

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) 公表特許公報 ( A )

(11)特許出願公表番号

特表2003 - 525682

(P2003 - 525682A)

(43)公表日 平成15年9月2日(2003.9.2)

(51)Int.Cl<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード<sup>\*</sup> ( 参考 )

A 6 1 B 17/12

A 6 1 B 17/12

4 C 0 6 0

8/06

8/06

4 C 3 0 1

4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 ( 全 49数 )

(21)出願番号 特願2001 - 564672(P2001 - 564672)

(86)(22)出願日 平成13年3月5日(2001.3.5)

(85)翻訳文提出日 平成14年9月6日(2002.9.6)

(86)国際出願番号 PCT/US01/06981

(87)国際公開番号 W001/066016

(87)国際公開日 平成13年9月13日(2001.9.13)

(31)優先権主張番号 09/519,263

(32)優先日 平成12年3月6日(2000.3.6)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 シメッド ライフ システムズ インコーポレイテッド

SCIMED LIFE SYSTEM  
S, INC.

アメリカ合衆国 ミネソタ州 55311 - 156  
6 メープル グロウプ ワン シメッド  
プレイス(番地なし)

(72)発明者 マンジン、スティーブン

アメリカ合衆国 01778 マサチューセツ  
州 ウェイランド グレース ロード 5

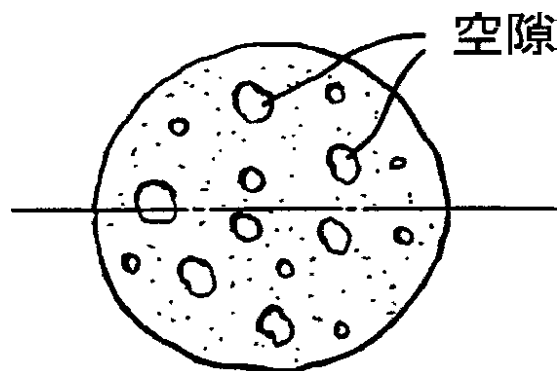
(74)代理人 弁理士 恩田 博宣 ( 外 1 名 )

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 超音波下で目視できる塞栓剤

(57)【要約】

本発明は、塞栓粒子、塞栓剤、および塞栓組成物が超音波下で目視できる血管または導管の塞栓または閉塞を行うのに適した塞栓粒子、塞栓剤、および塞栓組成物を提供する。特に、塞栓粒子、塞栓剤、および塞栓組成物は、超音波下で塞栓粒子、塞栓剤、および塞栓組成物を目視できるようにするガスまたはガスの微小気泡を備えている。本発明はさらに、癌などの疾病の治療方法を提供する。本発明はさらに、本発明の塞栓粒子、塞栓剤、および塞栓組成物を使用して塞栓し、塞栓による閉塞を検出する方法を提供する。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 超音波下で塞栓粒子を目視できるように1つまたは複数の空隙を備えた塞栓粒子。

【請求項2】 空隙が1つまたは複数のガスまたはガスの微小気泡を含む請求項1に記載の塞栓粒子。

【請求項3】 空隙が低圧ガスまたは真空を含む請求項1に記載の塞栓粒子。

【請求項4】 適合担体をさらに備えた請求項1に記載の塞栓粒子。

【請求項5】 ガスまたはガスの微小気泡が、二酸化炭素、空気、窒素、酸素、酸化窒素、亜酸化窒素、ヘリウム、アルゴン、六フッ化硫黄、メタン、アセチレン、および四フッ化炭素からなる群から選択される請求項2に記載の塞栓粒子。

【請求項6】 塞栓粒子が、シリコーン、ポリエステル、ビニルポリマー、フィブリン、セルロース物質、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール(PVA)、ゼラチン、アクリルレートポリマー、コラーゲン、ポリオレフィン、ポリエーテル、ポリスチレン、ポリウレタン、エチレンビニルアルコール、ポリエチレンポリマー(PVP)、ポリ乳酸(PLA)、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリエチレングリコール(PEG)、および前述の任意のもののコポリマーからなる群から選択される材料からなる請求項1に記載の塞栓粒子。

【請求項7】 塞栓粒子と、超音波下で塞栓剤を目視できるようにするガスまたはガスの微小気泡とを備えた塞栓剤。

【請求項8】 ガスまたはガスの微小気泡が、二酸化炭素、空気、窒素、酸素、酸化窒素、亜酸化窒素、ヘリウム、アルゴン、六フッ化硫黄、メタン、アセチレン、および四フッ化炭素からなる群から選択される請求項7に記載の塞栓剤。

【請求項9】 ガスまたはガスの微小気泡が、塞栓粒子によって捕捉される請求項7に記載の塞栓剤。

【請求項10】 ガスまたはガスの微小気泡が、カプセル化、表面張力、または担体によって捕捉される請求項9に記載の塞栓剤。

【請求項11】 適合担体をさらに備えた請求項7に記載の塞栓剤。

【請求項12】 塞栓粒子が、シリコーン、ポリエステル、ビニルポリマー、フィブリン、セルロース物質、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール(PVA)、ゼラチン、アクリレートポリマー、コラーゲン、ポリオレフィン、ポリエーテル、ポリスチレン、ポリウレタン、エチレンビニルアルコール、ポリエチレンポリマー(PVP)、ポリ乳酸(PLA)、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリエチレングリコール(PEG)、および前述の任意のもののコポリマーからなる群から選択される材料からなる請求項7に記載の塞栓剤。

【請求項13】 接着剤または重合剤と、超音波下で塞栓剤を目視できるようにするガスまたはガスの微小気泡とを備えた塞栓剤。

【請求項14】 ガスまたはガスの微小気泡が、二酸化炭素、空気、窒素、酸素、酸化窒素、亜酸化窒素、ヘリウム、アルゴン、六フッ化硫黄、メタン、アセチレン、および四フッ化炭素からなる群から選択される請求項13に記載の塞栓剤。

【請求項15】 適合担体をさらに備えた請求項13に記載の塞栓剤。

【請求項16】 塞栓を行うための塞栓組成物であって、塞栓粒子と、超音波下で組成物を目視できるようにするガスまたはガスの微小気泡と、適合担体とを備えた塞栓組成物。

【請求項17】 塞栓を行うための塞栓組成物であって、塞栓粒子と、超音波下で組成物を目視できるようにする1つまたは複数のガスまたはガス微小気泡発生微粒子と、適合担体とを備えた塞栓組成物。

【請求項18】 塞栓を行うための塞栓組成物であって、塞栓粒子と、超音波下で組成物を目視できるようにガスまたはガスの微小気泡を形成するための糖および界面活性剤と、適合担体とを備えた塞栓組成物。

【請求項19】 塞栓粒子が、シリコーン、ポリエステル、ビニルポリマー、フィブリン、セルロース物質、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール(PVA)、ゼラチン、アクリレートポリマー、コラーゲン、ポリオレフィン、ポリエーテル、ポリスチレン、ポリウレタン、エチレンビニルアルコール、ポリエチレンポリマー(PVP)、ポリ乳酸(PLA)、ポリメチルメタクリレート(PMMA)

A)、ポリエチレングリコール(PEG)、および前述の任意のもののコポリマーからなる群から選択される材料からなる請求項16、17、または18に記載の塞栓組成物。

【請求項20】 塞栓粒子と、超音波下で組成物を目視できるようにするガスまたはガスの微小気泡とを備える塞栓組成物を、閉塞すべき部位に導入することによる塞栓方法。

【請求項21】 塞栓組成物が、経皮シリンジの使用によって閉塞すべき部位に導入される請求項20に記載の方法。

【請求項22】 塞栓組成物が、カテーテルの使用によって閉塞すべき部位に導入される請求項20に記載の方法。

【請求項23】 閉塞すべき部位が血管である請求項20に記載の方法。

【請求項24】 閉塞すべき部位が導管である請求項20に記載の方法。

【請求項25】 閉塞すべき部位に請求項1に記載の塞栓粒子を導入することを含む、そのような治療が必要な被検者の疾病を治療する方法。

【請求項26】 閉塞すべき部位に請求項7または13に記載の塞栓剤を導入することを含む、そのような治療が必要な被検者の疾病を治療する方法。

【請求項27】 閉塞すべき部位に請求項16、17、または18に記載の塞栓組成物を導入することを含む、そのような治療が必要な被検者の疾病を治療する方法。

【請求項28】 疾病が、充実性腫瘍、癌、尿膨張、動静脈奇形、精索静脈瘤、および骨盤内鬱血からなる群から選択される請求項25に記載の方法。

【請求項29】 疾病が、充実性腫瘍、癌、尿膨張、動静脈奇形、精索静脈瘤、および骨盤内鬱血からなる群から選択される請求項26に記載の方法。

【請求項30】 疾病が、充実性腫瘍、癌、尿膨張、動静脈奇形、精索静脈瘤、および骨盤内鬱血からなる群から選択される請求項27に記載の方法。

【請求項31】 疾病が子宮筋腫である請求項25に記載の方法。

【請求項32】 疾病が子宮筋腫である請求項26に記載の方法。

【請求項33】 疾病が子宮筋腫である請求項27に記載の方法。

【請求項34】 請求項2に記載の粒子を備えた塞栓キット。

【請求項 35】 請求項 7 に記載の塞栓剤を備えた塞栓キット。

【請求項 36】 請求項 13 に記載の塞栓剤を備えた塞栓キット。

【請求項 37】 請求項 16、17、または 18 に記載の組成物を備える塞栓キット。

【請求項 38】 閉塞すべき部位に、塞栓粒子とガスまたはガスの微小気泡とを導入すること、および超音波を使用してガスまたはガスの微小気泡を可視化することを含む、塞栓による閉塞を検出する方法。

