be used to modify the physical properties of the liquid sealants. Although not specifically mentioned herein, these methods and components are well known in the applicable art and, therefore, are within the scope of the present disclosure and claimed invention.

In another embodiment, the device 40 of the present invention is made of allograft materials (i.e. a graft of tissue taken from a donor of the same species as the recipient). These materials use the structure and properties of the allograft tissue as a matrix for new tissue formation. Osteofil<sup>™</sup> (manufactured by Regeneration Technologies Inc., Florida) is an example of one such material. The Osteofil<sup>®</sup> is placed within the uterus 42 of the patient and a fibrous tissue is formed within the matrix. This new tissue forms the basis for the adhesion 36. The allograft tissue from Regeneration Technologies Inc. is initially contemplated as de-mineralized bone; however, other tissues derived from animals or humans may also be used. In addition to Osteofil<sup>®</sup>, other similar materials including, but not limited to, Natural

WO 01/80788

PCT/US01/13169

Matrix (Xenograft), such as OsteoGraf® N-Block (manufactured by Cera Med Dental, LLC, Colorado) and other tissues available from various accredited tissue banks are also within the scope of the claimed invention.

In yet another embodiment, protein materials are used to fabricate the device 40 of the present invention. Various companies and organizations have studied the use of proteins for creating both non-stick and attachable surfaces. One such company is Protein Polymer Technology located in San Diego, California. Protein Polymer Technology creates synthetic genes using recombinant DNA technology. In particular, Protein Polymer Technology is able to configure small protein building blocks into high molecular weight polymers.

Another company that uses proprietary technology to create application specific proteins is Gel-Del Technologies (St. Paul, Minnesota). Gel-Del Technologies, like Protein Polymer Technology, and other similar companies process proteins using various methods. The physical structure and composition of the protein are modified to create a wide variety of properties for the protein. For example, proteins have been created that have cellular receptors, which promote active association or adhesion 36. The physical characteristics (for example, shape) of the protein and its side chain elements influence the development of a fibrous response and the formation of the desired adhesions 36. In particular, the available side chain elements regulate selective infiltration of tissue into the protein structure, thereby producing adhesions 36 at the tissue target site.

In general, proteins may be developed into a wide variety of formats. Examples of various protein formats include small beads, sheets, strips or other regular or irregular shaped configurations. The protein format allows the protein to be implanted in, for example, the uterus 42 to create the response necessary for adhesion formation.

In another embodiment of the invention, the device or implant 40 is fabricated from hydrogel materials. Hydrogels are coherent three-dimensional polymeric networks that can absorb large quantities of water without dissolution of the polymer network. Classes of hydrogels, based on their method of preparation, include homopolymer hydrogels, copolymer hydrogels, multipolymer hydrogels and interpenetrating hydrogels. In general, hydrogels are hydrophilic polymers incorporating Chitson derivatives or polyethylenimine together with

WO 01/80788

PCT/US01/13169

polyvinylpyrrolidone (PVP). Hydrogels may also include cellulose derivatives, polyvinyl alcohol (PVA) or polyethylene glycol (PEG). An example of one common hydrogel is polyHEMA (poly(2-hydroxyethyl) methacrylate). These highly compatible water-soluble polymer systems naturally combine with each other to form gels possessing excellent physical properties. These properties may be varied by the chemistries of the gel (i.e. compounding), active ingredients and biomolecules, which can be readily incorporated without impairing biological activity. Virtually any material that can be dissolved, emulsified, or suspended can be added prior to gel-formation and evenly distributed in the finished gel.

10 The hydrogel Aquatrix™ II (manufactured by Hydromer, New Jersey) is an example of one such hydrogel product. The gel may be loaded with any of the above-mentioned materials, such as Marlex® (manufactured by C. R. Bard, New Jersey), Mersilene® (manufactured by Johnson & Johnson, New Jersey), Surgipro® (manufactured by US Surgical, Connecticut), Surgisis® (manufactured by SIS Technology Cook Group, or any other material that is pulverized, ground, etc. and combined with the hydrogel material. In this configuration, the hydrogel is acting as a carrier material to allow for dispensing of the scaffold or lattice material. The material can then be delivered as a flowable liquid with a suspension of particles. Further, the gel may be formulated to be absorbed or resorbed by the body within 30 to 60 days.

15

20 However, the particle/mesh would remain, forming the desired adhesion at the target site. In an alternate embodiment, the gel may be formulated to be non-absorbable. In the case of a non-absorbable gel, the gel may be placed at the target site and then blown with a gas to form small pores. The pores function in a manner similar to the mesh openings or pores, allowing in-growth of tissue and, ultimately, forming adhesions.

25

In general, the materials used with the device 40 of the present invention may be comprised of a combination of absorbable and/or non-absorbable materials or components. In one embodiment, the absorbable material may be comprised of a radio-opaque marker, or any other type of imagable marker, that allows the target site to be imaged. In another embodiment, the absorbable material may be used to fixate the non-absorbable material at the target site in the patient. For example, the absorbable material may be configured as a cervical cap. The cervical cap is inserted at the time of implantation of the device 40 and holds the device 40 in-place within the

30

WO 01/80788

PCT/US01/13169

uterus 42. Within approximately 8 weeks, adhesions 36 form and the body of the patient absorbs the absorbable material of the device 40.

Method of Use

Many methods for creating intrauterine adhesions 36 are contemplated herein.

5 Each methodology has a slightly different mechanism for creating adhesions 36. As explained above, only a limited understanding of the actual mechanism for adhesion creation is currently known. However, it seems that intrauterine adhesions 36 perform the same function of producing amenorrhea.

In one embodiment, the size and/or configuration of the device 40 is optimized  
10 to promote effective adhesion development within the uterus 42. In another embodiment, the device 40 is configured to contact substantially the entire area of the endometrium to maximize the yield (i.e. up to 100% coverage) of adhesions within the uterus 42. Alternatively, there may be optimal locations within the uterus 42 for site-specific deployment and/or placement of the device 40. As such, the implant 40 need  
15 only contact specific or discrete areas of the endometrium for effective adhesion formation (i.e. adhesions in less than 100% of the endometrium). For example, the device 30 may be located in the cervical canal, and not the uterus 42, to produce sufficient adhesions 36 to control bleeding. As another example, the device 40 may be positioned at a specific site only within the uterus 42. Alternatively, a combination  
20 of uteral and cervical locations may be used for beneficial adhesion formation.

In another embodiment of the invention, the implant or device 40 may include a means for assessing and determining specific areas in the uterus 42 that are areas of excessive bleeding. These discrete areas may then be treated to specifically form  
25 adhesions 36 at these target sites. This approach allows the endometrium to remain viable and, simultaneously, reduces and/or controls bleeding. Since the endometrium is not completely obliterated, this method may allow for reversal of the procedure (i.e. removal of adhesions). Research has shown that adhesions 36 may be removed and, thus, uterine viability restored.

In general, the method of use or treatment system of the present invention is  
30 contraceptive in nature. The device or implant 40 creates intrauterine adhesions 36 which deactivate the endometrial tissue. In addition, the adhesions 36 may also obstruct the Fallopian tubes and/or the entrance to the Fallopian tubes. This, in turn, eliminates the possibility of pregnancy (i.e. prevents conception) and childbearing.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

However, if only a limited area within the uterus 42 requires formation of adhesions 36, the procedure and its associated effects may be reversed. Therefore, if the adhesions 36 are not extensive, it is possible to restore menstrual function, and the potential of pregnancy, to the uterus.

5 Adhesion formation or coverage is important not only in placement of the coverage (which is related to device placement) but also percentage of coverage. Although the device 40 and methods referenced herein are directed at creating 100% coverage of adhesions 36 over the entire area of the endometrium, it should be understood that alternative device configurations and methods of use relating to less  
10 than 100% adhesion and/or endometrial area coverage are also contemplated herein. For example, in general, the percent of coverage must be greater than 75% and/or the placement of coverage should be within the lower two-thirds of the uterus and/or the entire cervical canal. Other coverage options, though not specifically described herein, are also included within the scope of the claimed invention.

15 The general adhesion formation is a localized response to an inflammatory condition and foreign body (i.e. intrauterine device 40). The curettage or other pretreatment (further discussed below) causes trauma to the endometrium and initiates an inflammatory response. The body then begins to create fibroblasts (connective tissue) at the injury sight as means to heal the trauma). These fibroblasts  
20 continue to respond to the localized inflammation creating more and more fibrous tissue. As the fibrous tissues are created, the posterior and anterior walls of the uterus 42 are joined more closely by the scar tissue. The myometrial cells eventually infiltrate the scar tissue and the surrounding tissue reabsorbs the endometrium. Long-term deactivation of the endometrial tissue is believed to be due in part to the  
25 increased intrauterine pressure created by the adhesions 36. There are also other modulating factors, not specifically described herein, that may contribute to the deactivation of the endometrium.

In addition to creating permanent intrauterine adhesions 36 and treating menorrhagia, the intrauterine device 40 of the present invention can also be used on  
30 a temporary basis or as a lifestyle choice. The disclosed implant device/system 40 could also offer women the option of whether or not to have periods. Thus, the device 40 may be used as a convenience to women to end their menstrual periods without having to undergo major surgery. Further, the device 40 may be used to eliminate

WO 01/80788

PCT/US01/13169

painful menstrual cycles or premenstrual symptoms. As yet another alternative, the device 40 may be used as a temporary means of contraception. When a woman is ready to have children, the procedure could be reversed, whereby the adhesions 36 are removed and menstruation returns.

5 Pretreatment

In one embodiment of the invention, the methodology used to create adhesions 36 involves pretreatment of the endometrium prior to placement of the device 40 in the uterus 42. The pretreatment method may be either direct or indirect. Generally, indirect pretreatment occurs during the time period prior to the procedure. In contrast,  
10 direct pretreatment occurs during the actual procedure.

Direct pretreatment (via mechanical means, chemical means or a combination thereof) is performed in order to invoke a healing response from the uterus 42. One type of direct pretreatment involves creating trauma to the endometrium prior to deployment of the device 40. Methods to achieve this trauma and, in some instances,  
15 necrosis of tissue may include curettage or a form of endometrial ablation. These methods may be performed with a sharp or blunt curette (vacuum curettage), roller ball electrocautery device, thermal energy device (such as re-circulating hot water), hot water filled balloon, radio-frequency (RF) energy director, microwave, cryogenic device (to freeze the tissue), cytotoxic agent, intense LASER light and other devices  
20 capable of imparting trauma to the endometrial lining, including combinations of such devices.

One embodiment of a pretreatment device 60 in accordance with the present invention is shown in Figures 12A and 12B. The pretreatment device 60 is configured similar to that of a bottle-brush and can also function as the implant. In this  
25 configuration, the pretreatment device 60 includes a stem section 62 and an adjacent trauma-inducing section 64 consisting of bristles or spike-like projections. The stem 62 of the device may be made of rigid polymers, ABS, nylon, PVC, metallics, such as stainless steel or aluminum, and any combination of such materials. The bristles 64 can be fabricated from semi-rigid polymers, nylon or polyethylene. Alternatively, the  
30 trauma-inducing section 64 can be configured as a Brillo<sup>®</sup> pad-like structure 66 capable of scouring tissue, as shown in Figure 12C. The Brillo<sup>®</sup> portion 66 may be comprised of collagen coated with a sclerosing agent and can self-expand when deployed from the catheter 68.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

Prior to delivery, the brush or bristle portion 64 of the device 60 is contained in the distal section 70 of a catheter or other similar type of delivery tool 68. Preferably, the outer surface of the delivery tool 68 is smooth and/or lubricious to allow for easy insertion into the patient. During the delivery and treatment procedure, the delivery tool 68 is inserted transcervically into the patient and the distal section 70 is positioned within the uterus 42. The pretreatment device 60 is maneuvered so that the bristle portion 64 of the device 60 is deployed at the target site. The device 60 is further manipulated, for example, rolled, twisted, pushed and/or pulled, so that the brush portion 64 inflames the endometrium tissue. The brush portion 64 is then disconnected from the pretreatment device 60 and left in the uterus 42 of the patient. The bristles 64 of the device 60 allow in-growth of fibrous tissue and promote adhesion formation. After the implant 40 is deployed, the catheter 68 is removed from the patient.

Figure 12D illustrates an alternate embodiment of the bottle-brush pretreatment device 60. The distal section 70 of the device 60 comprises a multiple-pronged brush 72. This configuration reduces the amount of manipulation required to produce sufficient trauma to the tissue and, also, allows for greater coverage of the endometrium.

In yet another embodiment of the bottle-brush pretreatment device 60, the distal section 70 of the device 60 includes a wire with sharp protrusions 74, similar to a barbed-wire, as shown in Figure 12E. As with the bottle-brush configuration, the barbed-wire end 74 of the pretreatment device 60 is rolled, twisted, pushed and/or pulled across the surface of the tissue to cause sufficient insult to the endometrium. Alternatively, an electric current can be applied to the wire 74 as another means of further abrading the endometrial tissue.

Referring to Figure 12F, the bottle-brush portion of the pretreatment device 60 can also be designed in a cap or collagen plug 76 configuration. The collagen plug 76 has a naturally abrasive surface and is attached to a stylet 78 for manipulation and deployment. The stylet 78 is rotated, pushed or pulled to create sufficient trauma to the endometrium. Alternatively, a crystalline material could be embedded in the collagen of the plug 76 to create greater surface roughness. After the pretreatment procedure is complete, the plug 76 is unscrewed from stylet 78 and remains in the uterus 42 to promote adhesion formation.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

Referring to Figures 13A and 13B, an alternate embodiment of the pretreatment device 60 comprises a wire-formed distal end 80. The distal section of the device 60 is comprised of one or more wires 82 that are configured to form an egg-beater or whisk-like design. Nitinol<sup>®</sup>, stainless steel, titanium and other similar materials, including combinations of such materials, may be used to fabricate the wires 82 of the device 60. Prior to insertion through the cervix 50 and into the uterus 42 of the patient, the wires 82 are retracted into the cannula 68 of the delivery tool. The wires 82 may fold together, similar to closing an umbrella, or twist toward the center axis of the device 60, as shown in Figure 13C, in order to fit within the cannula 68. After the device 60 is positioned within the uterus 42, the wire-formed distal end 80 is deployed causing the wire form to radially expand from the center axis of the device 60. The device 60 is then manipulated in a curettage-like action to scrape or insult the endometrium. After the pretreatment procedure is complete, the wire-formed distal end 80 is retracted and the device 60 is removed from the patient.

In another embodiment of the invention, a balloon 84 having a rough external surface is used to induce trauma to the endometrium. As shown in Figures 14A and 14B, the balloon 84 is deflated and housed within the lumen of a cannula 68 prior to deployment. After the distal portion of the pretreatment device 60 is accurately positioned within the uterus 42, the balloon 84 is deployed or radially inflated to fill the uterine cavity. The external surface of the balloon 84, shown in Figure 14C, may include various fine wires, blades, small bristles or other abrasive textures capable of abrading tissue. The device 60 is then manipulated, for example, rotated, pushed and/or pulled, or repeatedly inflated and deflated, so that the abrasive surface of the balloon 84 inflames the endometrium. The balloon 84 is deflated and retracted into the cannula 68 and the device 60 is removed from the uterus 42 of the patient after the pretreatment procedure is completed.

Referring to Figure 15, the pretreatment device 60 of this embodiment of the invention utilizes a type of "sandblasting" or liquid abrasion technique to create trauma to or insult the endometrium. A flexible tube 86 having a curved, steerable tip housed within a catheter 68 is used to deliver the pretreatment fluid 88 and, thereby, insult the tissue. In one embodiment, the fluid 88 comprises a crystalline salt that is suspended in or pulled into the water stream. Prior to delivery, the uterus 42 of the patient may be distended utilizing a gas, such as carbon dioxide (CO<sub>2</sub>), or a

WO 01/80788

PCT/US01/13169

mechanical spreader to fully expose the entire surface area of the endometrium. The pretreatment device 60 is then inserted through the cervix 50 and into the uterus 42 of the patient. After the device 60 is properly located in the uterus 42, the steerable tip is maneuvered within the uterus 42 so that the fluid suspension 88 impinges on the endometrium and blasts away the tissue. The pretreatment device 60 is removed from the patient after the procedure is completed. Although a flexible tube having a curved, steerable tip housed within a catheter is one embodiment, other tube and/or catheter configurations and steering/guiding means, though not specifically described herein, are also included within the scope of the claimed invention.

10 Indirect pretreatment involves the use of drugs or the patient's own biological timing cycle. In one embodiment, a hormonal drug therapy is used to help reduce the thickness of the endometrium and down regulate the patient prior to the procedure. Drugs such as depolupron (luprolide acetate) may be used to stimulate such a response when given in dosages of 3.75 gm/month. This drug therapy may be initiated up to sixty (60) days prior to receiving the device 40. In addition, this treatment may continue for a period post-implant to ensure complete acceptance of the device 40 at the target site. Alternatively, other hormone-altering medications (such as progesterone, estrogen), antibiotics, drugs or other indirect pretreatment preparations may also be used prior to implantation of the device 40 within the patient's uterus 42.

20 In an alternate embodiment, indirect pretreatment involves timing the device implantation procedure to the patient's normal menstrual cycle. For example, for some patient's, optimal timing is defined as the point in time when the patient's endometrium is in a specific state or condition. Generally, the endometrium is at its thinnest at the beginning and end of the menstrual cycle. In particular, the fourth or fifth day after the initiation of bleeding is known to be when the endometrium is at its thinnest and beginning to reform (i.e. also known as the proliferative stage). As such, the endometrium is most vulnerable to insult and should be in an optimal state for adhesion formation. Therefore, it would be most advantageous to perform the procedure using the intrauterine device 40 of the present invention during these time periods. In addition, timing could also be used in conjunction with drug therapy to further optimize the endometrial lining.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

Another embodiment of a pretreatment method uses drugs, hormones or other chemicals either alone or in conjunction with the mechanical pretreatment devices 40 previously disclosed. For example, the mechanical devices 40 may be coated with the chemicals configured in a dry format. The chemicals are hydrolyzed and, thereby, 5 activated when they come in contact with the patient's body fluids and/or tissues. Alternatively, the chemical(s) may be dispensed in a liquid format at the treatment site and allowed to act upon the tissue for a specified time period. At the end of the time period, the implant may be deployed or, as an alternative, the reaction is stopped prior to the implant being deployed.

10 Examples of appropriate chemicals include weak acids, weak bases, saline (with a high concentration of salt to create an osmotic effect), silver nitrate, quinine solution, sodium morrhuate, sodium tetrade, alcohols, alcohols with formalin (i.e. formaldehyde) and other similar sclerosing/necrosing agents or chemicals that cause insult to the endometrium. This pretreatment procedure may also require post- 15 procedure neutralization of the chemicals followed by a lavage of the uterine cavity to allow proper adhesion formation.

#### Post-Treatment

After the device 40 is implanted at the target site in the patient's uterus 42, the patient may be placed on antibiotics to treat possible infections that may occur within 20 the uterus 42. Although it may not be desirable to eliminate a low grade infection since this may be one of the factors that allows for the successful creation of uterine adhesions, long-term unresolved infections are undesirable and should be treated. Alternatively, additional hormone therapy, drugs or chemicals may also be given to the patient as post-treatment (to down regulate the patient) or for a prescribed period 25 of time after the procedure.

#### Method of Device Deployment

The preferred method for deployment of the device 40 of the present invention is trans-vaginally and trans-cervically, without the need for surgical intervention, and, therefore, can be performed aseptically. In general, a catheter, cannula or similar 30 device 68 is inserted through the cervix 50 and into the uterus 42 of the patient. A fluid, gas or mechanical means may be used to distend the uterus 42, thereby facilitating delivery of the device 40. The device or implant 40 is then deployed through the catheter 68 with or without the use of additional tools, out the distal end of

WO 01/80788

PCT/US01/13169

the catheter 68, and into the uterine cavity 44. After device delivery, the catheter 68 is removed from the patient and the uterus 42 is subsequently allowed to contract or collapse to its natural state, whereby all of the uterine walls are brought into contact with the device 40. In most cases, the procedure is performed without the use of a hysteroscope or other imaging device. Thus, the procedure is performed without direct visualization of the uterine cavity. However, if necessary, imaging techniques such as ultrasound and fluoroscopy may be used. In general, the procedure of the present invention allows the patient to be treated in an out-patient setting and requires minimal pain management and time.

10 In an alternate embodiment, an additional apparatus or tool is used with the implant 40 of the present invention. The additional apparatus is a hollow tube or guide that forms a pathway to the cervix 50. The guide is implanted, either permanently or temporarily, within the patient. Alternatively, the apparatus may also be a lumen, channel or other similarly configured component. The pathway formed  
15 by the apparatus not only enables easy insertion of the device 40 but also allows for drainage of the uterine cavity 44. In addition, the pathway may also be used for post-procedure therapy or future diagnosis of the uterine cavity 44. For example, if required, a biopsy of the uterine tissue may be performed using the channel as an access port.

20 Alternatively, a cervical cap can also be used in conjunction with a deployment or delivery tool. As shown in Figures 16A and 16B, the cervical cap 90 comprises a one-way valve device 92 that is deployed on the cervix 50 of the patient. In addition to the one-way valve 92, the cap 90 also includes a hollow tube or guide 94 located on the proximal end of the cap. In the embodiment shown in Figure 16A, the guide 94  
25 allows access for a tool, such as a catheter 96. Initially, the cap 90 is installed on the catheter/delivery tool 96. One or more slits 98 located on the valve or duck-bill portion of the cap 90 open to allow passage of the catheter 96 there-through, as shown in Figure 16C. When the catheter 96 is inserted through the cervix 50 and into the uterus 42 of the patient, the cap 90 is deployed onto the cervix 50. After the  
30 implant 40 is delivered and the catheter 96 removed from the uterus 42, the cap 90 remains attached to the cervix 50.

In an alternate embodiment, the cervical cap forms a cup-shaped device 100 attached to a hollow tube or catheter body 96. Referring to Figure 16D, the cup 100

WO 01/80788

PCT/US01/13169

attaches to the cervix 50 of the patient (not shown) and includes one or more lumen/ports for dispensing fluid, creating vacuum, delivering tools (such as a curet wire) and deploying the implant. In addition, the deployment tool may also be configured to include a speculum 102 to dilate the vagina and allow free movement  
5 there-through of the catheter portion of the tool.

In another embodiment of the present invention, device deployment is conducted via a cannula or catheter 96 inserted through the vaginal opening and the cervix 50. The cannula provides a means of access to the inside of the uterus 42. As shown in Figure 17, the distal end 104 of the cannula or catheter 96 comprises an  
10 atraumatic, blunt tip 106. The tip 106 is made of a low durometer material, such as silicone, low durometer PVC, polyurethane, thermoplastic elastomers (TPEs) or other materials comprising a shore hardness of less than 50 durometers. In order to withstand insertion forces, the body of the catheter 96 is made of higher durometer materials, such as Polyvinyl Chloride (PVC), Polypropylene, urethane, polyethylene or  
15 other similar materials. Using this access means, the physician can then dispense the material or deploy the device 40 using either direct mechanical motion (stylet movement) or pressure/force created in a device external to the patient (for example, a syringe or spray-can type device).

Numerous methods for dispensing various types of implants 40 may be used in conjunction with the cannula or catheter 96. For example, in one embodiment, the  
20 intrauterine device 40 is comprised of a mesh sheet that is cut to a predetermined size. Basing the dimensions on a large population sample can be used to optimize dimensions of the implant size. Alternatively, the mesh sheet can be custom sized to the patient's uterus 42 by pre-imaging the uterus to determine its shape and then using that image to cut the mesh into the appropriate configuration. The mesh sheet  
25 is loaded into the cannula 96 and the cannula 96 is manipulated through the cervix 50 and into the uterus 42. A stylet, wire or other type of tool is used to push the mesh out of the cannula 96 and into the uterine cavity. The mesh unfolds, due to either physician manipulation or the material characteristics of the mesh, and covers the  
30 posterior surface of the uterine cavity.

Several embodiments of various deployment tools are shown in the following Figures. In general, the deployment tools include one or more expanding elements attached to the implant. The expanding elements may be absorbable, resorbable or

WO 01/80788

PCT/US01/13169

non-absorbable. In the non-absorbable configuration, the expanding elements are detached from the implant after deployment and removed from the patient. The expanding elements are generally attached to the implant in such a way as to cause the implant to unfold, spread and/or expand within the body cavity. In addition, one or more manipulator elements can also be used to motivate, urge or manipulate the expanding elements into a configuration that stretches and expands the implant within the body cavity. The manipulator elements may also be absorbable, resorbable or non-absorbable.

Referring to Figures 18A and 18B, one embodiment of the deployment tool comprises a wire hook 110 and one or more wires 108 that are attached to the implant 40 via a one-way barb 109. During deployment of the device 40, the barbed-wires 108 are advanced through the distal end 104 of the catheter 96 and into the uterus 42 of the patient. The wire-hook 110 is then retracted causing the implant 40 to expand and spread into the uterine cavity. In general, the barbed-wires 108 are designed and fabricated to expand into a fan-shape when extended from the catheter lumen. However, the particular location of attachment of the barbed-wires 108 to the mesh material also promotes further stretching or expansion of the implant 40 in both vertical and horizontal directions. After the implant 40 is properly positioned in the uterus 42, the wire-hook 110 is advanced and used to release the barbed-wires 108 from the implant 40 and retract the wires 108 back into the lumen of the catheter 96 for subsequent removal from the patient.

Another embodiment of a deployment tool is shown in Figures 19A and 19B. The deployment tool and delivery method of this embodiment are similar to that of an intrauterine device (IUD). The deployment tool comprises a catheter 96 and three rigid lumens or arms 112 that are attached to the implant 40. For an implant 40 configured similar to an inverted triangle, two of the lumens or arms 112a are attached to equal halves of the base 114 of the triangularly-shaped implant 40 and the third lumen 112b is attached to and runs along the height 116 of the triangularly-shaped implant 40. A string or monofilament 118 is housed within the lumen and attached to the outer end 120 of each of the arms 112a. The strings 118 are threaded through the lumen that runs along the height 116 of the implant 40 and into the catheter 96 for manipulation by the physician. Prior to delivery, the arms 112a are retracted adjacent to the third lumen 112b. After the tool is inserted through the

WO 01/80788

PCT/US01/13169

cervix 50 and into the uterus 42, the three rigid lumens 112 are positioned within the uterine cavity using a stylet or similar device. The strings 118 are pulled by the physician in a proximal direction, thereby causing the arms 112a to deploy the implant 40. After the device 40 is implanted in the uterus 42, the catheter 96 is removed from the patient. The biocompatible lumens 112 and strings 118 remain in the uterus 42 and/or are absorbed by the tissues.

In an alternate embodiment (not shown), a hinge located at the junction of the three lumens 112 replaces the function of the monofilament 118. In this configuration, the hinge, in a spring-like fashion, automatically deploys the arms 112a of the tool as soon as they are released from the catheter 96 into the uterus 42 of the patient. This configuration and method is also similar to the IUD design and method of deployment.

Referring to Figures 20A and 20B, the deployment tool comprises an elastic membrane 122, such as a balloon, coated with mesh, mesh particulate or other adhesion creating substance 124. The substance 124 forms a brittle coating on the external surface of the membrane 122. During deployment, the catheter 96 is placed in the uterus 42 of the patient and the balloon 122 is advanced and inflated via an inflation lumen. The expanded membrane 122 causes the particulate 124 to break off the surface of the balloon 122 and coat the endometrium. The balloon 122 is then deflated and removed from the uterus 42 of the patient. Alternatively, the balloon 122 can be made of a biocompatible material and, therefore, can remain within the uterine cavity.

Another embodiment of the deployment tool of the present invention is shown in Figures 21A and 21B. The deployment tool comprises a catheter 96 and an inflatable tube 126 attached to the perimeter of the device or implant 40. The inflatable tube 126 includes an inflation lumen 128 that is connected to the tube 126 and runs along the length of the catheter 96. The device 40 is deployed in the uterine cavity 44 according to the above-described methods. The tube 126 is then inflated, causing the implant 40 to conform to the internal geometry of the uterus. The tube 126 may either be sealed (at its connection 130 with the inflation lumen 128) or disconnected from the inflation lumen 128 by twisting the catheter 96. Therefore, the tube portion 126 of the deployment tool remains in the uterus 42 in either an inflated or deflated state.

Alternatively, the implant 40 may have a self-expanding structure attached to its perimeter to motivate it to unfold. This structure may consist of a material that has a

WO 01/80788

PCT/US01/13169

memory and/or spring-like structure or behavior (i.e. elastic properties). Examples of representative materials include, but are not limited to, metallics, such as Nitinol<sup>®</sup> or stainless steel, and polymeric, such as nylon, acetel or propylene.

In one embodiment, shown in Figure 22A, the self-deploying structure is a wire  
5 132 that is attached to a portion of the perimeter of the implant 40. The wire 132 is made of a thermally activated material, such as Nitinol<sup>®</sup>, that expands in response to the patient's body temperature. Alternatively, the frame of the device comprises a very compliant, tightly wound spring 134. Referring to Figure 22B, the wire diameter of the device,  $d$ , is approximately 0.001 inch (0.025 cm) and the spring diameter,  $D$ , is  
10 about 0.010 inch (0.25 cm). However, other spring configurations may also be used with the present invention. The garter-like spring 134 self-expands upon deployment from the catheter 96 and spreads the device 40 within the uterine cavity.