【請求項 39】 ガスまたはガス微小気泡が、カラム形成またはドップラー血流によって可視化される請求項 38 に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****(発明の分野)**

本発明は、一般に医学に関する。より詳細には、本発明は、超音波下で目視でき、循環器系または導管系内での塞栓および閉塞のために使用される塞栓粒子を対象とする。本発明はまた、治療用塞栓に使用するための新規の組成物に関する。本発明はさらに、本発明の塞栓組成物を使用して塞栓し、塞栓による閉塞を検出する方法に関する。

**【0002】****(発明の背景)**

多くの臨床的状況で、器官または器官の一部への、あるいは器官または器官の一部からの体液または分泌液の流れを制限することによって脈管系、リンパ管系、または導管系を治療調整することにより利益を得られる。塞栓の技法は、出血を阻止または防止するか、または構造もしくは器官を機能停止させるように血管を閉塞するために、循環内に様々な物質を治療的に導入することを含む。1960年代から、出血性の潰瘍、腫瘍、および外傷を治療するために、塞栓が使用されている。また、出産後に時として起こる場合がある出血を止めるためにも使用されている。

**【0003】**

一般に、塞栓処置は、まず総頸動脈に局所麻酔を与えることを含む。次いで、動脈が経皮的に穿刺され、カテーテルが挿入されて、対象の領域内に蛍光透視によって案内される。次いで、カテーテルに造影剤を注入することによって血管造影が行われ、それにより領域内の異常を明らかにする。次いで、塞栓剤または硬化剤が、カテーテルを介して堆積される。塞栓剤または硬化剤は、閉塞させる血管のサイズ、所望の閉塞期間、および治療すべき異常のタイプに基づいて選択される。通常は、動脈閉塞の特異性および完全性を求めるために、追跡（フォローアップ）血管造影が行われる。この処置の検討については、フェルトマン（Feldman）ら、*Radiology* 147:27-30（1983年）、およびホワイト（White）ら、*AJR* 142:27-30（1984年）を

参照されたい。

【0004】

血管の永久的または一時的な閉塞は、血管病変、動脈瘤、および動静脈瘤、または奇形など様々な障害を管理するのに重要である。動脈瘤は、動脈壁の異常なバルーン状隆起である。動脈瘤は、脳に血液を供給する動脈を損傷させる。これは脳卒中につながる可能性がある。米国で1年に約30,000件生じている神経系動脈瘤は、クモ膜下出血を生じ、いくつかの合併症をもたらす。

【0005】

塞栓によって治療することができる障害の別の例は、精索静脈瘤である。精索静脈瘤は、原発性不妊症の男性の35%と、続発性不妊症の男性の最大80%とに観察される蔓状静脈叢の静脈の異常な膨張である。精索静脈瘤の原因は明らかになっていないが、精索静脈瘤を治療する目的は、動脈流入およびリンパ液の排出を維持しながら精巣への逆流静脈排出を防止することである。

【0006】

さらに、腫瘍（または癌組織）への血液供給の制御選択閉塞が、腎癌、骨腫瘍、子宮筋腫、および肝臓癌など充実性腫瘍を治療するのに効果的である。この治療の背後にある理論は、腫瘍への優先的な血流が腫瘍に塞栓剤を搬送し、それにより腫瘍に栄養素を供給する血流を遮断し、その結果、腫瘍を縮小させるものである。

【0007】

平滑筋腫 (leiomyoma、leiomyomata) または線維筋腫 (fibromyoma) と呼ばれる筋腫は、最も一般的な子宮の良性腫瘍である。子宮の筋壁から生じ、その起源は子宮血管の壁内の筋肉であると考えられる。これらの非癌性成長は、35歳を超えた女性の20~40%に現れる。筋腫により、毎年200,000件の子宮摘出手術が行われていると推定される。多くの場合、多数の筋腫が存在し、しばしば最大50個、あるいはそれよりも多い。筋腫が拡大して過度の出血および痛みが生じる女性もいる。妊娠中は、可能性として1つには妊娠中に現れる高レベルのエストロゲンおよび他の因子により、元から存在していた筋腫が3~5倍のサイズに拡大する可能性がある。動脈結紮は

、血流を他の側方動脈に分流して筋腫に栄養素を搬送する場合があるので、子宮筋腫に効果的な治療ではない。

【0008】

症候性筋腫の従来の治療は、筋腫の手術除去（筋腫摘出）または子宮の除去（子宮摘出）であったが、現在、子宮塞栓の近年の発達により非手術治療が提案されている。

【0009】

子宮塞栓は、栄養素を与えず筋腫を飢餓させることを狙いとする。子宮動脈の多数の枝は子宮筋腫に栄養供給することができる。子宮動脈のこれらの枝の塞栓による筋腫の診断および治療は、蛍光透視と、子宮脈管系内への大量の造影剤の注入とに依拠している。通常、医師はまず、血管造影によって筋腫を検査する。次いで、ガイドワイヤを使用して、カテーテルが子宮動脈付近に挿入される。カテーテルが定位に置かれた後、ガイドワイヤが取り除かれ、造影剤が子宮動脈内に注入される。次いで、患者が蛍光透視またはX線にさらされる。閉塞を作成するために、微小可塑性粒子を通常備えた塞栓剤が、血管造影用カテーテルを介して子宮動脈内に導入される。塞栓剤は、子宮動脈内の血流によって、筋腫に栄養供給する血管に向けて搬送される。1つの方法では、子宮組織内に広がる血管のネクシス（nexus）の直前の点で、子宮動脈中にポリビニル粒子が入れられる。閉塞の機構は良く理解されていないが、あるものは血栓症に依拠し、あるものは機械的な閉塞に依拠する。粒子は、これらの血管内に流れ、血管を詰まらせ、それにより筋腫への血液供給を妨げる。医師が閉塞プロセスを観察して追跡できるように、塞栓剤の注入後、造影剤が注入される。次いで、造影剤が蛍光透視によって検出される。閉塞点でのカラム形成を明示し、正常な血管閉塞を示す造影剤の逆流が得られた後、医師は、塞栓剤のさらなる注入を停止する（山田（Yamada）ら、Cardiovascular and Interventional Radiology p.139-145（1996年）、シュプリンガーフェアラークニューヨーク社（Springer-Verlag, New York Inc.））。処置によって生じる塞栓後の痛みが存在し、それが24～48時間続く場合があるとしても、処置のほぼ直後に、大量の出血およ

び骨盤の痛みといった症候は大抵軽減される。

#### 【0010】

子宮筋腫塞栓形成に関する現行処置は多くの点で問題がある。まず、この処置は、X線などの蛍光透視の使用、および子宮血管中への大量のX線不透過性造影剤の注入を必要とする血液造影に関わるので、妊娠中の女性などある種の患者への使用は望ましくない。特に妊娠中の女性または妊娠可能年齢の女性の骨盤領域を治療するとき、X線を用いない超音波検査が血液造影よりも好ましい。第2に、医師は、塞栓プロセスを監視するために造影剤の逆流に依拠する。塞栓剤はそれ自体では可視化できないので、塞栓プロセスの監視は不正確であり、しばしば望ましくない大量の造影剤による間接観察に依存する。第3に、塞栓剤を適切に可視化することができないので、いくらかの塞栓剤および造影剤が、筋腫に栄養供給する血管を介して流れず、そのため他の器官に付随的被害をもたらす危険があり、これは重大な医療合併症をもたらす可能性がある。したがって、目標の子宮動脈のみに塞栓粒子を送達することを保証するにはより正確さが必要になる。塞栓プロセスの不正確さは、必然的に、塞栓に現在使用されている塞栓剤および造影剤の量を増大する。さらに、造影剤はある程度の毒性があり、妊性を残したい女性には推奨されない。造影剤に対するアレルギー反応など他の副作用も報告されている。最後に、患者はしばしば、24時間にわたって続く可能性がある塞栓後の非常に大きな痛みを受けるが、これは造影剤によってもたらされるものである。

#### 【0011】

同様に、蛍光透視および定期的な血液造影と共にゼラチンスポンジ小片を使用して、腎細胞癌を治療するために腎動脈閉塞が行われるとき、主に痛み、発熱、および胃腸の問題からなる処置の特徴的合併症、心筋梗塞後症候群が、X線撮影が完了した後に時として生じ、これは塞栓剤と共に大量の造影剤の使用が必要であり、そのような環境下では塞栓処置の進行を適切に監視することができないためと考えられている。

#### 【0012】

理想的な塞栓治療剤が存在しない。したがって、蛍光透視または有害な造影剤

を使用することなく、制御された塞栓プロセスで、塞栓または閉塞を作成する塞栓剤または組成物が求められている。

#### 【0013】

##### (発明の概要)

本発明は、電磁波および/または音波によって可視化することができる微小気泡を備えた塞栓粒子、塞栓剤、および塞栓組成物を提供することを狙いとする。そのような塞栓粒子、塞栓剤、または塞栓組成物は、体内の血管または導管（ダクト）の塞栓または閉塞に効果的であり、かつ超音波下で目視できるように設計されている。この方法は、蛍光透視（例えばX線イメージング）の望ましくない副作用、および血管造影での既存の造影剤の使用を回避する。特に、合成塞栓粒子、塞栓剤、または塞栓組成物は、超音波下で目視できる微小気泡を備えている。したがって、この粒子、塞栓剤、または組成物は塞栓のプロセスを大幅に簡略化し、塞栓に有用であり、かつ電磁波および/または音波によって検出することができる、粒子、塞栓剤、または組成物を利用可能にする。