In an alternate embodiment, shown in Figure 23, a spring 136, located near the base 138 of the implant 40, forces the wire frame 140 of the device 40 into an  
15 expanded configuration after the device 40 is deployed from the catheter 96. In yet another embodiment, the wire frame 142 of the device 40 includes a pivot point 144 near its base. Referring to Figure 24, in this configuration, the wire frame 142 forms an "X"-shaped device 40, with the mesh 146 attached to the upper-half of the "X" and the spring 148 attached to the opposite, lower half of the "X." As in the previous  
20 embodiment, after the device 40 is deployed from the catheter 96, the spring 148 forces the lower half of the frame 142 to expand, consequently forcing the upper half to also expand. This, in turn, causes the mesh portion 146 of the device 40 to evenly spread within the uterine cavity.

In an alternate embodiment, the device 40 is comprised of mesh strips 150 cut  
25 into small, thin rectangles, ovals or other various shapes. The mesh strips 150 are loaded into the cannula 96 and deployed by the physician in a manner similar to those described above. The configuration of the device 40 together with the deployment method allows for accurate placement of the device 40 within the uterine cavity 44, as shown in Figure 25. In particular, the mesh strips 150 can be placed adjacent to each  
30 other, thereby creating a uniform covering. This method allows the physician to deploy the device 40 to specific areas or sites within the uterus (similar to the method by which carpeting is laid in a room or icing is piped onto a cake).

WO 01/80788

PCT/US01/13169

In yet another embodiment, shown in Figure 26, a tweezer-like device 152 is used to place the strips of mesh 150 into the uterine cavity. The physician manipulates the tweezer 152 to grab onto one end of a mesh strip 150. With the catheter 96 properly positioned transcervically within the patient's uterus, the tweezer 152, together with the mesh strip 150, are inserted into the catheter 96. The physician manipulates the tweezer 152 to accurately position the strip 150 onto the endometrium. The strip 150 is then released from the tweezer 152 and the process repeated until the uterine cavity is covered with strips of mesh 150. As described above, this method is similar to a carpeting-type approach.

Alternatively, the mesh strips 150 of the carpeting technique can be configured as continuously deployable strips (not shown). In particular, the strips are loaded into the cannula 96 of the deployment tool such that as each strip is deployed, the next strip is automatically exposed or positioned for deployment. This technique is similar to the method by which Kleenex<sup>®</sup> is automatically dispensed from a tissue dispenser.

In addition to mesh strips, the implant 40 can be configured as threads/monofilaments 154 loaded with an adhesion creating substance 156. The substance 156 may be a coating, beads or other components adhered to the threads, as shown in Figure 27.

In yet another embodiment, the device 40 of the present invention is comprised of mesh particles. The mesh particles may be created by chopping or grinding the mesh material to a predetermined size. The mesh particles are then loaded into the cannula 96 and deployed as described above. This deployment method is similar to the manner by which insulation is blown into an attic or other open space. In an alternate embodiment, the mesh particles can be configured as atomized micro-particles, semi-rigid foam, suspended aggregate, particulates, powder or other similar forms, including combinations thereof.

Alternatively, the mesh particles may be suspended in a liquid, gas, foam or other flowable substance that uniformly disperses the mesh particulate when injected by the cannula or catheter 96 into the uterus 42. Preferably, the flowable substance is biocompatible and capable of being absorbed by the body. When configured in a liquid or semi-liquid form, the device 40 is dispensed and spread within the uterus 42 using a syringe, instead of a stylet, and a fluid-dispensing catheter 96. As shown in Figures 28A-28C, the catheter includes a cannula or lumen 158 capable of dispersing fluid in the uterus 42 via one or more holes/ports located in the cannula 158. The

WO 01/80788

PCT/US01/13169

dispensing cannula 158 may be configured in the form of a bend, curve, pig-tail, open-loop, closed-loop or other similar configuration. In addition, the cannula 158 may also be designed to advance beyond the distal end of the catheter 96 during the deployment procedure and retract into the catheter at the conclusion of the procedure. The curved, distal end of the cannula 158 may be flexible so that it straightens as it is retracted into the catheter 96. Further, a guide-wire (not shown) may also be formed within the cannula 158 to steer and/or guide the cannula 158 within the uterus 42 of the patient.

In one embodiment, the particular composition or material make-up of the flowable substance is such that its viscosity can be modified through thermal changes. The thermal changes may include those produced externally or generated by the patient's own body temperature. One example of a thermally-sensitive material is a polymer substance. However, it should be noted that other thermally-sensitive materials not specifically disclosed, but well known in the art, may also be used with the present invention.

In an alternate embodiment, the adhesion forming material is encapsulated in a hydrophillic membrane, elastomeric compound, a gelatin, or other similar dissolvable material. Referring to Figure 29, one or more capsules 162 are placed in the uterus 42 of the patient using a catheter, cannula or other type of dispensing device 96. A stylet (not shown) may be used to push and position the capsule(s) 162 in the uterine cavity. Contact with the uterine tissue causes the membrane of the capsule 162 to dissolve and, thereby, deploy the encapsulated material. Alternatively, the capsule 162 could be irrigated with a separate solution dispensed from the catheter 96 to accelerate the dissolution process. The encapsulated material may be a self-expanding or self-spreading material, such as a liquid, gel, foam, shaped-foam or other similar material. The self-expanding material may be absorbed by the tissues during adhesion formation. Alternatively, the self-expanding material may be non-absorbable and, thereby, forms the scaffolding or structure for tissue in-growth and subsequent adhesion formation.

In an alternate embodiment, shown in Figures 30A and 30B, the deployment tool comprises a para-tube 164 housed within a catheter 96 and a funnel 166. The funnel 166 functions to dilate the cervix and split the para-tube 164 into a fan-shaped configuration as it is advanced through the funnel 166 and into the uterus 42 of the

WO 01/80788

PCT/US01/13169

patient. The expanded structure of the para-tube 164 dispenses the fluid, gas or foam-type implant 40 throughout the uterine cavity. After the implant 40 is dispensed within the uterus 42, the para-tubes 164 are retracted back into the catheter 96 and the tool is removed from the patient. Referring to Figure 30C, in another embodiment, 5 hooks 168 located on the distal end of the para-tubes 164 can be used to catch or grab onto the mesh of the implant 40 and spread the device 40 within the cavity of the uterus 42. The retraction and removal methods are similar to those previously described.

After insertion of the device 40 is completed, a vacuum can be applied to the 10 uterine cavity via the cervical canal. Alternatively, the implant or device 40 itself may also have a filtering component (compatible with the uterine tissue) integrated into the device 40 that permits the evacuation of air via a vacuum applied to the filtering component. As such, a mating device is attached to the cannula 96/filtering 15 component and is used to create a seal on the cervix 50. Applying a light vacuum via the mating device produces the seal. The vacuum helps the surrounding uterine tissue make better contact with the inserted device 40 and, thereby, assists in luminal bridging or adhesion creation between the uterine surfaces. The length of time that the vacuum is applied to the uterine cavity is dependent upon the condition of the patient and the procedure being performed; however, vacuum is generally applied for 20 a time period of several minutes.

A plug or cap, similar to those previously described, may be inserted into or placed over the cervix to also help contain the device 40. The cap prevents 25 movement of the device 40 or migration of the material, especially when the material is in a liquid configuration. The cap may be made of a material that, over a period of time, is absorbed by the surrounding tissue. This configuration of the cap eliminates the need to remove the cap at a later time and/or during a secondary procedure.

An additional tool or device may also be used in conjunction with the device of the present invention. Referring to Figures 31A and 31B, the tool comprises a 30 cannula, catheter or lumen-based device 170 having graduated indicators or markings 172 along the length of the device 170. During use, the distal end 174 of the tool 170 is inserted into the vagina 176 of the patient. When the tip of the catheter 170 reaches the cervical opening 178, the catheter marking visible at the location of the vaginal opening (i.e. reference point 1) is noted by the physician/user. The

WO 01/80788

PCT/US01/13169

catheter 170 is further inserted through the cervix and into the uterus 42 of the patient until it abuts the rear wall fundus 180 of the uterus 42. When the tip of the catheter 170 abuts the rear wall 180 of the uterus 42, the catheter marking visible at the vaginal opening (i.e. reference point 2) is also noted by the physician. As such, the physician would then use the two reference points to determine the length of the uterus 42 and/or fill volume of the uterine cavity.

In general, the markings on the device 170 allow the physician to determine the two points of reference within the filling range of the uterus 42. During use, the physician would begin to dispense the fluid-implant when the catheter 170 was at its maximum depth in the uterus 42. The physician would continue to dispense the fluid-implant and simultaneously retract the catheter 170 until the tip of the catheter 170 reached the minimal depth (indicated by reference point 2). In this configuration, the markings act as a guide to give the physician an understanding of where to fill. Further, the markings may also enable the physician to determine the shape of the uterine cavity and the amount of material to dispense (via depth measurements and, possibly, an associated algorithm or chart).

#### Marker Technology

In addition to reducing and/or eliminating menorrhagia, the device 40 of the present invention can also be used as a uterine marker. The marker provides the physician with the ability to visualize and quantify any endometrial growth or abnormality, such as endometrial hyperplasia and/or endometrial cancer. In this regard, the marker may be used as an absolute reference from which the physician may gage the difference of other features (growths or other irregularities). The marker of the present invention may also be used to assist the physician in determining the plane or location of view (e.g. determines the depth of the imaging plane) such that the cross-section or outside/inside diameters of the uterus may be determined and compared with subsequent diagnostic procedures. The marker may also be used by the physician when performing a non-invasive biopsy, using the marker as a landmark for guidance to the site under an imaging technique. Therefore, the marker acts as a landmark to assist the physician in determining visual or dimensional differences in the uterus.

In general, the marker component is biocompatible and stable when embedded or implanted over long periods of time (i.e. permanently) within tissue formed on the

WO 01/80788

PCT/US01/13169

interior of the uterus 42. As such, the marker material should have good dimensional stability and allow for visualization when imaged using ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), x-ray or other common imaging technique, including any combination of such techniques. The marker can be incorporated into the implant device 40, deployment device, and/or pretreatment device previously described, or can be provided as a stand-alone device.

When combined with or within the implant 40, the marker allows the physician to determine placement of the implant 40 (i.e. coverage, position, etc.), both short term and long term, and track/assess changes in the surrounding tissue. In one embodiment, shown in Figure 32, the mesh or other adhesion promoting substance of the device 40 is connected to the marker 182 (configured as a bead) to ensure that the marker 182 remains in a fixed, known location. Referring to Figure 33, in another embodiment of the invention, the marker 182 is suspended in the adhesion promoting substance 40.

As referenced above, the marker may be used either as a stand-alone device (i.e. diagnostic tool) or in combination with other procedures or implants previously described. In general, the stand-alone marker design would be intended as a diagnostic tool and used on normal/healthy women for assisting in detection of potential abnormalities within the uterus (such as fibroids, cancer, or other abnormalities). The stand-alone marker device may vary in size from that of an IUD to a bead as small as 0.04 inch (0.1cm) in diameter. In general, the marker device should be small enough to allow it to pass through the catheter or deployment device and be imaged via ultrasound or other means. Further, the size and/or shape of the marker device may also be adjustable to allow the marker to conform to the configuration of the uterus. Therefore, the size of the marker device may either be selected to correspond to one of a predetermined range of uterus sizes or adjusted at the time of insertion to conform to the patient's particular uterus size/shape.

In another embodiment of the invention, the marker may be a component that is used to hold the device/implant in place, thereby acting as an anchor point. The marker may be anchored to the walls or fundus of the uterus to maintain its position and minimize the possibility for expulsion. The marker may be delivered with a device, such as a catheter or other type of deployment device, that allows for

WO 01/80788

PCT/US01/13169

attachment of the marker to the uterine walls. Alternatively, the marker could also be a feature of the implant 40 and delivered via an implant deployment tool/device.

The ideal marker allows for imaging to be performed at any angle and the marker to always be viewed at true length. An example of such a design is a marker with a spherical shape. Alternatively, a hollow, equilateral triangular shape or design  
5 may also be used. In this configuration, the viewing angle is in true position when all sides of the triangle are of equal length. However, numerous other shapes may also be used to image both two-dimensional and three-dimensional views. Examples of applicable marker shapes or designs include sphere, tube, donut, hollow sphere,  
10 curved object or any other geometric shape of a known size.

In addition, the marker may consist of a series of spaced spheres/markers to provide the physician with a multiple number of nodes or test sights to measure the thickness of the myometrium, endometrium, or other desired tissue or site. The multiple markers may be equally spaced or spaced at intervals that are critical points  
15 of measurement. Further, the multiple markers may be the same shape/size or different shapes/sizes to differentiate between the individual markers. The physician will be able to know which marker the measurements are taken at to create a repeatable measurement at each site that can be monitored during check-ups.

As previously described, the marker is externally imaged using any of the  
20 above-mentioned techniques. For example, the ultrasound and x-ray based imaging techniques rely on different material densities for detection and/or imaging. Accordingly, the marker should have a density that is different from the density of the surrounding tissue. The density difference allows for the imaging device to precisely indicate the location of the marker and its relative distance to various features within  
25 the uterus, myometrium, cervix, etc. As such, the greater the density difference, the greater the image intensity.

A very broad range of materials may be used for the marker, since any material that has a density different from water (i.e. tissue) would be acceptable. Examples of these materials include, but are not limited to, polypropylene, ethylene, titanium,  
30 urethane, nylon, GORE-TEX®, PTFE, Nitinol®, stainless steel, proteins, or any type of biological material that is stable (not resorbed or absorbed by the body; i.e. bone, teeth, etc.). In addition, the marker may be configured as either a solid or hollow component.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

Surface finish of the marker may also be an important feature for visibility/imaging and tissue growth into the marker. For example, a rough surface finish is more readily viewable under ultrasound due to the defraction/deflection of sound waves. In addition, a marker configured with surface barbs or undercuts not only securely affixes the marker to the uterine tissue but also may promote tissue in-growth. Thus, overall device structure and material composition may enhance both imaging and in-growth of surrounding tissue into the marker.

Although only one marker is required, multiple markers may also be used. In particular, multiple markers may have the added benefit of allowing for more exact measurement or better visualization, depending on the placement of the marker to the area of interest.

In another embodiment of the invention, the marker may be made of a combination of materials to allow for multiple imaging modes. For example, the marker material may be a polymeric substance with metallics suspended in the resin. This configuration gives the marker combined polymeric and metallic characteristics which allow imaging of the marker in numerous formats. Alternatively, the marker may also be a hollow member that is filled with a liquid (for example, a drug) or gas capable of permeating the hollow member. The hollow member is then imaged to determine the amount of drug released and, thereby, act as a marker. In an alternate embodiment, after all of the liquid is diffused, the hollow member can be refilled using a syringe. This refilling technique would be similar to those used with subcutaneous access devices used in the IV drug dispensing industry.