#### 【0014】

超音波によって検出可能な1つまたは複数の微小気泡を本発明の塞栓粒子、塞栓剤、または塞栓組成物が備えることができる多くの方法が存在する。あくまで例としてではあるが、第1に、微小気泡を塞栓粒子と一体構造にすることができる。第2に、塞栓粒子が凝集するときに塞栓粒子間の空間内に微小気泡を生じさせることができる。第3に、微小気泡を、粒子の表面上に吸着することができる。第4に、造影剤を形成する微小気泡を、組成物中で塞栓粒子と混合することができる。

#### 【0015】

したがって、本発明は、塞栓および閉塞を行うための塞栓粒子であって、ガスまたはガスの微小気泡で空隙が充填されたときに超音波によって塞栓粒子を目視できるようにする1つまたは複数の空隙を備えた塞栓粒子を提供する。特定の実施形態では、空隙が低圧ガスまたは真空を含む。1つの特定の実施形態では、空隙内の圧力が $10^{-6}$ 気圧～1気圧である。塞栓粒子は、当該技術分野で知られている任意の材料から作成することができる。特定の実施形態では、塞栓粒子は

、シリコン、ポリエステル、ビニルポリマー、フィブリン、セルロース物質、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール（PVA）、ゼラチン、アクリレートポリマー、コラーゲン、ポリオレフィン、ポリエーテル、ポリスチレン、ポリウレタン、エチレンビニルアルコール、ポリエチレンポリマー（PEP）、ポリ乳酸（PLA）、ポリメチルメタクリレート（PMMA）、ポリエチレングリコール（PEG）、またはこれらの任意のコポリマーからなっている。1つの好ましい実施形態では、塞栓粒子がPVAからなる。本発明の1つの好ましい態様では、塞栓粒子の空隙が1つまたは複数のガスを含む。特定の実施形態では、ガスが、二酸化炭素、空気、窒素、酸素、酸化窒素、亜酸化窒素、ヘリウム、アルゴン、六フッ化硫黄、メタン、アセチレン、または四フッ化炭素である。

#### 【0016】

本発明はさらに、塞栓および閉塞を行うための塞栓剤であって、塞栓粒子と、電磁波および/または超音波などの音波下で塞栓剤を目視できるようにするガスまたはガスの微小気泡とを備えた塞栓剤を提供する。塞栓粒子は、ガスを捕捉する微小気泡の壁または膜を形成することができる。1つの好ましい実施形態では、塞栓剤がマイクロカプセル化によって形成される。

#### 【0017】

本発明はさらに、塞栓および閉塞を行うための塞栓組成物であって、塞栓粒子と、1つまたは複数の微小気泡発生造影剤と、適合担体とを備えた組成物を提供する。造影剤は、当業者が知っている任意の種類の微小気泡発生微粒子であってよい。微小気泡発生造影剤については米国特許第5,827,502号および米国特許第5,795,562号を参照のこと。1つの好ましい実施形態では、塞栓組成物が、塞栓粒子と、糖と、界面活性剤とを備える。

#### 【0018】

本発明はさらに、本発明の塞栓粒子、塞栓剤、または塞栓組成物を使用する治療方法を提供する。例えば、本発明の塞栓粒子、塞栓剤、または塞栓組成物は、出血性腫瘍、膨張性腫瘍、および充実性腫瘍または癌の治療に使用することができる。好ましい実施形態では、本発明の方法を使用して、充実性腫瘍、肝臓癌、尿膨張、動静脈奇形、精索静脈瘤、および骨盤内鬱血症候群を治療することがで

きる。最も好ましい実施形態では、本発明の塞栓粒子、塞栓剤、または塞栓組成物を子宮筋腫の治療に使用することができる。

【0019】

本発明はさらに、本発明の塞栓粒子、塞栓剤、または塞栓組成物を使用する検出または診断方法を提供する。1つの好ましい実施形態では、本発明の塞栓粒子、塞栓剤、または塞栓組成物が磁気共鳴映像法(MRI)によって検出される。最も好ましい実施形態では、本発明の塞栓粒子、塞栓剤、または塞栓組成物が超音波によって検出される。

【0020】

本発明はまた、治療および診断キットと、本発明の塞栓粒子、塞栓剤、および塞栓組成物を含む製薬組成物とを提供する。

本発明はさらに、塞栓による閉塞を検出する方法であって、閉塞すべき部位に塞栓粒子および微小気泡を導入すること、および超音波を使用して微小気泡を可視化することを含む方法を提供する。

【0021】

(発明の詳細な説明)

1. 塞栓粒子

本発明は、塞栓および閉塞を行うための塞栓粒子であって、超音波下で塞栓粒子を目視できるようにするガスまたはガスの微小気泡を含むために1つまたは複数の空隙を備えた塞栓粒子を提供する。

【0022】

適切な塞栓粒子または塞栓剤として当該技術分野で知られている任意の材料を使用して、本発明による塞栓粒子を作成することができる。塞栓粒子を作成するのに適した材料の一般的な検討については、グッドウィン(Goodwin) International symposium on endovascular therapy, Eleventh annual p.303-306 (1999年)を参照されたい。材料のタイプに応じて、塞栓粒子は剛性であっても弾性であってもよい。粒子が剛性材料からなるとき、塞栓剤を形成するために稠密にすることができる。粒子が弾性材料からなるときは、塞栓剤を形成する

ためにより小さな直径に圧縮する、かつ／または稠密にすることができる。さらに、粒子が血栓形成性の材料からなるとき、閉塞は血栓によって行われる。これらの材料には、プラスチック、ポリスチレン、ポリウレタン、ポリビニルアルコール(PVA)、ゼラチン、アクリルレートポリマーまたはコポリマー、エチレンビニルアルコール、ポリビニルポリマー(polyvinyl polymer(PVP))、ポリ乳酸(PLA)、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリアルキレンオキシドとしてのポリメチレンオキシド、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、医用グレードのシリコーン樹脂、ポリマーアセテート粒子、ビニルピロリドン、メチルメタクリレート、フィブリンフォーム、ゼラチンフォーム、hypol(ダブリューアールグレースアンドカンパニー社(W.R.Grace & Co.))などのポリウレタンフォーム、アルキルシアノアクリレート、アセチルセルロース粒子、アセチルフタリルセルロース、ポリビニル、およびイソプロピルパルミテート(セレンら(Thelen et al)、Fortschr. Rontgens tr. 124(3):232-35(1976年)参照)、マイクロフィブリルコラーゲンを含むがそれに限定されないコラーゲン、止血スポンジ(ビタフォーレ社(Vitaphore Corp.))、Vitacol(商標)、シーメックス(Semex)コラーゲンパウダー(シーメックスメディカル社(Semex Medical, Inc.))、ポリシロキサン、金属粉末、微細拡散シリカ、微結晶セルロースなど微細拡散ポリマー、ポリエチレンポリテトラフルオロエチレン、架橋ヒアルロン酸などの架橋ポリマー、アガロース、およびイオン交換樹脂が含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0023】

塞栓粒子に関する好ましい材料の1つはポリビニルアルコールである。ポリビニルアルコールは、粉末形態またはスポンジ/フォーム形態である。非再吸収性PVAと再吸収性PVAのどちらを使用するかに応じて、永久または一時塞栓剤として働く。粒子は、身体によって吸収されないという意味で不溶性であり、通常は定位に留まる。本発明の塞栓粒子は、メロセル社(Merocel Corporation)が販売しているものなど商用に製造されたスポンジ形態のも

のであってよい。別の実施形態では、ポリビニルアルコールフォームを使用して、本発明の塞栓粒子を作成することができる。ポリビニルアルコールフォーム粒子は、クック社 (Cook, Inc.) [米国インディアナ州ブルーミントン (Bloomington) 所在] からのPVA、コーディス社 (Cordis) [米国フロリダ州マイアミ (Miami) 所在] からの「Trufill」、ターゲットセラピューティクス社 (Target Therapeutics) [米国カリフォルニア州フレモント (Fremont) 所在] からの「Contour」、およびアイバロン社 (Ivalon, Inc.) [米国カリフォルニア州サンディエゴ (San Diego) 所在] からの「Ivalon」として市販されている。PVAフォームは、約25  $\mu\text{m}$  から約2800  $\mu\text{m}$  の大きなサイズ範囲で得ることができる。

#### 【0024】

別の実施形態では、Gelfoam (登録商標) 粒子を使用して本発明の塞栓粒子を作成することができる。Gelfoam (登録商標) 粒子は、ファルマシアアップジョン社 (Pharmacia and Upjohn) [米国ミシガン州カラマズー (Kalamazoo) 所在] から粉末として、またはシート形状で市販されている。粉末は、40 ~ 60  $\mu\text{m}$  のサイズであり、腫瘍の遠位脈管切除に効果的な粒子を備える。Gelfoam (登録商標) 粒子は、閉塞が通常は数週間から数ヶ月しか続かないので一時塞栓剤として知られており、胃腸出血の治療や、閉塞が永久的でないことが望ましい術前使用などいくつかの状況で利点を有する。