In another embodiment of the invention, the marker comprises one or more coatings applied to the implant/device 40. Examples of such a device include a dyed mesh or coated ball. In addition, the coating may be dissolvable, thereby permitting the coated device to be initially imaged using one type of imaging technique and, after the coating is completely dissolved, imaged using an alternate, long-term imaging technique. One example of this type of marker configuration is a polymer bead coated with radiopaque ink that is water-soluble. The bead is initially imaged using x-ray fluoroscopy. After the ink is dissolved (generally within one to three days), the bead may be subsequently imaged using ultrasound. Further, the ink may be designed to dissolve due to the in-growth or formation of tissue on the marker. This would enable the physician to accurately determine when the adhesion has been

WO 01/80788

PCT/US01/13169

sufficiently formed, since the ink/dye would be completely dissolved when the marker is fully surrounded with connective tissue (i.e. adhesions).

In an alternate embodiment, the marker may be a biological material that is reactive to any or specific cancerous cells and/or tissues. The reaction would cause the biological material to change its properties (such as density), making it imaggable with an ultrasonic device or other imaging mechanism. Alternatively, the biological material may be a substance coated on the exterior portion of the marker that prevents liquid/moisture penetration. When the biological material contacts specific tissues/cells, the resulting reaction causes the protective coating to become porous. As the porosity increases, imaging contrast decreases. Thus, when the disease (specific tissues/cells) is in an advanced state, the marker is barely, if at all, imaggable. In another embodiment, as the porosity increases, body fluids/liquid/moisture penetrate into the marker device, causing the physical structure of the marker to change. For example, the structure may be distorted, deformed, uniformly expanded in overall size, uniformly reduced in size, randomly expanded in size or randomly reduced in size. The degree of structural change may be used to indicate how advanced the disease state is.

Alternatively, the biological material may also cause a specific reaction when cancerous cells are encountered. For example, the reaction may create a response that promotes secretions through the cervix. The secretions could then be detected during patient examination or diagnosis using an appropriate swab or assay test.

With the above parameters in mind, one preferred example of a uterine marker 182 is shown in Figure 34, in conjunction with the uterus 42. With this one preferred embodiment, the uterine marker 182 consists of two marker components that are secured to the uterine walls at known locations. In this configuration, the uterine marker 182 can be formed into the delivery material of the implant/device 40 previously described. Alternatively, the uterine marker 182 can be deployed independently. Regardless, once in place, the uterine marker 182 provides the ability to externally image and, therefore, monitor one or more specific uterine locations and characteristics, for example the thickness of the endometrial tissue. The uterine marker 182 effectively provides a "baseline" of endometrial tissue thickness. This baseline value can be compared to subsequent readings to evaluate and quantify any changes in the endometrial tissue. For example, with the one preferred embodiment,

WO 01/80788

PCT/US01/13169

the marker components can be initially imaged and a distance between the two components determined (i.e. calculated) and stored. At a later date, a new distance value can be determined by re-imaging the uterus 42, including the uterine markers 182. When a change in distance is found, an early identification of potential abnormalities is given, such as the formation of cancerous tissue.

Another example of a uterine marker comprises a bead formed of imaggable material and secured to the endometrial tissue. The bead has a known diameter or thickness that is viewable by the imaging device. Additionally, the imaging equipment also provides an indication of the endometrial tissue level, typically in the form of different image densities (e.g. endometrial tissue appears lighter in contrast than a remainder of the uterine walls). By providing the bead with a known thickness, a relationship between the observed endometrial tissue thickness and the actual bead diameter/thickness can be made and noted. Subsequent observations/relationships can be noted and compared to this baseline measurement. Any changes can provide a preliminary indication of uterine abnormalities. Additional examples of the uterine marker include markers comprising three or more components (such as a T-shaped device) to provide an additional spatial orientation of the uterus.

Regardless of the exact form, the uterine marker greatly aids in the early detection of uterine cancer or other abnormalities, and offers a major benefit not available with conventional diagnostic techniques or procedures. With the uterine marker, any physician can easily and quickly evaluate the patient and image and measure the uterine marker locations and related attributes (such as distances between marker components) using conventional imaging equipment.

#### Other Applications

The above disclosed technology may also be used in the veterinary science field for treatment of similar disease states within animals. The use of the implant may be particularly beneficial to breeders, especially in treatment of large animals such as horses. Also, this implant system may have application in the treatment of similar disease states in primates or may be used to study the biology of intrauterine adhesions and its tissue morphology.

In addition to providing an effective means of treating uterine disorders, the device and method of use of the present invention effectively reduce pain, infections

WO 01/80788

PCT/US01/13169

and post operative hospital stays. Further, the various treatment methods also improve the quality of life for patients.

Although the invention has been described in terms of particular embodiments and applications, one of ordinary skill in the art, in light of this teaching, can generate  
5 additional embodiments and modifications without departing from the spirit of or exceeding the scope of the claimed invention. Accordingly, it is to be understood that the drawings and descriptions herein are proffered by way of example to facilitate comprehension of the invention and should not be construed to limit the scope thereof.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

What is claimed is:

1. An implantable device for treating excessive bleeding in a body cavity, comprising:
  - a biocompatible material deliverable into said body cavity;
  - said biocompatible material containing an attribute promoting tissue growth that results in adhesion formation within said body cavity;
  - said attribute defined by at least one of a mechanical component of said biocompatible material and a non-cultured biologic component of said biocompatible material.
2. The implantable device of claim 1 wherein said material is shaped to conform to an internal structure of a body cavity.
3. The implantable device of claim 2 wherein said body cavity is a uterus.
4. The implantable device of claim 1 wherein said material is sterile and flexible.
5. The implantable device of claim 1 wherein said material is substantially rigid.
6. The implantable device of claim 1 wherein said material is selected from the group consisting of mesh, suture, gel, porous, allograft, protein, hydrogel, liquid sealant, glue, cellulose, collagen, sponge, micro-porous, tissue/collagen, thrombin, alginate, tissue, kifosan, particulate, foam and any combination thereof.
7. The implantable device of claim 6 wherein a structure of said mesh is selected from the group consisting of woven, non-woven, braided, spun, knitted and any combination thereof.
8. The implantable device of claim 1 wherein said material is metallic.
9. The implantable device of claim 1 wherein said material is polymeric.
10. The implantable device of claim 1 wherein said material is a bio-material.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

11. The implantable device of claim 1 wherein said material has a characteristic selected from the group consisting of non-absorbable, absorbable and resorbable.
12. The implantable device of claim 6 wherein a weave of said mesh selected from the group consisting of plain, open, closed, twill, dutch, reverse dutch, twill dutch, taffeta and any combination thereof.
13. The implantable device of claim 1 wherein said material is a random fiber bundle.
14. The implantable device of claim 13 wherein said material is fabricated from a monofilament.
15. The implantable device of claim 13 wherein said material is fabricated from a multi-filament.
16. The implantable device of claim 6 wherein said porous material is selected from the group consisting of ceramics, alumina, silicon, powdered metals, Nitinol<sup>®</sup>, stainless steel, titanium, porous polymers and any combination thereof.
17. The implantable device of claim 1 wherein said material is further incorporated into a mesh matrix.
18. The implantable device of claim 6 wherein a pore size of said porous material is less than 10 microns.
19. The implantable device of claim 6 wherein a pore size of said porous material is greater than 75 microns.
20. The implantable device of claim 6 wherein said liquid sealant or glue is one selected from the group consisting of thrombin, collagen-thrombin, polymer, collagen, fibrin-based and any combination thereof.
21. The implantable device of claim 6 wherein said liquid sealant forms a hemostatic solid.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

22. The implantable device of claim 6 wherein said protein is configured into a format, whereby said format is selected from the group consisting of small beads, sheets, strips, regular shaped configurations and irregular shaped configurations.

23. The implantable device of claim 6 wherein said material comprises mesh particles.

24. The implantable device of claim 23 wherein said mesh particles are configured into a form selected from the group consisting of atomized micro-particles, semi-rigid foam, suspended aggregate, particulates, powder and any combination thereof.

25. The implantable device of claim 23 wherein said mesh particulates are suspended in a substance selected from the group consisting of liquid, gas, foam and flowable substance.

26. The implantable device of claim 1 wherein said material is encapsulated in a hydrophilic membrane.

27. The implantable device of claim 1 wherein said material is self-expanding.

28. The implantable device of claim 1 further comprising one or more coatings, wherein said coating is imaged using an imaging technique.

29. The implantable device of claim 28 wherein said coating is dissolvable.

30. A method of creating adhesions in a body cavity comprising:  
inserting an implantable device within said body cavity; and  
locating said device at an optimal site within said body cavity, wherein said optimal site promotes effective adhesion formation to control bleeding.

31. The method of claim 30 further comprising determining an optimal site in said body cavity that is a site of excessive bleeding.

32. The method of claim 30 further comprising removing said implantable device after sufficient adhesions have formed.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

33. The method of claim 30 further comprising pretreating said body cavity prior to inserting said implantable device within said body cavity.
34. The method of claim 33 wherein said pretreating includes creating trauma to a tissue within said body cavity.
35. The method of claim 34 wherein said trauma includes necrosis of said tissue.
36. The method of claim 34 wherein said trauma is achieved via ablation.
37. The method of claim 34 wherein said trauma is achieved via curettage.
38. The method of claim 34 wherein said trauma is achieved via liquid abrasion.
39. The method of claim 33 wherein said pretreating is performed using a device selected from the group consisting of curette, roller ball electrocautery device, thermal energy device, hot water filled balloon, radio-frequency (RF) energy director, microwave, cryogenic device, cytotoxic agent, intense LASER light, devices capable of imparting trauma to the endometrial lining and any combination thereof.
40. The method of claim 33 wherein said pretreating involves the use of a drug.
41. The method of claim 40 wherein said drug is one selected from the group consisting of hormones, hormone-altering medications and antibiotics.
42. The method of claim 33 wherein said pretreating involves the use of a chemical.
43. The method of claim 33 further comprising timing said pretreating to a patient's normal menstrual cycle.
44. The method of claim 30 further comprising pretreating said body cavity when an endometrium is in an optimal state for adhesion formation.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

45. The method of claim 30 further comprising post-treating said body cavity after inserting said implantable device within said body cavity and forming adhesions.
46. The method of claim 45 wherein said post-treating involves the use of a drug.
47. The method of claim 46 wherein said drug is one selected from the group consisting of hormones or chemicals.
48. A pretreatment device for creating trauma to a tissue within a body cavity comprising:  
a stem section; and  
a trauma-inducing section adjacent said stem section.
49. The device of claim 48 wherein said trauma-inducing section consists of bristles.
50. The device of claim 48 wherein said trauma-inducing section consists of spike-like projections.
51. The device of claim 48 wherein said stem section is made of a material selected from the group consisting of rigid polymers, ABS, nylon, PVC, stainless steel, aluminum, metallics and any combination thereof.
52. The device of claim 48 wherein said trauma-inducing section is made of a material selected from the group consisting of semi-rigid polymers, nylon, polyethylene and any combination thereof.
53. The device of claim 48 wherein said trauma-inducing section is configured as a Brillo<sup>®</sup> pad-like structure capable of scouring tissue.
54. The device of claim 53 wherein said Brillo<sup>®</sup> pad-like structure is comprised of collagen coated with a sclerosing agent.
55. The device of claim 53 wherein said Brillo<sup>®</sup> pad-like structure can self-expand when deployed from a catheter.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

56. The device of claim 48 wherein said trauma-inducing section comprises a multi-pronged brush.
57. The device of claim 48 wherein said trauma-inducing section comprises a wire with sharp protrusions.
58. The device of claim 48 wherein said trauma-inducing section comprises a cap.
59. The device of claim 48 wherein said trauma-inducing section comprises a collagen plug.
60. The device of claim 48 wherein said trauma-inducing section comprises a wire-formed distal end.
61. The device of claim 60 wherein said distal end is comprised of one or more fibers configured to form an egg-beater design.
62. The device of claim 60 wherein said wires are fabricated from a material selected from the group consisting of Nitinol<sup>®</sup>, stainless steel, titanium and any combination thereof.
63. The device of claim 60 wherein said trauma-inducing section comprises a balloon having a rough external surface.
64. The device of claim 63 wherein said surface includes fine wires.
65. The device of claim 64 wherein said surface includes small bristles.
66. A pretreatment device for creating trauma to a tissue within a body cavity comprising:  
a pretreatment fluid; and  
a tube housed within a catheter and used to insuit said tissue with said pretreatment fluid.
67. The device of claim 66 wherein said fluid is a crystalline salt suspended in a water stream.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

68. A method of contraception comprising:  
inserting an implantable device within a uterus; and  
locating said device at an optimal site within said uterus, wherein said optimal site promotes adhesion formation and prevents conception.
69. A tool used to deploy an implantable device within a uterus comprising:  
a cervical cap; and  
a guide located on a proximal end of said cervical cap.
70. The tool of claim 69 wherein said cervical cap includes a one-way valve having one or more slits on said valve.
71. The tool of claim 69 wherein said cervical cap forms a cup-shaped device.
72. The tool of claim 69 wherein said guide comprises a hollow tube.
73. The tool of claim 69 wherein said guide comprises a catheter.
74. The tool of claim 69 wherein said cap includes one or more lumens for dispensing fluid, creating vacuum, delivering tools and deploying said implantable device.
75. The tool of claim 69 further comprising a speculum used to dilate a vagina.
76. A tool used to deploy an implantable device within a uterus comprising:  
one or more expanding elements attached to said implantable device;  
and  
one or more manipulator elements.
77. The tool of claim 76 wherein said expanding element is one selected from the group consisting of rigid lumen, elastic membrane, wire, balloon and inflatable tube.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

78. The tool of claim 76 wherein said manipulator element is one selected from the group consisting of hook, wire, string, monofilament, spring, hinge and inflation lumen.
79. The tool of claim 76 wherein said expanding element is a wire attached to said implantable device via a one-way barb.
80. A tool used to deploy an implantable device comprising:  
a guide directed for placement of said implantable device within a uterus to create adhesions.
81. The tool of claim 80 wherein said guide is permanently implanted within a patient.
82. The tool of claim 80 wherein said guide forms a pathway to a cervix of a patient.
83. The tool of claim 80 wherein said guide comprises a hollow tube.
84. A device for monitoring the tissue of a uterus comprising:  
at least one imagable marker;  
said marker having a size less than a size of an expanded uterus;  
said marker having a surface for adhering said marker to a uterine wall;  
said marker composed of a biocompatible material suitable for permanent implantation in said uterus; and  
said marker detachably disposed on a delivery tool prior to insertion of said marker into said uterus.
85. The device of claim 84 wherein said marker is imagable using an imaging technique selected from the group consisting of ultrasound, magnetic resonance imaging, computed tomography, x-ray and any combination thereof.
86. The device of claim 84 wherein said marker is incorporated into an implant device.
87. The device of claim 84 wherein said marker is incorporated into a deployment tool.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

88. The device of claim 84 wherein said marker is incorporated into a pretreatment device.
89. The device of claim 84 wherein said size is adjustable.
90. The device of claim 84 wherein said size corresponds to one of a predetermined range of uterus sizes.
91. The device of claim 84 further including a shape, wherein said shape is adjustable.
92. The device of claim 91 wherein said shape is selected from the group consisting of sphere, tube, donut, hollow sphere, equilateral triangular shape, curved object and other geometric shapes.
93. The device of claim 84 wherein said marker has a density different from a density of surrounding tissue.
94. The device of claim 84 wherein said material of said marker is selected from the group consisting of polypropylene, ethylene, titanium, urethane, nylon, GORE-TEX®, PTFE, Nitinol®, stainless steel, proteins, or any type of human biologic that is stable.
95. The device of claim 94 wherein said material is a combination of materials.
96. The device of claim 84 wherein said marker is configured as a solid component.
97. The device of claim 84 wherein said marker is configured as a hollow component.
98. The device of claim 97 wherein said hollow component is filled with a liquid.
99. The device of claim 97 wherein said hollow component is filled with a gas.