#### 【0025】

塞栓粒子は、規則または不規則形状、球状、回転楕円体状、円筒形状、または円錐形状を含むがそれらに限定されない様々な形状を取ることができる。1つの好ましい実施形態では、塞栓粒子が球状である。1つの最も好ましい実施形態では、塞栓粒子が回転楕円体である。

#### 【0026】

塞栓粒子は様々なサイズにすることができる。例えば、150 ~ 500、500 ~ 700、700 ~ 1500、1500 ~ 2000、2000 ~ 2500  $\mu\text{m}$

である。1つの好ましい実施形態では、塞栓粒子は、150～350、350～500、500～700、700～1200、1200～1500、および1500～1700  $\mu\text{m}$ のサイズ範囲を有する。最も好ましい実施形態では、塞栓粒子が、約355～500  $\mu\text{m}$ または500～710  $\mu\text{m}$ のサイズ範囲を有する。

#### 【0027】

塞栓粒子の表面特性は、血栓形成特性および塞栓形成をもたらす傾向に影響を及ぼす場合がある。本発明の1つの実施形態では、塞栓粒子は、粗い表面、でこぼこの表面、または滑らかな表面など様々な表面特性を有することができる。

#### 【0028】

1つの好ましい実施形態では、本発明の塞栓粒子は、表面上に1つまたは複数の空隙を有し、空隙の目的は、超音波下で塞栓粒子を目視できるようにするためにガスまたはガスの微小気泡を含むことである。

#### 【0029】

本発明の1つのさらなる実施形態では、塞栓粒子が、粒子全体にわたって存在する空隙を有することができる。好ましい実施形態では、本発明の塞栓粒子は、1～5個、5～10個、10～20個、20～50個、または50～100個の空隙を有する。空隙は、粒子内および表面上に存在し得る。これらの空隙は、窪み(indentation)、ミシン目、アパーチャ、深い割れ目(abyss)、穴(burrow)、キャビティ、陥凹(depression)、クレータ、亀裂(fissure)、溝(furrow)、ギャップ、ニッチ、オリフィス、シャフト、スリット、スロット、または空間(space)であってよい。より好ましい実施形態では、塞栓粒子が粒子内に1つまたは複数の空隙を有する。これらの粒子の特定の利点は、インビボで安定なガス含有粒子であることである。他の実施形態では、空隙が低圧ガスまたは真空を含む。1つの特定の実施形態では、空隙の圧力が $10^{-6}$ 気圧～1気圧である。

#### 【0030】

空隙は、0.01～1、1～5、1～10、10～15、15～30、30～50  $\mu\text{m}$ の範囲の任意のサイズであってよい。好ましい実施形態では、空隙のサイズが1～10  $\mu\text{m}$ の範囲にある。1つのより好ましい実施形態では、空隙のサ

イズは約10  $\mu\text{m}$ 未満であり、最も好ましくは約7  $\mu\text{m}$ 未満である。

【0031】

塞栓粒子の空隙の総和体積は、塞栓粒子の総体積のパーセンテージとして変えることができる。空隙の体積は、塞栓粒子の体積の1～5、5～10、10～20、20～50、50～90%であってよい。

【0032】

空隙は、様々なガスまたはガスの微小気泡で、好ましくは診断イメージングに適切なものとして知られているガスで充填することができる。他の実施形態では、空隙が低圧ガスまたは真空を含む。1つの特定の実施形態では、空隙の圧力が $10^{-6}$ 気圧～1気圧である。これらのガスには、二酸化炭素、空気、窒素、酸素、酸化窒素、亜酸化窒素、ヘリウム、アルゴン、六フッ化硫黄、メタン、アセチレン、または四フッ化炭素が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で使用される用語「ガス」は、37℃で少なくとも一部がガス状になっている任意の物質を含む。

【0033】

表面上または粒子内にある1つまたは複数の空隙を有する塞栓粒子を作成する方法が当業者には容易に理解されよう。球体内部に空隙を作成するためにいくつかの方法を利用可能であり、空隙は様々なガスまたはガスの微小気泡で充填される。1つの方法では、リーチング処置が採用され、塩または他の水溶性材料がポリマー溶液中に懸濁される。乳化および溶媒抽出/蒸発の後、結果として得られる球体は一晩、水成媒体中で培養され、可溶性材料が吸い出される。別の方法では、ダブルエマルジョン処置が採用される。有機ポリマー溶液中での音波破碎などの手段を使用して少量の水が微細エマルジョン中に拡散される。結果として得られるエマルジョンは、その後、より低いパワーのミキサを使用して水相内に拡散されて、水中油中水エマルジョンを形成し、溶媒抽出/蒸発を施される。結果として得られる球体は一晩凍結乾燥されて、真空オープン中で乾燥され、内側のエマルジョンから水を除去する。第3の方法では、上述したエマルジョンおよび溶媒蒸発/抽出処置を使用して大きな球体が生成され、しかしエマルジョン小滴は、乳化中に機械的混合の速度を低減することによって、または有機相の粘性を

高めることによって非常に大きくなる。ポリマーは、水相と油相の間の界面に沈殿し、中空の内部を有するカプセルが形成される。次いで球体が凍結乾燥され、真空オープン中で乾燥されて、残留溶媒が除去される。

#### 【0034】

1つの実施形態では、本発明の塞栓粒子を製造するために、標準技術によって製造されたポリマーのブロックが、通常、ポリマー材料の可塑性動作中に様々なサイズの微小気泡を捕捉する。ソフトポリマーが利用されるとき、ソフトポリマーのブロックは始めに凍結乾燥される。次いで、粒子サイズを修正し制御するためのグラインディング、ボールミリング、または音波破砕など任意の従来の微小化技術を、本発明の塞栓粒子を作成する際に採用することができる。これらの方法を使用すると、非常に広い範囲の粒子直径が得られる。次いで、粒子に、様々なサイズ範囲の粒子が得られるふり分けプロセスを施す。例えば40～3000 μmの平均粒子サイズを有する塞栓粒子を得ることができる。

#### 【0035】

1つの実施形態では、粒子が製造されるときに、ガスが塞栓粒子内部および塞栓粒子の表面に捕捉される。さらに、空隙内部のガスは、塞栓剤が患者に導入された後にインビボで発生する自由ガス微小気泡の形になっている。他の実施形態では、低圧または真空を有する空隙が低圧環境で形成される。別の実施形態では、塞栓剤が患者に導入される直前にガスが発生する。当該技術分野で知られている任意の方法を使用して、塞栓粒子の空隙内部でガス微小気泡を発生し、かつ/または安定させることができる。超音波イメージング（血流速度を検出する一定の超音波およびドップラー超音波を含む）、磁気共鳴イメージングまたはX線など、当該技術分野で知られている診断イメージングの任意の方法を使用することができる（シュリーフ（Schlief）ら、Circulation Supplement III 82:28（1990年）；シャルトル（Schartl）ら、Circulation Supplement III 82:261（1990年）；フリッチ（Fritzsche）ら、Invest. Radiol 25（suppl）:160-161（1990年）；シュリーフ（Schlief）ら、Echocardiography 7:61—64（19

90年) ; ローアリー ( L o u g h e r y ) ら、E c h o c a r d i o g r a p h y 7 : 2 7 9 - 2 9 2 ( 1 9 9 0 年 ) ; スミス ( S m i t h ) ら、J A C C 1 3 : 1 6 2 2 — 1 6 2 8 ( 1 9 8 9 年 ) 。

#### 【0036】

いくつかの実施形態では、塞栓粒子の表面にある空隙に、ガスまたはガスの微小気泡に加えて、様々な生物学的に活性の薬剤または薬物を充填することもできる。これらには、成長因子、抗有糸分裂剤、酸化防止剤、代謝拮抗剤、抗菌剤、抗生物質、抗癌剤、抗炎症剤、およびオリゴヌクレオチドが含まれる。抗有糸分裂剤および代謝拮抗剤には、メソトレキサートが含まれる。抗菌剤には、抗細菌剤、抗真菌剤、または抗ウイルス剤が含まれるが、それらに限定されない。空隙はまた、アンピシリン、セフォキシチン、オキサシリン、アモキシリン、クラリスロマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、オフロキサシン、ペニシリン、バンコマイシン、およびアジスロマイシンなどの抗生物質を含むことができる。

#### 【0037】

##### 2. 塞栓剤

本発明はさらに、塞栓および閉塞を行うための塞栓剤であって、塞栓粒子と、超音波など電磁波および/または音波下で塞栓剤を目視できるようにするガスまたはガスの微小気泡とを備えた塞栓剤を提供する。本発明のこの態様では、塞栓粒子が、超音波下で塞栓剤を目視できるようにするガスまたはガスの微小気泡を捕捉する壁または膜を形成する。

#### 【0038】

本発明の塞栓剤は、当該技術分野で知られているいくつかの方法で調製することができる。例えば、ポリマー材料の壁または膜を有するマイクロカプセルを調製するためのマイクロカプセル化技術が、マーセルデッカー社 ( M a r c e l D e k k e r I n c . ) [ 米国ニューヨーク州所在 ] のディージー ( P . D . D e a s y ) による「M i c r o e n c a p s u l a t i o n a n d R e l a t e d D r u g P r o c e s s e s」( 1 9 8 4 年 ) などの文献に記載されている。微小気泡を調製する他の有用な方法については、欧州特許出願出願公

開第0458745号、米国特許第5,795,562号、米国特許第5,827,502号を参照のこと。

【0039】

一つの方法では、界面堆積技術は、塞栓剤に使用されるポリマー材料を水不混和性低沸点有機溶媒中に溶解するかまたは懸濁すること、結果として得られた溶液または懸濁液を水相（好ましくは、結果として得られる水中油エマルジョンを安定させるために界面活性剤を含む）中で乳化すること、および後で（例えば、好ましくは混入することが望まれるガスの大気下での蒸発または凍結乾燥によって）有機相を除去することを含み、ポリマー材料が水相と有機相の間の界面で膜を形成する。

【0040】

そのように形成される微小気泡のサイズは、乳化中の攪拌速度および以下の表IIIから選択することができる界面活性剤の性質を調節することによって制御することができる。従来の添加剤もポリマー材料に混入することができる。したがって、例えば、ポリエチレングリコールを導入して、膜の可撓性および/または極性を改変することができる。

【0041】

1つの代替方法では、本発明の塞栓剤を作成するために使用されるポリマー材料を、適切な有機溶媒（例えば、二塩化メチレン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、またはジメチルホルムアミド）中に溶解させ、次いで水相（好ましくは、ポリビニルアルコールまたはポロキサマー（poloxamer）などのポリマー材料を含む）中に（例えば高速攪拌器を使用して）分散し、それにより粒子状ポリマー材料を沈殿させて、本発明による塞栓剤を生み出すために収集し凍結乾燥することができる。欧州特許出願出願公開第0458079号を参照のこと。塞栓剤の調製の変形形態は、好ましくはヒドロキシプロピルセルロースなどの生理学的に許容しうる安定剤と共に、有機ポリマー溶液を液体窒素中に注入することを含む。別法として、塞栓剤に使用される材料を、適切な有機溶媒（例えば塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン）中に溶解し、その後、溶液の噴霧乾燥、または水相を有する有機ポリマー溶液の水中油もしくは油中水エマル

ジョンの噴霧乾燥を行ってもよい。本発明による塞栓剤はまた、ダブルエマルジョン技術のコアセルベーションを使用しても調製することができる。国際出願公開第91/12823号を参照のこと。

#### 【0042】

1つの実施形態では、塞栓剤が、ガスまたはガスの微小気泡を捕捉する塞栓粒子の凝集物を備える。グラインディング、ボールミリング、または音波破碎など、粒子サイズを修正し制御するための任意の従来の微小化技術を、本発明の塞栓粒子を作成する際に採用することができる。充実性混合物のボールミリングは特に有利であることが判明しており、塞栓粒子を調製物が凝集する（例えば、200～1250  $\mu\text{m}$ 、例えば300～500  $\mu\text{m}$ の凝集サイズを有する）ことを可能にする。各塞栓粒子は、例えば10～500  $\mu\text{m}$ （10～100  $\mu\text{m}$ など）の粒子サイズを有する。そのような凝集物は、表面上に吸着され、粒子間キャピティやクリスタライト間の粒界などの空隙内に引き込まれる高体積のガスを含む傾向がある。塞栓粒子は、例えばポリエチレングリコール体、タンパク質、または多糖で被覆して、凝集傾向および/または生物学的性質を改変することができる。粒子サイズは、例えば、所望の微小気泡サイズに実質的に対応するように選択することができる。超音波適用例では、約0.1～15 MHzの好ましいイメージング周波数での共鳴を達成するために、0.1～10  $\mu\text{m}$ 、例えば1～7  $\mu\text{m}$ の平均サイズを有する微小気泡を採用することが便利である。しかし、他の適用例、例えば胃腸イメージングには、例えば最大500  $\mu\text{m}$ の平均サイズを有する実質的により大きな気泡が有用である場合がある。

#### 【0043】

1つの実施形態では、塞栓剤が接着剤および重合剤を含む。これらには、N-ブチル-シアノアクリレート（NBCA）およびIBCA、ジメチルスルホキシド中にメトリザミドまたはタンタル（Embolex（商標））と共に混合されたエチレンビニルアルコール、およびヒドロゲルキャストリング剤が含まれる。接着剤と重合剤を含む塞栓剤を作成する方法は、接着剤および重合剤を音波破碎して、塞栓溶液を超音波下で目視できるように注入前に塞栓溶液中にガス気泡を導入することからなる。気泡は、粘性剤または界面活性剤によって安定化するこ

とができる。この液体塞栓剤中に存在するX線不透過性の要素を、注入前に取り外すことができる。

#### 【0044】

#### 3. 塞栓組成物および配合物

本発明はさらに、塞栓および閉塞を行うための塞栓組成物であって、塞栓粒子と、超音波下で組成物を目視できるようにするガスまたはガスの微小気泡と、適合担体とを備えた塞栓組成物を提供する。別法として、本発明はまた、塞栓および閉塞を行うための塞栓組成物であって、塞栓粒子と、超音波下で組成物を目視できるようにする微小気泡を発生する超音波造影剤と、適合担体とを備えた塞栓組成物を包含する。

#### 【0045】

この組成物で使用される微小気泡発生超音波造影剤は、市販されている任意の超音波造影剤であってよい。これらは、モレキュラーバイオシステムズ社(Molecular Biosystems, Inc.)のAlbunex(登録商標)、シェリングプラウ社(Schering-Plough Pharmaceuticals)のEchovist(登録商標)、およびソナス社(Sonus Pharmaceuticals)のEchogen(登録商標)を含むが、それらに限定されない。

#### 【0046】

微小気泡は、当業者によって知られている微小気泡発生微粒子によって発生することができる。キャロル(Carroll)ら、Investigative Radiology 15:260-266(1980年)。米国特許第5,795,562号および以下の例6.5を参照のこと。

#### 【0047】

超音波造影剤での糖の使用に関する技術は、例えば米国特許第5,827,502号、米国特許第4,681,119号、米国特許第4,442,843号、米国特許第4,657,756号に記載されている。欧州特許出願公開第0123235号および欧州特許出願公開第0122624号は、様々な糖を含むことができる界面活性剤で被覆されたまたは界面活性剤を含有するガス含有

微粒子からなる超音波造影剤を提案する。界面活性剤含有微粒子を説明する場合、これらは、例えば粉碎によって界面活性剤を微粒子材料と単に混合することによって調製される。以下のセクション6.5、表IIIおよびIVを参照のこと。

【0048】

したがって、本発明の塞栓組成物の1つの実施形態は、塞栓粒子と、超音波下で組成物を目視できるようにするガスまたはガスの微小気泡を形成するための糖および界面活性剤と、適合担体とを備える。

【0049】

微小気泡を形成するのに適した糖は、当該技術分野でよく知られており、グルコース、フルクトース、またはガラクトースなどのヘキソースと、スクロース、ラクトース、またはマルトースなどの2糖類と、アラビノース、キシロース、またはリボースなどのペントースと、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、および $\gamma$ シクロデキストリン、マルトデキストリン、およびグリコーゲンなどの多糖とが含まれるが、それらに限定されない。本明細書で使用する用語「糖」は、糖アルコール、例えばマンニトールやソルビトールなどのアルジトールも含むものとされる。上述の糖の微粒子は通常、その結晶構造の空隙内の含有物としてガスを有し、かつ/または表面に付着したガスを有し、ガスは、例えば微粒子が注入可能担体液体中に懸濁または溶解されたときに微小気泡を発生することができる。注入可能担体液体は例えば、注入用の水、1つまたは複数の無機塩の水溶液（例えば、生理食塩水または生理緩衝溶液）、単糖類（例えばグルコースまたはガラクトース）もしくは2糖類（例えばラクトース）の水溶液、または生理学的に許容しうる1価または多価アルコール（例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、またはポリエチレングリコール）の水溶液である。

【0050】

本明細書で使用する用語「界面活性剤」は、表面張力を改変することができる両親媒性を有する任意の化合物を意味する。使用される界面活性剤の量を当業者は決定することができる。1つの実施形態では、本発明の塞栓組成物は、塞栓組

成物に対する重量比が0.01%~2%の界面活性剤を含み、または界面活性剤は、例えば、塞栓粒子に対して0.01~5.0wt. %、好ましくは0.1~2.0wt. %の量で存在する。

#### 【0051】

本発明の塞栓組成物には様々な界面活性剤を使用することができる。選択される界面活性剤は生体適合性を有する必要がある。すなわち、投与量を生理的に許容しうる量にすべきである。

#### 【0052】

界面活性剤には、例えば、脂肪酸およびその塩（例えばアルカリ金属塩）、ステロイド酸、ステロール類、磷脂質、および糖脂質から選択される両親媒性液体である。そのような脂質には、カプリン酸、パルミチン酸、ヘキサデカンジオン酸、ステアリン酸、リノレン酸、ベヘン酸、ドコサンジオン酸、およびメリシン酸などの高分子量（例えば $C_{10-50}$ ）直鎖飽和および非飽和脂肪族酸；アラルカン酸、例えば2-フェニルブチル酸などのフェニル低級アルカン酸；任意の前述の酸の塩；モノグリセリドおよびジグリセリド、例えばモノラウリン酸グリセルなどの高分子量（例えば $C_{10-50}$ ）脂肪族系酸のグリセリルエステル；5 $\beta$ コラン酸などのコラン酸、コレステロール；Span型材料など脂肪酸のソルビタンエステル；ステアリルアルコールやアセチルアルコールなどの高分子量（例えば $C_{10-50}$ ）直鎖脂肪族アルコール；ホスファチジルコリン（レシチン）やジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（DOPE）などの磷脂質；およびそれらの混合物が含まれる。ドイツ国国際公開第3834705号も参照のこと。