WO 01/80788

PCT/US01/13169

100. The device of claim 84 further comprising a substance coated on an exterior portion of said marker.
101. The device of claim 100 wherein said substance is a biological material.
102. The device of claim 101 wherein said substance is reactive to tissues.
103. The device of claim 101 wherein said substance is reactive to cells.
104. The device of claim 100 wherein said biological material prevents liquid/moisture penetration.
105. A method of monitoring tissue of a uterus comprising:  
introducing at least one imagable marker into an interior of said uterus;  
allowing said at least one marker to become embedded in tissue formed on said interior of said uterus; and  
using said at least one marker as a reference location to evaluate tissue features on said interior of said uterus.
106. The method of claim 105 wherein at least two imagable markers are introduced into said uterus and wherein said at least two markers provide a two dimensional frame of reference.
107. The method of claim 105 wherein said at least one imagable marker is introduced into said interior during a procedure wherein said uterus is being treated for a condition of menorrhagia.
108. The method of claim 105 wherein said at least one imagable marker is allowed to remain in said uterus for an extended period of time.
109. The method of claim 105 further comprising determining placement of an implantable device, wherein said implantable device is combined with said marker.
110. The method of claim 105 further comprising imaging said marker using common imaging techniques.

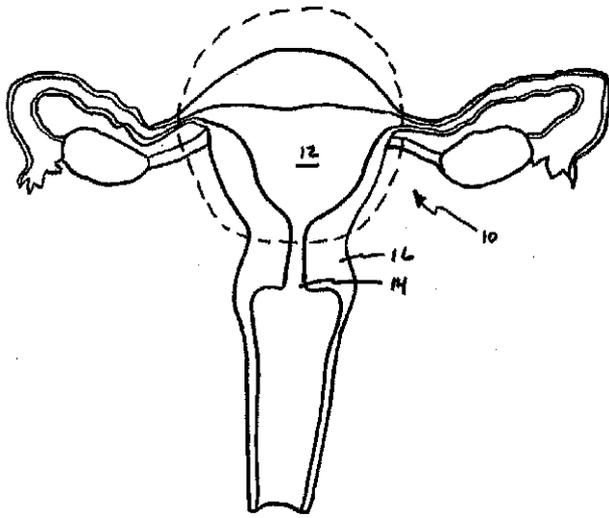


FIGURE 1

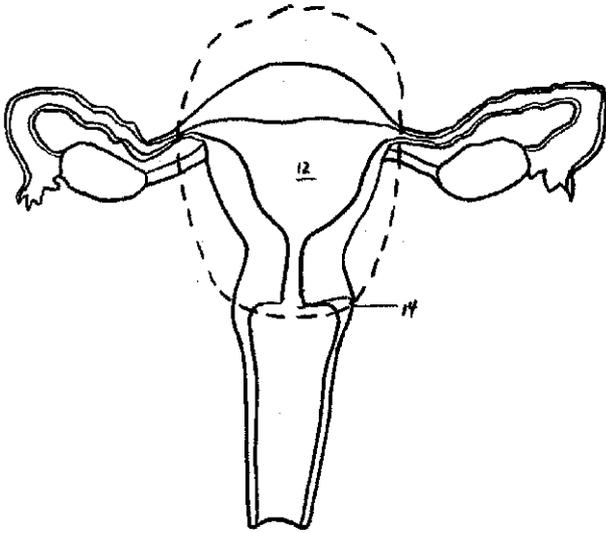


FIGURE 2

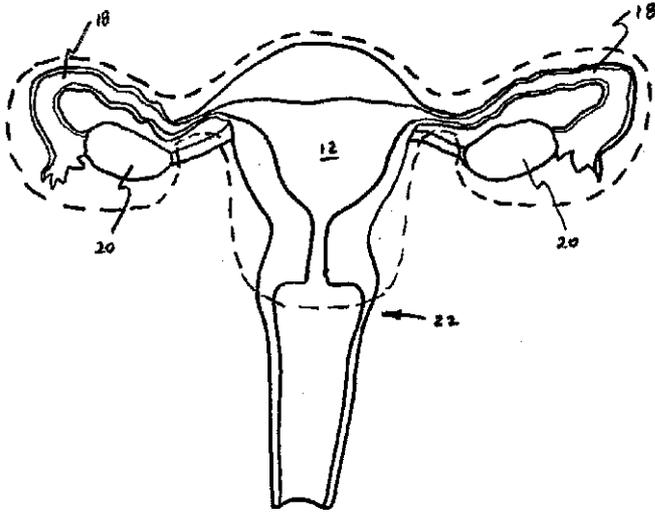


FIGURE 3

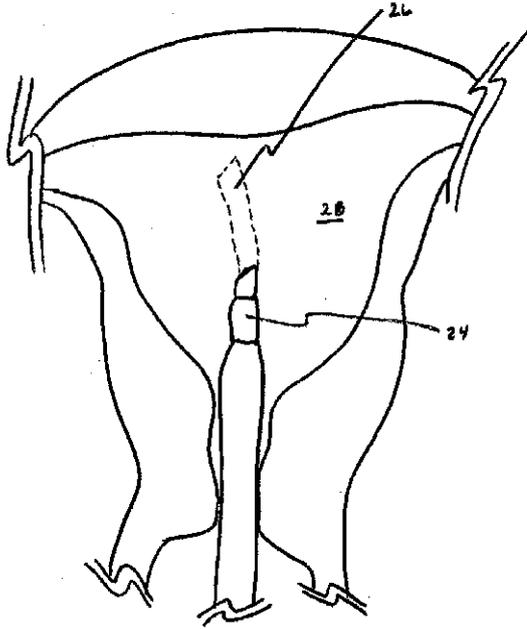


FIGURE 4

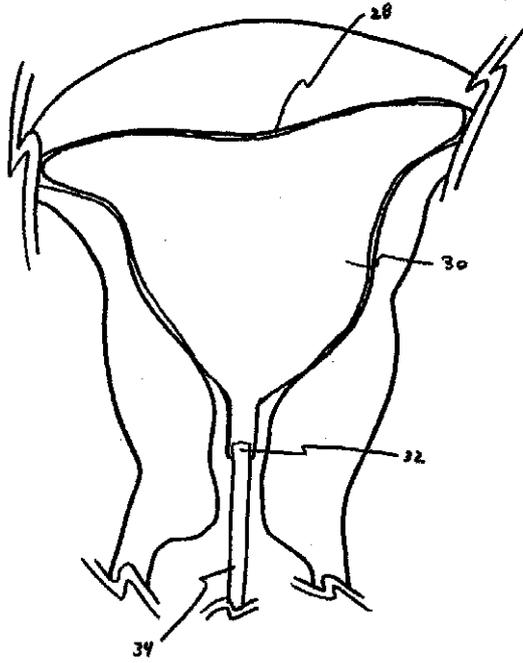


FIGURE 5

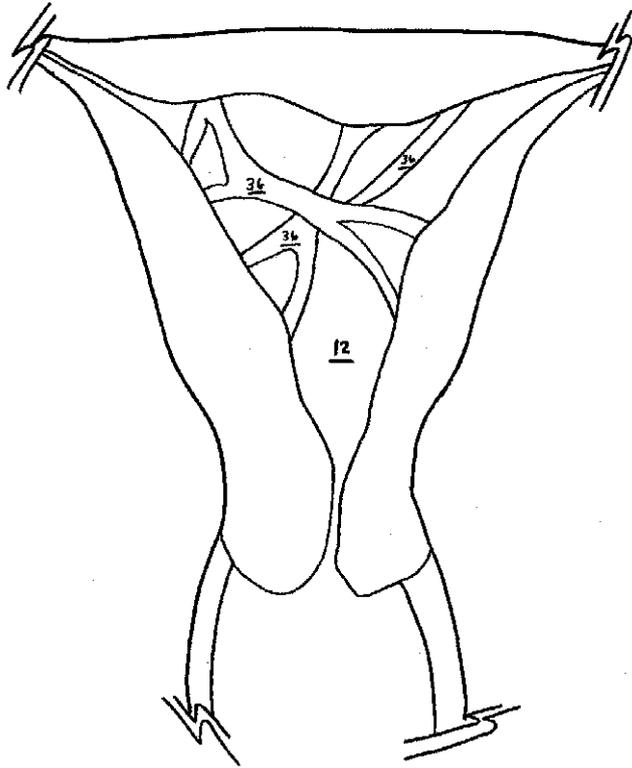


FIGURE 6

WO 01/80788

PCT/US01/13169

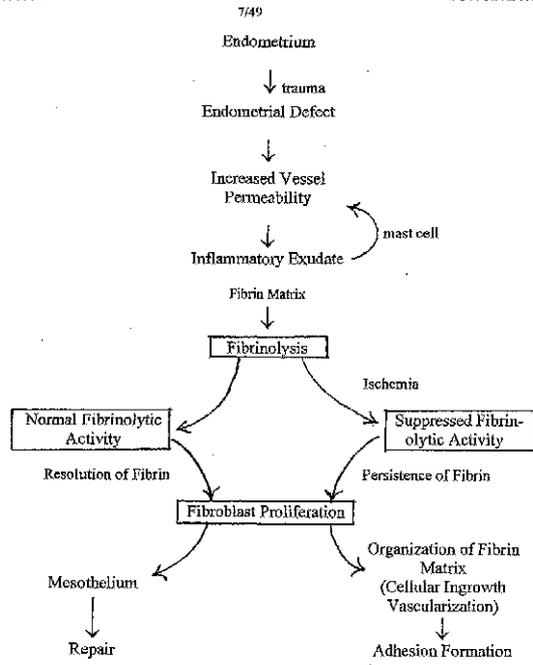


FIGURE 7

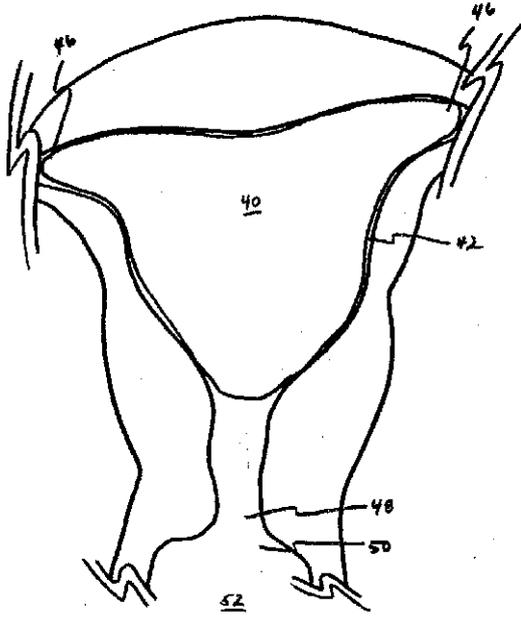


FIGURE 8

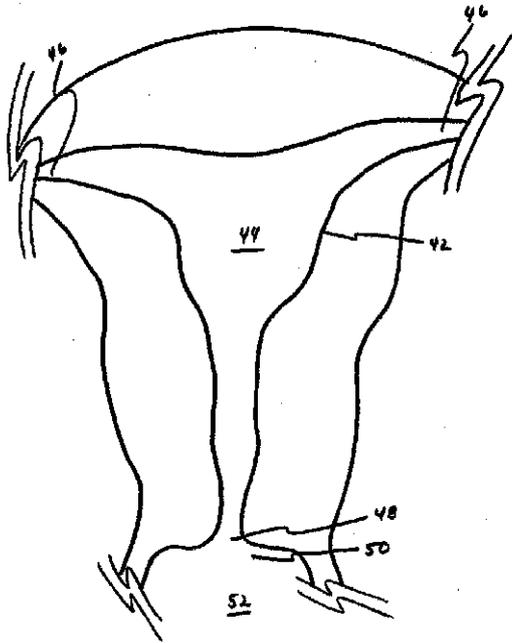


FIGURE 9A

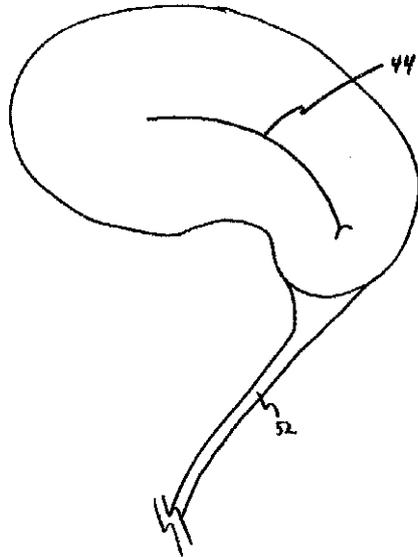


FIGURE 9B

WO 01/80788

11/49

PCT/US01/13169

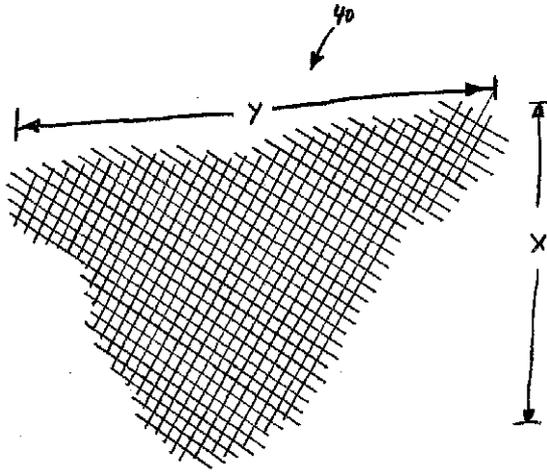


FIGURE 10

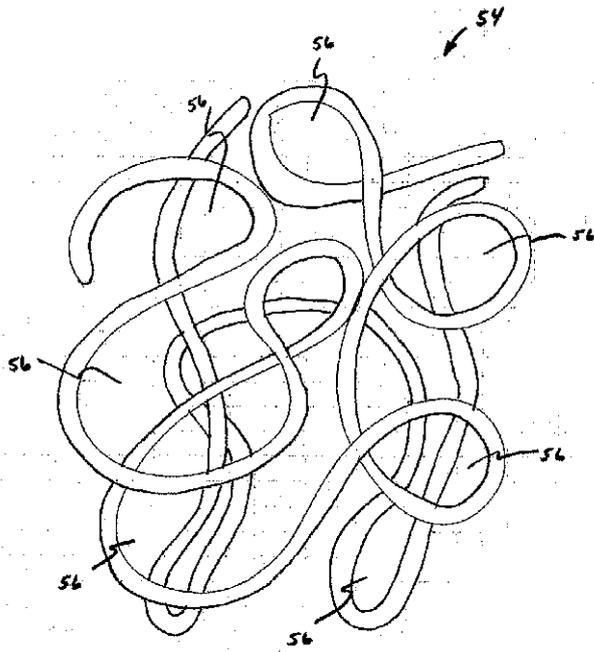


FIGURE 11

WO 01/80788

13/49

PCT/US01/13169

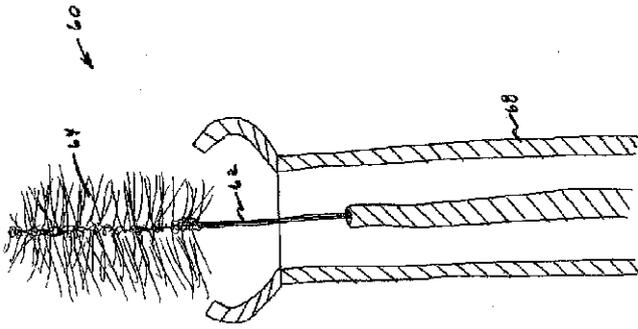


FIGURE 12B

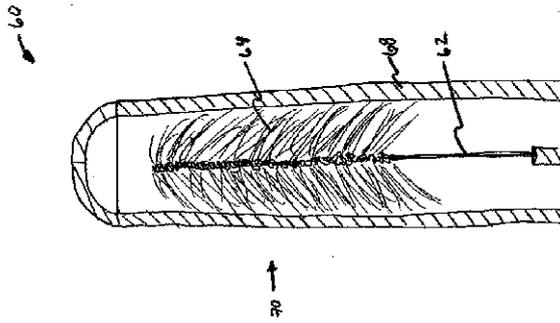


FIGURE 12A

13/49

WO 01/80788

14/49

PCT/US01/13169

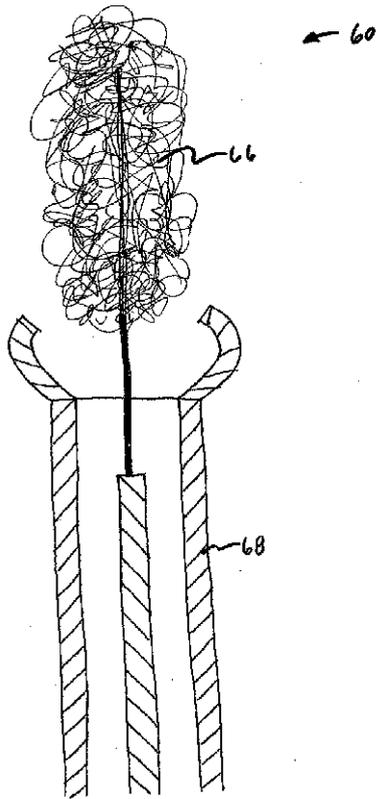


FIGURE 12C

WO 01/80788

15/49

PCT/US01/13169

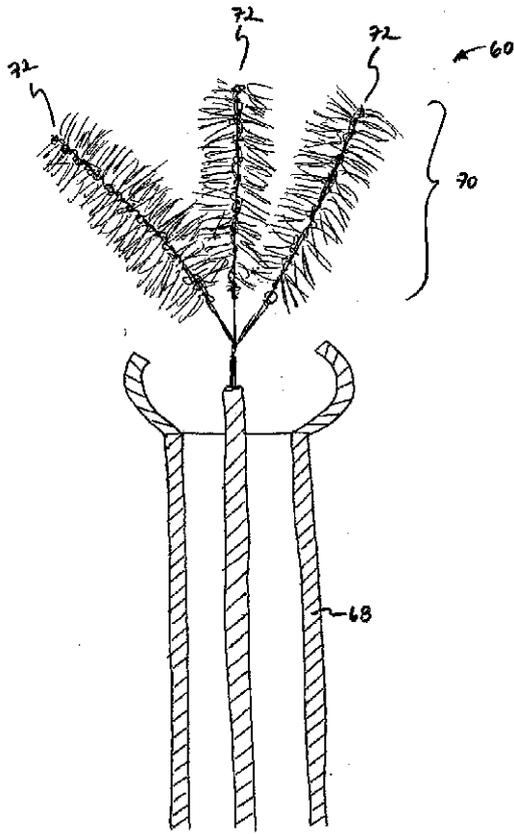


FIGURE 12D

WO 01/80788

16/49

PCT/US01/13169

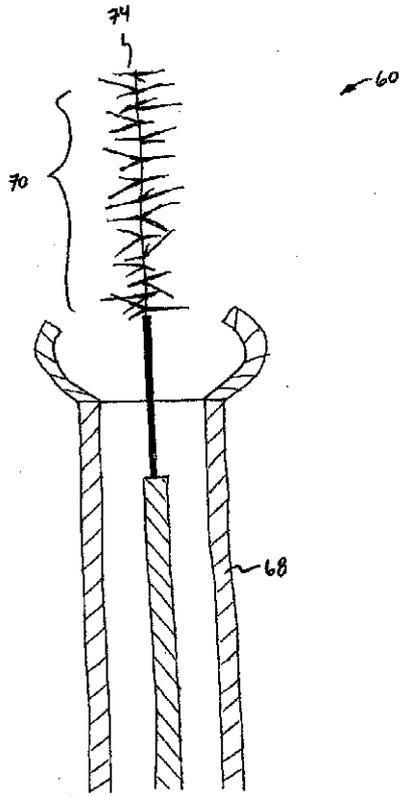


FIGURE 12E

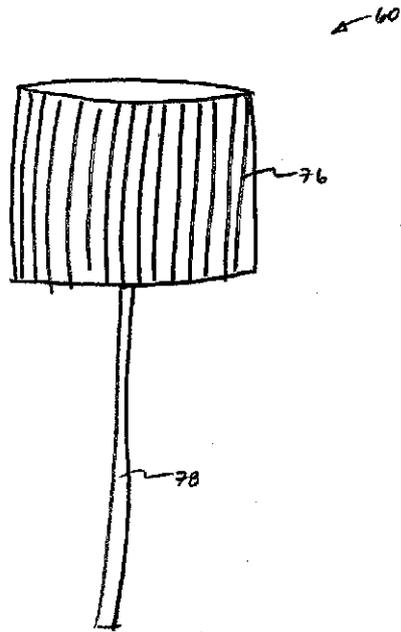


FIGURE 12F

WO 01/80788

18/49

PCT/US01/13169

60

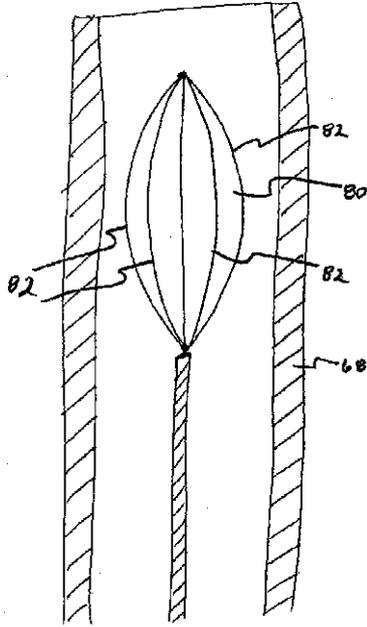


FIGURE 13A

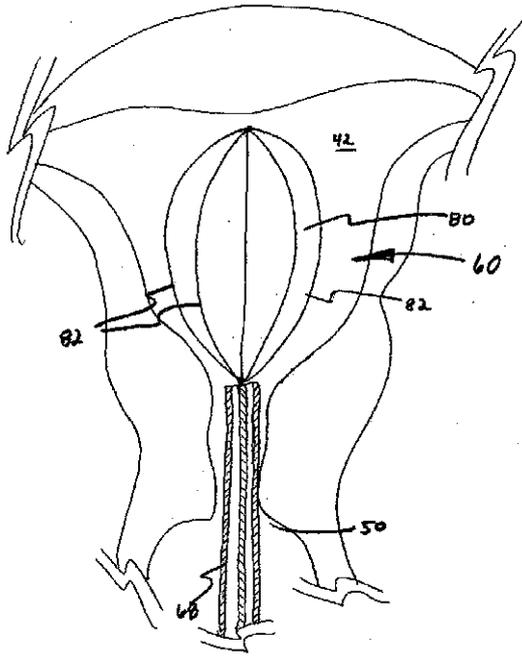


FIGURE 13B

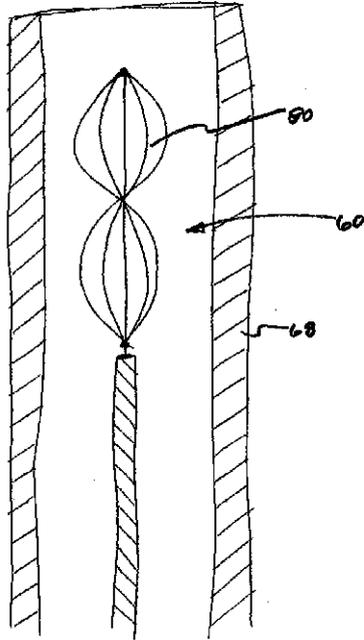


FIGURE 13C

60

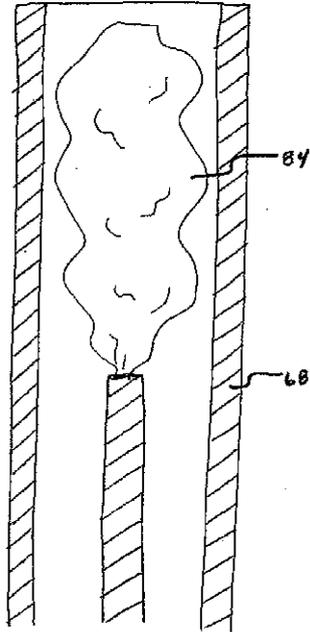


FIGURE 14A

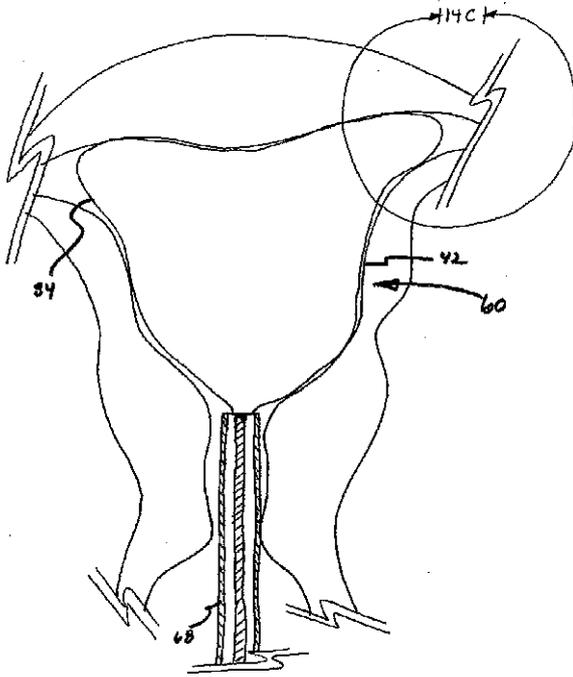


FIGURE 14B

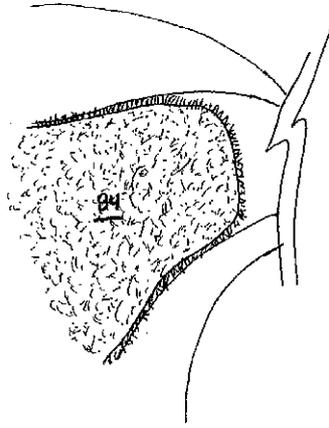


FIGURE 14C

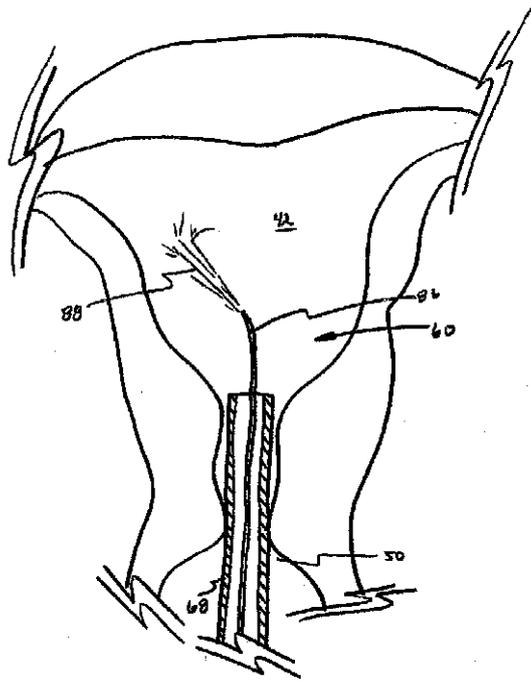


FIGURE 15

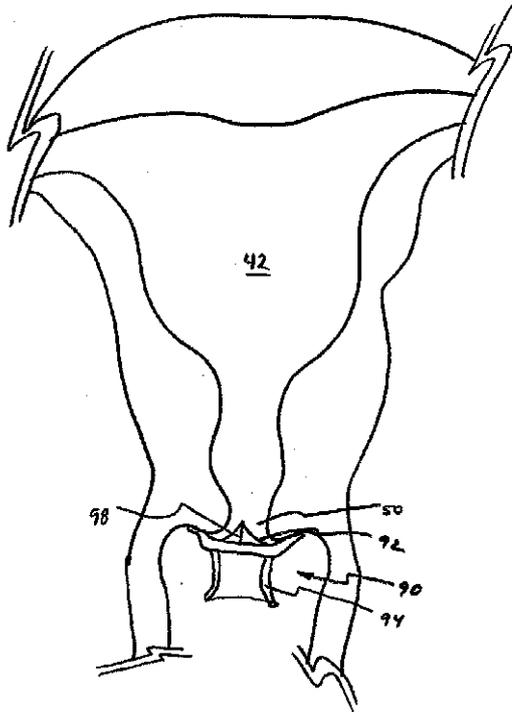


FIGURE 16A

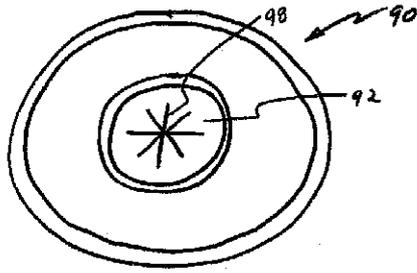


FIGURE 16B

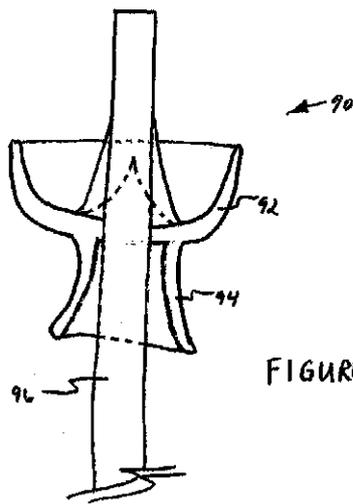