#### 【0053】

採用することができる他の界面活性剤には、アニオン界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムなどのアルカリ金属硫酸塩や、例えばジオクチルスルホコハク酸ナトリウム（ドクセート（docosate））などのスルホン酸エステル、および非イオン界面活性剤、例えばポリオキシエチレンポリオキシプロピレンコポリマー（例えばPluronic F68などのポロキサマー）およびポリオキシエチレンソルビタンエステル（例えばTween型材料などのポリソルベ

ート)も含まれている。

#### 【0054】

1つの特定の実施形態では、本発明の塞栓組成物は、微粒子微小気泡発生造影剤を備える。組成物中の塞栓粒子および他の成分に対する造影剤の重量比を当業者は決定することができる。重量比は、所望の超音波イメージ解像度の度合に従って調節することができる。調製物中の造影剤の量が0.005重量%未満である場合、塞栓のプロセス中に粒子を監視するのが困難になることに留意されたい。一方、造影剤の量が8重量%を上回った場合、組成物の流動性は小さくなる。明らかに粘性が上昇し、粒子の物理的および機械的特性が劣化する場合がある。このような組成物は、より高濃度になり、注入中の取扱いが困難になる。

#### 【0055】

1つの好ましい組成物では、塞栓粒子と、微小気泡発生造影剤とがそれぞれ、適切な相互混和溶媒中に懸濁される。

1つの特定の実施形態では、塞栓粒子と微粒子微小気泡発生造影剤とを結合させることができる。ファンデルワールス力、イオン結合、共有結合、水素結合、または化学的架橋を含むがそれらに限定されない従来技術で公知の任意の結合によって結合することができる。

#### 【0056】

塞栓粒子は、無菌生理溶液中に浸漬される。適切な無菌生理溶液は、当業者が決定できる様々な薬剤を含むことができる。本発明で使用するのに適した担体は、粒子薬剤の懸濁性質を最適にし、微小気泡発生剤の機能を保護しなければならない。これには、上述した食塩水、安定(粘性)剤、または界面活性剤が含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0057】

生理溶液に対する塞栓粒子の重量比を当業者は決定することができる。組成物中の塞栓粒子の量が0.01%未満のときには、動脈中に注入する液体が多すぎて、場合によっては塞栓物質が側方血管内にそれるおそれがあるので、血液の塞栓のために提案される組成物の成分の重量比には制限がある。これは、生体器官および組織の望ましくない塞栓をもたらす可能性がある。塞栓粒子が組成物の1

5%よりも多い量であるとき、カテーテルまたは針が詰まり易い。したがって、本発明の組成物の実施形態では、生理溶液に対する塞栓粒子の重量比が約0.01~15重量%である。1つのより好ましい実施形態では、生理溶液に対する塞栓粒子の重量比が約0.01~0.2重量%、または0.2~2重量%である。

【0058】

1つの好ましい実施形態では、生理溶液の濃度は、一様に懸濁した粒子の濃度に近い。典型的には、100mgの粒子が10cc~30ccの液体混合物と混合される。1つの特定の実施形態では、本発明のPVA塞栓粒子を、100mgのPVAと20ccの通常の食塩水とともに投与することができる。デキストランおよび/またはアルブミン(albumen)も、PVAのより良い懸濁を得るために追加することができる。塞栓粒子が進む距離は、塞栓混合物の濃度に依存する。希釈混合物は、投与点からより遠位に進み、濃縮混合物はより近位で閉塞する。

【0059】

別の実施形態では、本発明の塞栓組成物は、重量パーセントで0.01~2%の酸化ポリエチレンを含む。酸化ポリエチレンが存在すると、塞栓粒子の拡散を改善し、注入中のシリンジまたはカテーテルの詰まりを防止することが知られている。米国特許第4,999,188号を参照のこと。

【0060】

本発明の塞栓剤は、上述した複数種の塞栓粒子と共に、個別の複数の組成物として、または1つの組成物として投与することができる。さらに、本発明の組成物の治療価は、リシン(ricin)などの薬剤または毒素と共に、またはメトトレキサートなど化学療法剤と共に使用することによって増やすことができる。1つの好ましい実施形態では、所望の場合に、組成物が、少量の湿潤剤または乳化剤、あるいはpH緩衝剤を含むこともできる。

【0061】

本発明の塞栓剤は、乾燥形態で貯蔵および輸送することができ、この条件では、通常は塞栓剤は無期限に安定であり、投与前に適切な液体担体(例えば、注入用の滅菌水、生理食塩水、または磷酸緩衝液)と混合される。このようにすると

、注入またはその他の方法で投与された塞栓剤の濃度を、適用例の厳密な性質に応じて望み通りに変えることができる。また、懸濁液として貯蔵することもできる。

#### 【0062】

一般に、本発明の組成物に関する成分は、例えば活性剤の量を示すアンプルまたは容器など気密容器内の乾燥凍結粉末または無水圧縮物として、単位投与形態で個別に供給されるか、または一体に混合して供給される。無菌希釈液のアンプルは、投与前に成分を混合することができるよう提供することができる。

#### 【0063】

本発明はまた、本発明の組成物の1つまたは複数の成分で充填された1つまたは複数の容器を備える製薬パックまたはキットを提供する。そのような容器に関連しては、製薬または生物学的製品の製造、使用、または販売を規制する政府機関が命令する形での通達がある場合があり、そのような通達は、ヒト投与のための製造、使用、または販売の代理店による承認を表す。

#### 【0064】

使用する本発明の塞栓組成物の正確な投与量は、閉塞する必要がある血管のサイズ、障害の性質に依存し、標準臨床技術に従って医師の判断および各患者の環境によって決定すべきである。効果的な量は、それぞれ循環系または導管系での血管または導管の適切な部位に閉塞または塞栓を生成するのに十分な量である。効果的な投与量も、動物モデル試験システムから導出される投与量応答曲線から補外することができる。

#### 【0065】

#### 4. 治療のための使用および標的とする治療

筋腫の治療法は当業者によく知られている（例えば、ラビナ（Ravina）ら、1995年、Fertilite、Sexualite 第23巻、45-49ページ；ラビナ（Ravina）ら、1995年、Lancet 第346号、671-672ページ；ラビナ（Ravina）ら、1997年、Bull Acad Natl Med 第181巻、233-243ページ；ブラッドリー（Bradley）ら、1998年、Brit J of Obst an

d Gynaec 第105巻、235 - 240ページ;ワージントン・カーシュ(Worthington-Kirsch)ら、1998年、Radiology 第208号、625 - 629ページ;クーン(Kuhn)ら、1999年、Aust NZ J Obstet Gynaecol 第39巻、120 - 121ページ;アバラ(Abbara)ら、1999年、JVIR 第10巻、409 - 411ページ;バーコウィッツ(Berkowitz)ら、1999年、Journal of Reproductive Medicine 第44巻、373 - 376ページ;グッドウィン(Goodwin)ら、1997年、Journal of Vascular and Interventional Radiology 第8巻、517 - 526ページ;ロバート(Robert)ら、1997年、Radiology 第208巻、625 - 629ページ;フィリップス(Phillips)ら、1997年、J Am Assoc Gynecol Laparosc 第4巻、425 - 433ページ;サーケル(Cirkel)ら、1992年、Clin Ther 第14巻(補遺A)、37 - 50ページ;グリーンウッド(Greenwood)ら、1987年、Radiology 第164号155 - 159ページ;ギルバート(Gilbert)ら、1992年、Am J Obstet Gynecol 第166巻、493 - 497ページ;ヤマシタ(Yamashita)ら、1994年、Br J Radiol 第67巻、530 - 534ページ;ポッペ(Poppe)ら、1987年、Am J Obstet Gynecol 第156巻、179 - 180ページ;スタンカト・パシク(Stancato-Pasik)ら、1996年、Radiology 第201巻(P)、179ページ;マカイバー(McIvor)ら、1996年、Br J Radiol 第69巻、624 - 629ページを参照されたい)。

#### 【0066】

本発明の方法の好ましい実施形態は筋腫の治療である。筋腫は、子宮壁の中で(「壁内」型)、子宮の外部で(「漿膜下」型)、子宮腔の内部で(「粘膜下」型)、子宮を支持している広間膜の層間で(「間膜間」型)、他の器官に取り付いて(「寄生」型)、またはキノコ状の茎上で(「有茎」型)成長することがで

きる。これらの筋腫の大きさは数ミリメートルから40センチメートルである。したがって本発明の方法を、漿膜下型筋腫、壁内型筋腫、粘膜下型筋腫、有茎型筋腫、間膜間型筋腫または寄生型筋腫の治療に使用することができる。本発明の方法を使用して、1～5mm、5～15mm、15～30mm、30mm～100mmおよび10～40センチメートルの筋腫を含む、さまざまな大きさの筋腫を治療することができる。