FIGURE 16C

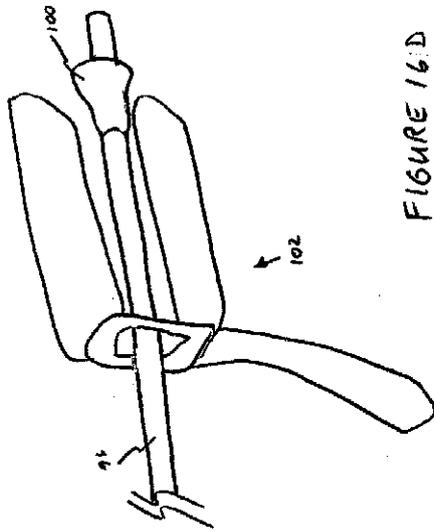


FIGURE 16D

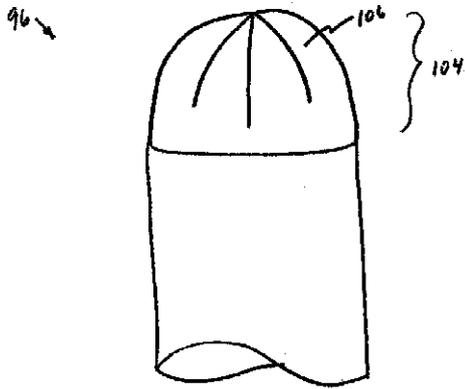


FIGURE 17

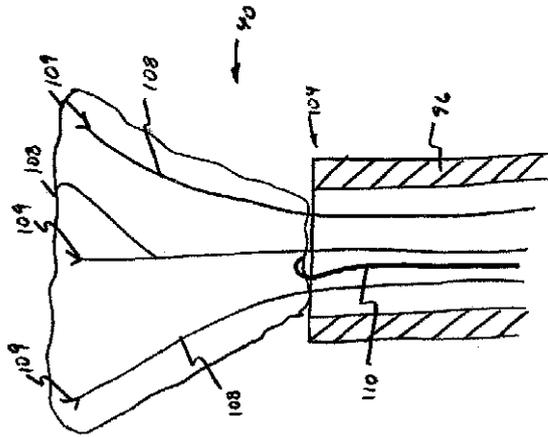


FIGURE 18B

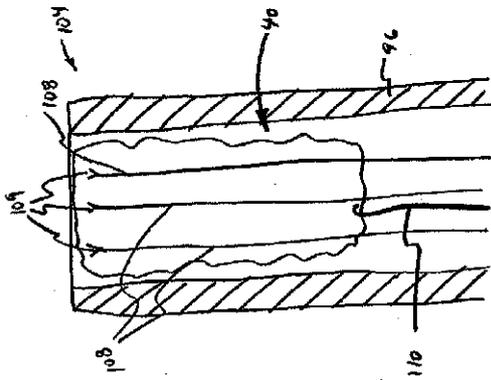


FIGURE 18A



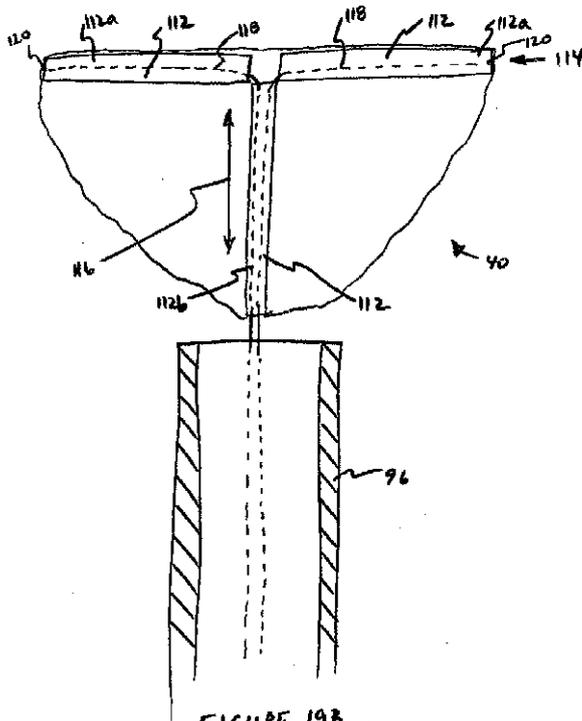


FIGURE 19B

WO 01/80788

32/49

PCT/US01/13169

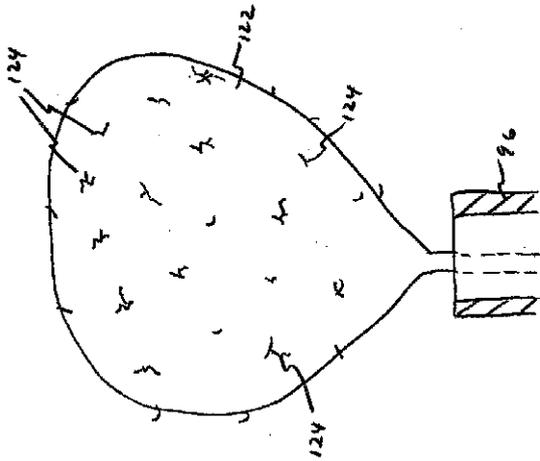


FIGURE 2DB

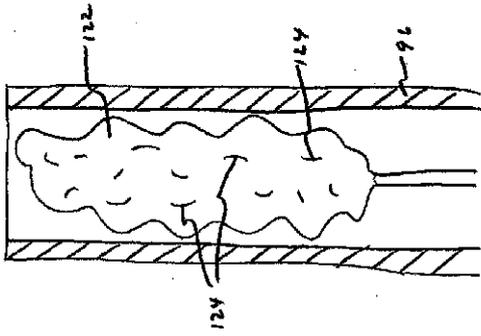


FIGURE 2DA

WO 01/80788

33/49

PCT/US01/13169

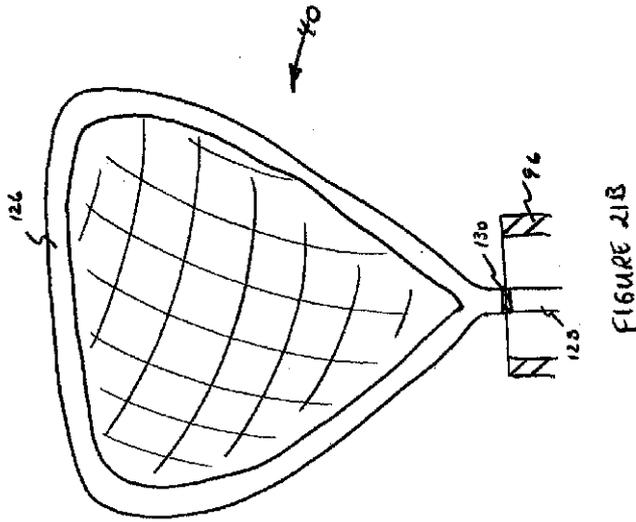


FIGURE 21B

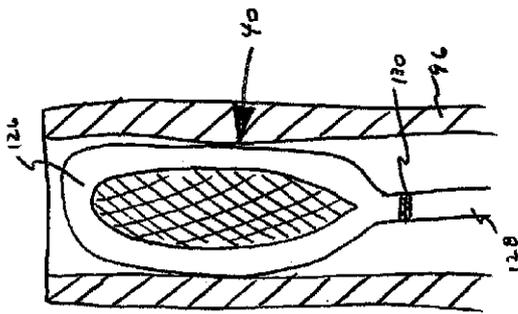


FIGURE 21A

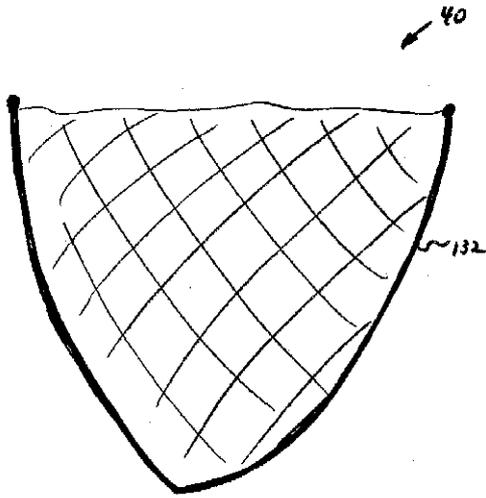


FIGURE 22A

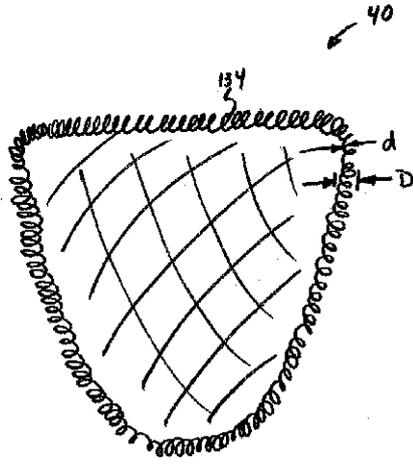


FIGURE 22B

WO 01/80788

36/49

PCT/US01/13169

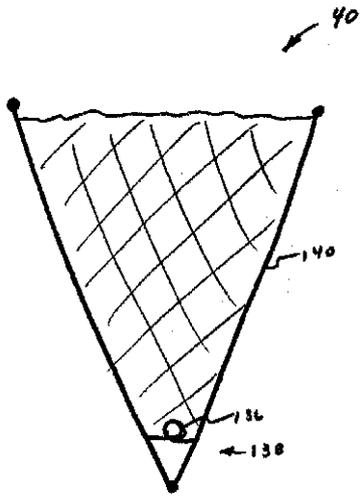


FIGURE 23

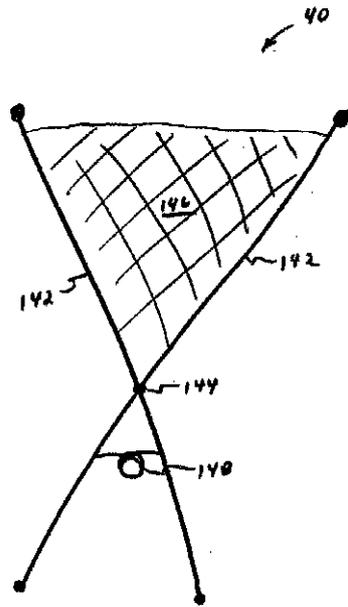


FIGURE 24

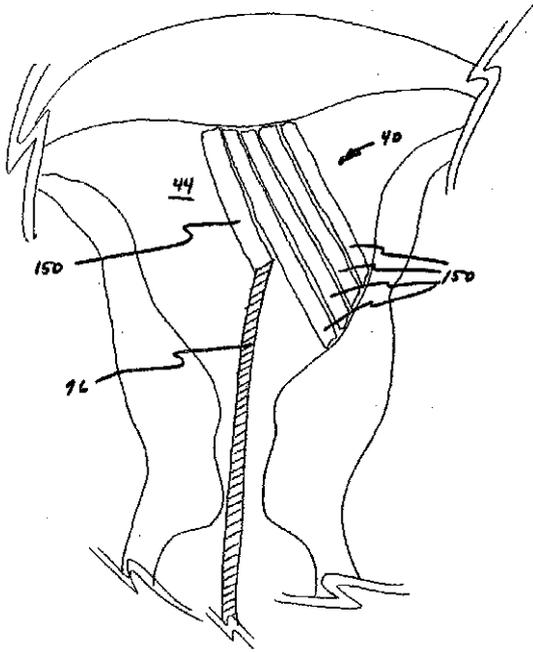


FIGURE 25

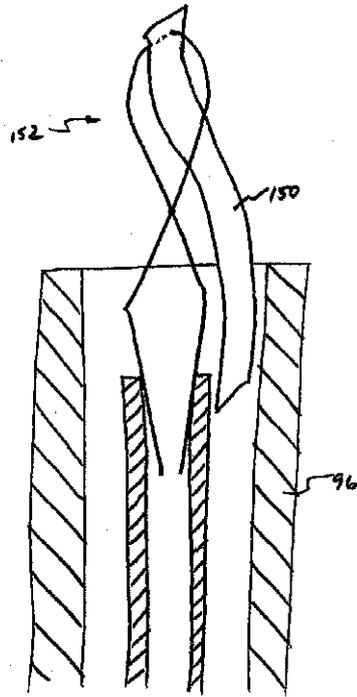


FIGURE 26

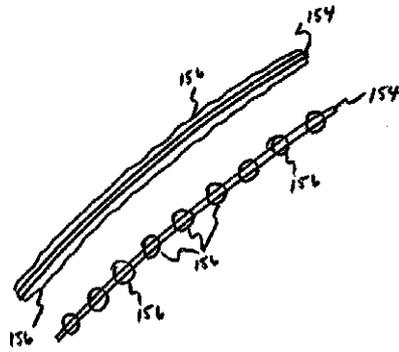


FIGURE 27

WO 01/80788

41/49

PCT/US01/13169

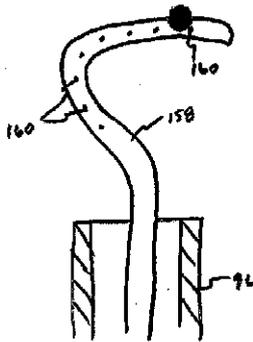


FIGURE 28A

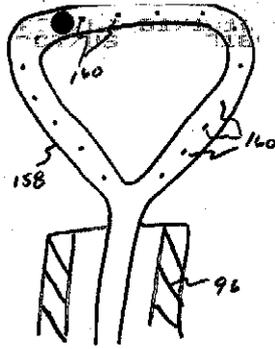


FIGURE 28B

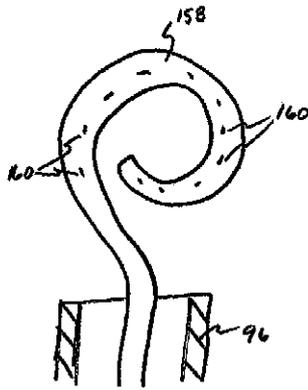


FIGURE 28C

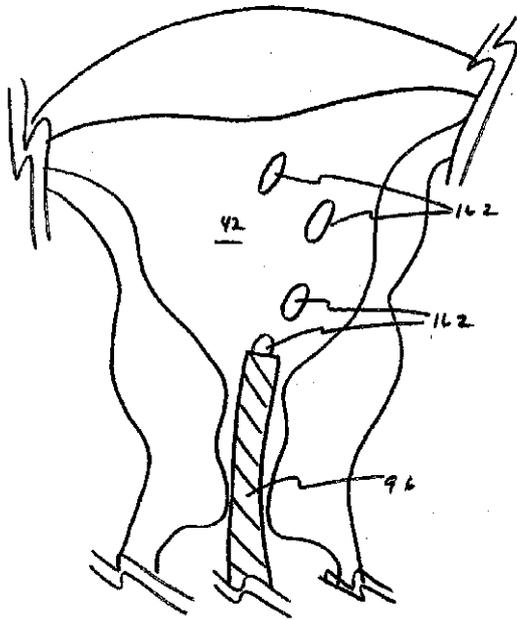


FIGURE 29

WO 01/80788

43/49

PCT/US01/13169

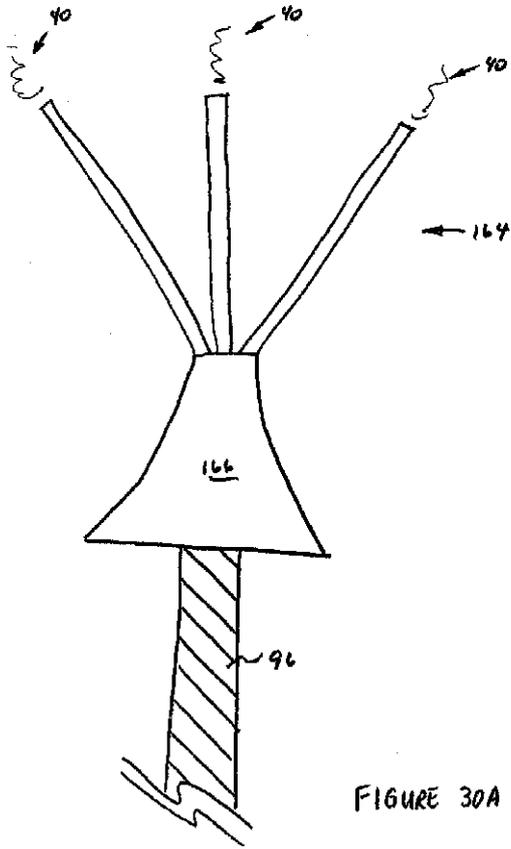


FIGURE 30A

WO 01/80788

44/49

PCT/US01/13169

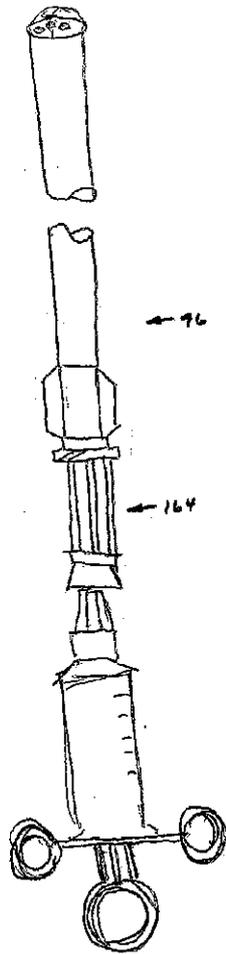


FIGURE 30B

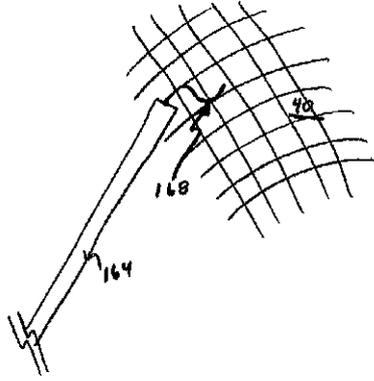


FIGURE 30C

WO 01/80788

46/49

PCT/US01/13169

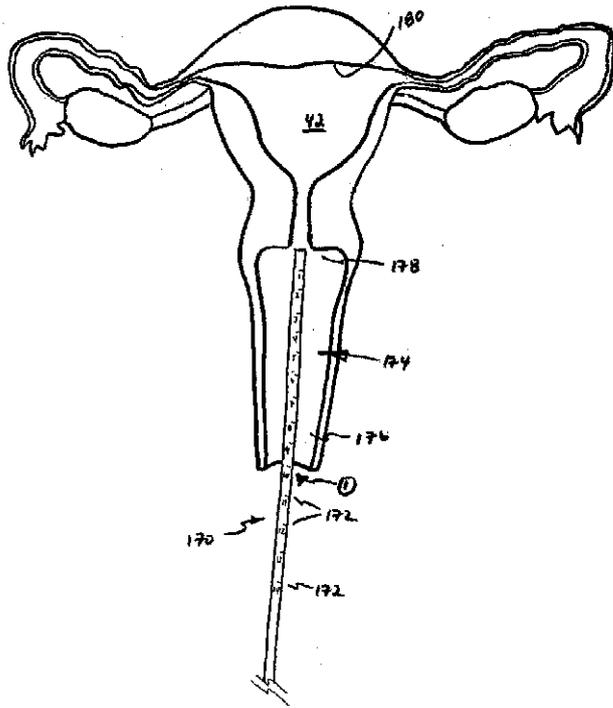


FIGURE 31A

WO 01/80788

47/49

PCT/US01/13169

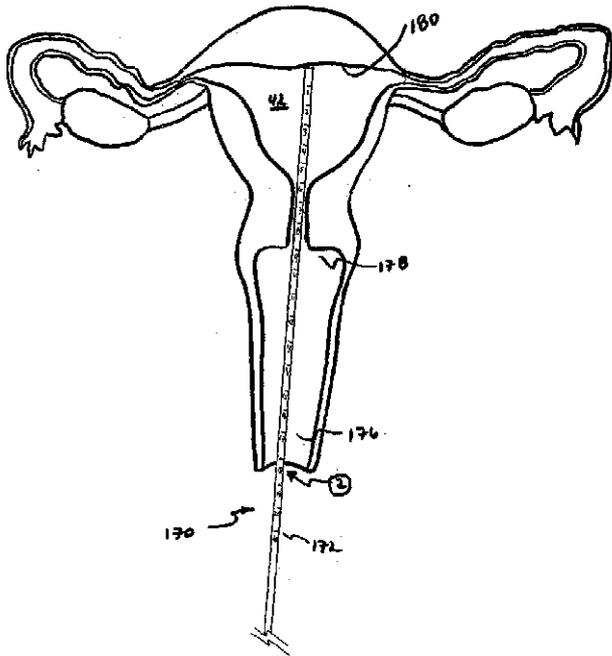


FIGURE 31B

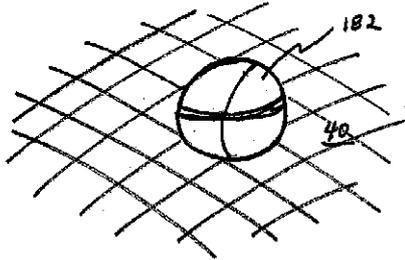


FIGURE 32

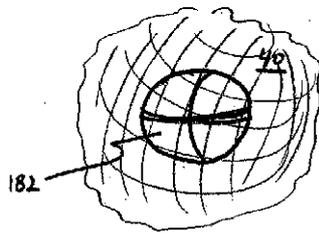


FIGURE 33

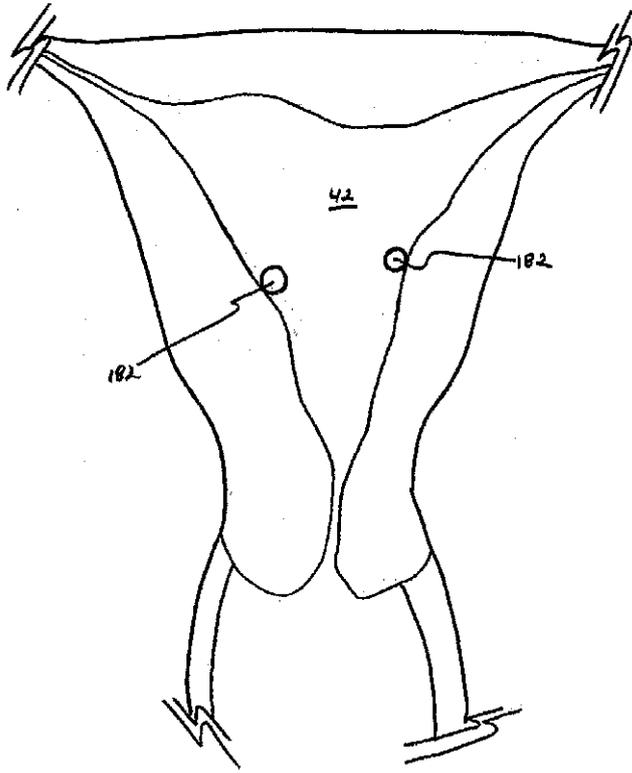


FIGURE 34

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
1 November 2001 (01.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 01/080788 A3

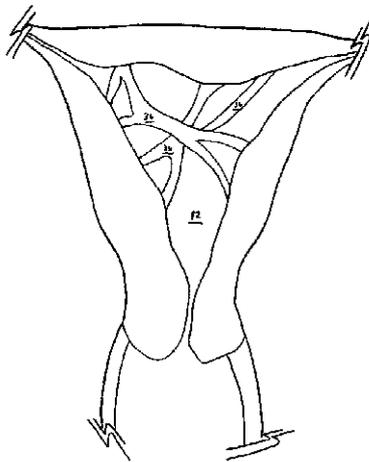
- (51) International Patent Classification: A61F 2/00, 6/14, 6/16, 6/18, 2/04
- (72) Inventor(s) and  
(75) Inventor/Applicant(s) (for US only): DUCHON, Douglas J. [US/US]; 9650 Foxford Road, Claubassen, MN 55317 (US); PRYSTHUS, James [US/US]; 5859 Longbreak Trail, Edina, MN 55439 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US91/13169
- (74) Agents: INSKEEP, James, W. et al.; Oppenheimer Wolf & Donnelly LLP, 840 Newport Center Drive, Suite 700, Newport Beach, CA 92660-7007 (US).
- (22) International Filing Date: 24 April 2001 (24.04.2001)
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IN, JP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/199,736 25 April 2000 (25.01.2000) US  
60/256,529 18 December 2000 (18.12.2000) US
- (184) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
- (77) Applicant (for all designated States except US): IMPRES MEDICAL, INC. [US/US]; 5251 West 73rd Street, Suite J, Edina, MN 55439 (US).

[Continued on next page]

(54) Title: METHOD AND APPARATUS FOR CREATING INTRAUTERINE ADHESIONS



WO 01/080788 A3