#### 【0067】

有効であることが示されている筋腫の他の治療法はホルモン療法である。したがって本発明の方法は、ホルモン療法で使用される作用物質と組み合わせて塞栓形成組成物を使用することを包含する。これらには、自然のホルモンバランスを調整し、出血症状を軽減することができる経口避妊薬、筋腫に対する月経周期の影響を低減するプロゲステロン、正常な閉経時に起こる筋腫の収縮を起こすことによって「偽」閉経を生み出すルプロン(Lupron)などが含まれる。

#### 【0068】

筋腫の治療では、子宮動脈分布網全体の塞栓形成が好ましい。これは、筋腫だけに供給している個々の血管にカテーテルを選択的に挿入することは非実際的であるためであり、主な理由は、分枝が多すぎて、カテーテル挿入および塞栓形成を効率的かつタイムリーな方法で実行することができないためである。さらに、ある1本の血管が正常な子宮筋層ではなしに筋腫に供給していると言い当てることは困難である。多くの女性では、子宮の筋腫は広汎性であり、子宮の動脈分布全体の塞栓形成は、子宮のあらゆる筋腫に対する包括的な治療となる。

#### 【0069】

本発明の方法によって他のさまざまな障害を治療することができる。このような障害には、胃腸出血、腎出血、骨盤骨折、骨盤内うっ血症候群、泌尿系出血、静脈瘤性出血および大脳内動静脈瘻が含まれるが、これらに限定されるわけではない。閉塞を必要とする状況の他の例には、伏在バイパス移植手技における伏在静脈側枝の閉塞、神経血管閉塞、化学的塞栓形成、大動脈瘤矯正手技および慢性静脈不全症の治療が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

#### 【0070】

動脈瘤への接近が難しく、または手術の危険度が高いときには、このような動脈瘤を治療する外科手術に代わる方法として本発明の方法を使用することができる。好ましい実施形態では、本発明の方法を使用してクモ膜下出血を治療することができる。

#### 【0071】

肺動脈偽動脈瘤は、隣接する結核性空洞（ラスマッセン動脈瘤）による動脈の侵食、閉塞性または穿通性の胸部外傷、新生物、流動方向が規定された肺動脈（スワン - ガンツ）カテーテルの不適切な配置、および敗血性塞栓などの結果として起こる。肺動脈動脈瘤の原因にはベーチェット病およびマルファン症候群が含まれる。したがって本発明の方法を、肺動脈偽動脈瘤の治療に使用することができる。

#### 【0072】

動静脈奇形（A V M）は、高圧動脈から低圧静脈に血液が迂回し、その結果、血液が迂回した脳の領域が低酸素および栄養不足状態になる脳内血管の異常集合である。したがって1つの実施形態では、本発明の方法を使用してA V Mを治療することができる。1つの実施形態では、本発明の方法を使用して脳動静脈奇形を治療することができる。より好ましくは、本発明の塞栓形成方法を使用して病巣を通る閉塞を達成する。

#### 【0073】

生命を脅かしかねない鼻からの重い出血（鼻出血）で苦しんでいる患者がいる。したがって本発明の方法の1つの実施形態は鼻出血の治療である。

本発明の方法の好ましい1つの実施形態は、海綿静脈洞硬膜動静脈瘻の治療である。1つの実施形態では本発明の方法が、経動脈外頸動脈塞栓形成を含む。他の実施形態では、本発明の方法が経静脈塞栓形成を含む。

#### 【0074】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、動脈門脈瘻の治療である。

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、上部胃腸（U G I）大量出血の治療である。

本発明の方法の他の好ましい実施形態は子宮出血の治療である。

本発明の方法の1つの実施形態は精索静脈瘤の治療である。本発明の方法は、侵襲性が極めて小さく、術後回復が非常に早く、痛みも極めて少ない。この手技の有効性は、超音波、静脈造影、シンチグラフィ、赤外温度測定によって、場合によっては精子の数、精子の運動性および精子の形態によって、測定することができる。

【0075】

5．癌および充実性腫瘍の治療

本発明の組成物を使用した塞栓形成を使用して、体内のさまざまなタイプの充実性腫瘍を治療することができる。充実性腫瘍のリストを表1に示す。

【0076】

【表1】

表 1  
充実性腫瘍

肉腫および癌

線維肉腫  
粘液肉腫  
脂肪肉腫  
軟骨肉腫  
骨原性肉腫  
脊索腫  
血管肉腫  
内皮肉腫  
リンパ管肉腫  
リンパ管内皮肉腫  
滑膜腫  
中皮腫  
ユーイング腫  
平滑筋肉腫  
横紋筋肉腫  
結腸癌  
膀胱癌  
乳癌  
卵巣癌  
前立腺癌  
扁平上皮癌  
基底細胞癌  
腺癌  
汗腺癌  
皮脂腺癌  
乳頭状癌  
乳頭状腺癌  
嚢胞腺癌  
髓様癌  
気管支原性癌  
腎細胞癌

肝癌  
胆管癌  
絨毛癌  
精上皮腫  
胎生期癌  
ウィルムス腫  
子宮頸癌  
子宮癌  
精巣腫瘍  
肺癌  
小細胞肺癌  
膀胱癌  
上皮癌  
神経膠腫、神経膠芽腫  
星状細胞腫  
髄芽細胞腫  
頭蓋咽頭腫  
上衣細胞腫  
松果体腫  
血管芽細胞腫  
聴神経腫  
乏突起神経膠腫  
メナジオーマ  
神経芽細胞腫  
網膜芽細胞腫

したがって本発明の方法の1つの実施形態は、肉腫、癌、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、甲状腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫、子宮頸癌、子宮癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、神経膠芽腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣細胞腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、メナジオーマ、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫を含む、さまざまなタイプの充実性腫瘍の治療を含む。ただしこ

れらに限定されるわけではない。

【0077】

本発明の方法の最も好ましい実施形態は、充実性腫瘍、肝癌、動静脈奇形、精索静脈瘤、骨盤内うっ血症候群および尿膨張などのさまざまな膨張関連症状の治療である。

【0078】

腎臓癌または腎腺癌としても知られている腎細胞癌は、腎臓の細管に癌細胞が見られる病気である。したがって本発明の方法の好ましい実施形態は、塞栓形成による腎細胞癌の治療である。

【0079】

有効であることが示されている腎細胞癌の他の治療法には、外科手術、化学療法、放射線治療、ホルモン療法および生物学的治療法（生物学的応答調節剤療法または免疫療法）などが含まれる。したがって本発明の方法は、外科手術、化学療法、放射線治療、ホルモン療法または生物学的治療法などの他の治療方法と組み合わせて本発明の塞栓形成組成物を使用することを含む。

【0080】

大手術の前に塞栓を形成することにより、手術中の出血の量を減らすことができることが示されている。具体的には、血管性の高い腫瘍における術前塞栓形成は手術中の失血を減らすことができる。したがって本発明の方法の1つの実施形態は、手術前の塞栓形成を含む。最も好ましい実施形態では、手術の24時間以内にゲルフォームの塞栓形成を実施する。

【0081】

本発明の他の実施形態では、本発明の方法で治療中の充実性腫瘍または癌の患者を、任意選択で、外科手術、放射線治療、化学療法などの他の癌治療法で治療することができる。具体的には、癌の治療または予防に使用される本発明の方法を、メトトレキサート、タキソール、メルカプトプリン、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、シタラビン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、ダカルバジン、プロカルビジン、エトポシド、カムパテシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、イダルビシ

ン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、アスパラギナーゼ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセルおよびドセタキセルを含む、1種または数種の化学療法剤とともに投与することができる。ただし化学療法剤はこれらに限定されるわけではない。好ましい実施形態では、本発明の塞栓剤が、化学療法剤または他のタイプの毒素（例えばリシン毒素または放射性核種、あるいは癌細胞を殺しまたは細胞増殖を抑えることができる他の任意の作用物質）に結合される。

#### 【0082】

肝細胞癌（HCC）の患者の治療、は病気の臨床段階に大きく影響される。1つの小さな腫瘍を有する患者では、肝切除および肝移植が最も高い治癒の可能性を提供するが、動脈の塞栓形成は、大きな腫瘍および貧弱な肝機能を有する患者の推奨できる唯一の待期療法である。したがって、本発明の方法の好ましい実施形態は肝細胞癌の治療である。

#### 【0083】

好ましい実施形態では本発明の方法を使用して肝癌を治療する。本発明の塞栓粒子を、ミクロスフェアに結合され、あるいは担体としてのマイクロカプセル（例えばリポソーム）またはヨード化油中に含まれた化学療法剤に結合させる。

#### 【0084】

本発明の方法の他の実施形態は、広汎性中毒性甲状腺腫の治療である。本発明の方法は甲状腺動脈の塞栓形成を含む。好ましい実施形態では、本発明の塞栓粒子がポリウレタンから作られる。治療後に甲状腺が小さくなったときに治療の効能が現れたときである。

#### 【0085】

### 6. 治療の効能の評価

本発明の特定の治療があるタイプの癌の治療に有効かどうかは、当該技術分野で周知の任意の方法、例えばこの項で説明する方法によって判定することができる。ただし方法はこの他にもある。

#### 【0086】

血管塞栓形成用の提案の組成物の安全性および効率は、動物に対する系統的な

医学的および生物学的検定、急性および全身性毒性の毒物学的分析、組織学的研究および機能検査、ならびに塞栓形成のさまざまな指示を有する患者の臨床評価のなかで調べることができる。