(57) Abstract: An apparatus and method of use or treatment are disclosed for creating intrauterine adhesions resulting in amenorrhea. In particular, the apparatus relates to an easily deployed intrauterine implant that readily and consistently reduces or eliminates abnormal intrauterine bleeding. In addition, the apparatus is also used as a invasive marker device for visualizing endometrial tissue thickness and potential changes. The method of the present invention serves as a supplement to or a replacement for conventional hysterectomy or ablation/resection procedures used to treat menorrhagia.

WO 01/080788 A3 

patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

*with international search report  
before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments*

(88) Date of publication of the international search report:  
18 July 2002

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide  
to the Notices on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette*

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 01/13169

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC 7	A61F2/00	A61F6/14
		A61F6/18
		A61F2/04
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A61F		
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 practical, search terms used)		
EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indications, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NORIHITO OKUMURA ET AL: "EXPERIMENTAL STUDY OF A NEW TRACHEAL PROSTHESIS MADE FROM COLLAGEN-GRAFTED MESH" ASATO TRANSACTIONS, HARPER AND ROW PUBLISHERS, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 37, no. 3, 1 July 1991 (1991-07-01), pages M317-M319, XP000298529 the whole document	1-7, 9-12, 17, 19, 20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C1 <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<b>Special categories of cited documents:</b> *A* Documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* Written documents but published after the international filing date *L* Documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to correct or to supplement the information contained in other special categories specified *N* Documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* Documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* Later document published after the international filing date or priority date and which conflict with the application but cited to illustrate the practice or theory underlying the invention *X* Document of particular relevance; a claimed invention cannot be considered to be novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *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 cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* Document members of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of the international search report
1 February 2002		14.02.02
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1, Patentstrasse 1 NL-2009 PB The Hague Tel: +31 (0)79 460 2040, Tx 31 051 0001 Fax: +31 (0)79 460 2016		Author's officer Kuehne, H-C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/05/01/13169
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 30-47, 68, 105-110 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy (claims 30-47, 68) and Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body (claims 105-110)
2.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 1-29 because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
The International Searching Authority found multiple inventions in this International Application, as follows:  see additional sheet		
1.	<input type="checkbox"/>	As a required additional search fee was timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input checked="" type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-7, 9-12, 17, 19, 20
<b>Remark on Protest</b>	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 01/13169

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

## 1. Claims: 1-7 9-12 17 19 20

An implantable device comprising:  
a biocompatible material deliverable into a body cavity,  
said biocompatible material containing an attribute  
promoting tissue growth within body cavity, said attribute  
defined by at least one of a mechanical component and a  
non-cultured biologic component of said biocompatible  
material.

## 2. Claims: 48-65

A pretreatment device for creating trauma to a tissue within  
a body cavity comprising:  
a stem section,  
a trauma-inducing section adjacent said stem section.

## 3. Claims: 66,67

A pretreatment device for creating trauma to a tissue within  
a body cavity comprising:  
a pretreatment fluid,  
a tube housed within a catheter and used to insult said  
tissue with said pretreatment fluid.

## 4. Claims: 69-75

A tool used to deploy an implantable device within a uterus  
comprising:  
a cervical cap; and  
a guide located on a proximal end of said cervical cap.

## 5. Claims: 76-79

A tool used to deploy an implantable device within a uterus  
comprising:  
one or more expanding elements attached to said implantable  
device;  
and one or more manipulator elements.

## 6. Claims: 80-83

A tool used to deploy an implantable device comprising:  
a guide directed for placement of said implantable device  
within a uterus to create adhesion.

International Application No. PCT/US 01/13169

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## 7. Claims: 84-104

A device for monitoring the tissue of a uterus comprising:  
at least one imagable marker;  
said marker having a size less than a size of an expanded  
uterus;  
said marker having a surface for adhering said marker to a  
uterine wall;  
said marker composed of a biocompatible material suitable  
for permanent implantation;  
and said marker detachably disposed on a delivery tool prior  
to insertion of said marker into said uterus.

International Application No. PCT/US 01/13169

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box 1.2

Claims Nos.: 1-29

Present claims 1-29 relate to an extremely large number of possible devices. In fact, the claims contain so many options that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear and concise, namely devices made of mesh material shown in description (page 14 line 1- line 26) and claimed claims 1-7, 9-12, 15, 17, 19, 20 have been searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,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,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,S,G,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ダッチョン, ダグラス ジェイ.

アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 3 1 7, チャンハッセン, フォックスフォード ロード 9  
6 3 0

(72)発明者 プレスザス, ジェイムズ

アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 4 3 9, エディナ, ロングブレイク トレイル 5 8 5 9

Fターム(参考) 4C060 DD38 HH20 MM24

4C167	AA07	AA08	AA56	AA58	BB02	BB05	BB26	BB28	BB42	BB46
	BB47	BB63	CC25	EE11	GG02	GG05	GG06	GG07	GG10	GG12
	GG14	GG21	GG22	GG24	GG26	GG34	GG42	GG46	GG47	HH08
	HH11	HH20	HH22							