#### 【0087】

本発明の方法の効能は、適当な動物モデルおよびヒトの臨床試験において、当該技術分野で周知の任意の方法によって調べることができる。例えば、本発明の方法によって治療しようとしている病気の指標となるものが見られるかどうかを、動物またはヒト被験者で評価する。次いで、塞栓形成前、形成中または形成後に適当な時間間隔で動物モデルまたはヒト被験者の腫瘍の大きさを測定することによって、腫瘍を治療する本発明の方法の効能を評価することができる。腫瘍の大きさの変化または不変化を識別し、被験者に対する治療の効果と相関させることができる。腫瘍の大きさは、当該技術分野で周知の任意の方法（例えば超音波または血管造影）によって決定することができる。他の例では、潰瘍などの内出血に対する本発明の方法の効能を、塞栓形成前、形成中または形成後に適当な時間間隔で動物モデルまたはヒト被験者の便中の血液の量を測定する方法など、当該技術分野で周知の任意の方法によって評価することができる。便中の血液の量の変化または不変化を識別し、被験者に対する治療の効果と相関させることができる。他のタイプの内出血も、当該技術分野で周知の任意の方法（例えば血管造影）によって判定することができる。他の例では、動脈瘤に対する本発明の方法の効能を、塞栓形成前、形成中または形成後の動脈瘤に関係した症状の低減など、当該技術分野で周知の任意の方法によって評価することができる。激しい頭痛、悪心、嘔吐、複視または意識消失の変化または消失を、被験者に対する治療の効果と相関させることができる。他の改善も、当該技術分野では周知の任意の方法によって判定することができる。

#### 【0088】

筋腫の塞栓形成では、塞栓形成の前後に、患者が、経腹および経膣骨盤超音波検査を受ける。これによって子宮および優性筋腫の縦方向、前後方向および横方向の測定値を得る。およそその子宮の容積および優性筋腫の容積は、以前に記述された扁長楕円体の式を使用して計算することができる（オニシニ（Onishi

ni)ら、1984年、Radiology 第153巻、113-116ページ)。それぞれの患者の減容パーセントを計算し、塞栓形成前と塞栓形成後の子宮容積の統計的比較を実施することができる(ペアードt検定)。同様に、異常出血、骨盤の痛み、腹または骨盤の充満、便秘または頻尿の原因となる結腸および膀胱内の圧力、および脚の腫脹などを含む、他の症状を監視する。ただしこれらに限定されるわけではない。同様に、被験者の血清中の特定の癌または腫瘍抗原(または特定の癌または腫瘍に関連した他の抗原)の濃度を検定することによって、塞栓形成の前後の癌または腫瘍の進行を監視する。さらに、コンピュータ連動断層撮影(CT)スキャン、ソノグラムなどの他の画像化技術を使用して、塞栓形成の前後で癌または腫瘍の進行を監視することができる。生検も実施することができる。このような試験をヒトで実施する前に、本発明の方法の効能の検査を特定の癌または腫瘍の動物モデルで実施することができる。

#### 【0089】

##### 7. 有効量

本明細書に記載の組成物および塞栓剤を、ある病気を治療するために治療上有効な量、患者に投与することができる。治療上有効な量とは、治療を受けた被験者に結果として十分な改善が見られる本発明の組成物の量を言う。

#### 【0090】

本発明の組成物の毒性および治療効能は、実験動物での薬学的標準手法、例えばLD<sub>50</sub>(集団の50%が死に至る用量)およびED<sub>50</sub>(集団の50%に治療上の効果が現れる用量)の決定によって判定することができる。毒性効果と治療効果の用量比が治療指数であり、これは比LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>で表すことができる。大きな治療指数を示す組成物が好ましい。有毒な副作用を示す組成物を使用することもできるが、正常細胞に対する潜在的な損傷を最小化し、それによって副作用を低減するために、このような組成物を脈管または管に向ける送達システムを設計するよう注意を払わなければならない。

#### 【0091】

動物実験から得られたデータを使用して、ヒトで使用する用量の範囲を公式化することができる。このような組成物の用量は、ED<sub>50</sub>を含む濃度範囲内にあ

り、毒性をほとんどまたは全く示さないことが好ましい。用量は、使用する剤形に応じてこの範囲内で変更し得る。このような情報を使用して、ヒトでの有効量をより正確に決定することができる。

#### 【0092】

投与すべき最適な用量は当業者によって容易に決定され、この量は、治療されている状態、使用される特定のタイプの塞栓剤、および投与形態に基づいて変更される。他の要因にはヒトまたは動物の体重および容態などが含まれる。本発明は、ヒトに対しても動物に対しても使用できることを理解されたい。

#### 【0093】

### 8. 投与方法

本発明の塞栓粒子、塞栓剤または塞栓組成物の導入にはさまざまな塞栓形成術を使用することができる。これらの技術には、流量制御を用いて合理的に安全な距離での塞栓の注入を可能にする、較正リークを有するバルーンの使用（カーバー（Kerber）1976年 Radiology 第120巻、547-550ページ）、ガイドワイヤに沿ってPVAなどの粒子を注入するのに使用することができるTrackerなどのマイクロカテーテルの使用、操縦可能なカテーテルの使用、および流量制御を用いまたは用いずに急速注入するMagicなどの純粋に流れ誘導式のマイクロカテーテルの使用が含まれる。ただしこれらに限定されるわけではない。

#### 【0094】

したがって本発明の方法は、本発明の塞栓剤を投与して塞栓形成を達成する、さまざまな方法を包含する。当業者なら、治療のタイプおよび患者の容態に応じて、塞栓剤を投与する最も望ましい方法を決定することができる。塞栓剤の導入には多くの方法を使用することができ、これには、静脈内投与、経皮投与または他の標準投与経路が含まれる。ただしこれらに限定されるわけではない。本発明の方法の好ましい実施形態は、塞栓剤を（注射器を通して）経皮的に、またはカテーテル（セルディンガー法）を通して送達する方法である。侵入の深さは、作用物質の粘度、塞栓を形成している血管の流速、および送達カテーテルを配置する血管の回数によって決まる。

## 【0095】

本発明の塞栓形成方法はさらに、リンパ系、消化器系、泌尿系、生殖器系、胆管系およびその他の系、ならびに腹膜間、頭蓋内、胸腔内およびその他の体腔および隙などの液体で満たされた体のさまざまな領域で 사용할 ことができる。

## 【0096】

本発明の組成物を使用した塞栓形成は、体内のさまざまな血管で達成することができる。全身の主な動脈を列挙した表ⅠⅠを参照されたい。したがって本発明の方法の1つの実施形態は、腋窩、上腕、腕頭、腹腔、総頸動脈、総腸骨、冠状、大腿深、指、足背、外頸動脈、外腸骨、大腿、胃、肝、下腸間膜、内頸動脈、内腸骨、左胃、正中仙骨、卵巣、手掌弓、腓骨、膝窩、後脛骨、肺、橈骨、腎、脾、鎖骨下、上腸間膜、精巣、および尺骨を含む、さまざまな血管の塞栓形成を含む。ただしこれらに限定されるわけではない。

## 【0097】

## 【表2】

表 I I  
全身の主な動脈

| 動脈     | 供給される体の領域           |
|--------|---------------------|
| 腋窩動脈   | 肩および腋窩              |
| 上腕動脈   | 上腕                  |
| 腕頭動脈   | 頭、頸および腕             |
| 腹腔動脈   | 左胃、脾および肝動脈に分かれる     |
| 総頸動脈   | 頸                   |
| 総腸骨動脈  | 外腸骨および内腸骨動脈に分かれる    |
| 冠状動脈   | 心臓                  |
| 大腿深動脈  | 大腿                  |
| 指動脈    | 指                   |
| 足背動脈   | 足                   |
| 外頸動脈   | 頸および外頭領域            |
| 外腸骨動脈  | 大腿動脈                |
| 大腿動脈   | 大腿                  |
| 胃動脈    | 胃                   |
| 肝動脈    | 肝臓、胆嚢、膵臓および十二指腸     |
| 下腸間膜動脈 | 下行結腸、直腸および骨盤壁       |
| 内頸動脈   | 頸および内頭領域            |
| 内腸骨動脈  | 直腸、膀胱、外性器、殿筋、子宮および膣 |
| 左胃動脈   | 食道および胃              |
| 正中仙骨動脈 | 仙骨                  |
| 卵巢動脈   | 卵巢                  |
| 手掌弓動脈  | 手                   |
| 腓骨動脈   | ふくらはぎ               |
| 膝窩動脈   | 膝                   |
| 後脛骨動脈  | ふくらはぎ               |
| 肺動脈    | 肺                   |
| 橈骨動脈   | 前腕                  |
| 腎動脈    | 腎臓                  |
| 脾動脈    | 胃、膵臓および脾臓           |
| 鎖骨下動脈  | 肩                   |
| 上腸間膜動脈 | 膵臓、小腸、上行結腸および横行結腸   |
| 精巣動脈   | 精巣                  |
| 尺骨動脈   | 前腕                  |

## 9. 診断方法

本発明では、治療目的と診断目的を1つのプロセスで達成することができる。

本発明は、関心の脈管または管に塞栓形成し塞栓剤を可視化して、塞栓形成プロセスを追跡し、同時にプロセスの効能を決定するという利点を有する。

## 【0098】

本発明の組成物は、塞栓形成術の可視化を可能にし、外科医が塞栓形成術を実施しながら塞栓形成術を監視することを可能にする。

本発明の方法の特定の実施形態によれば本発明の組成物を、前項8で説明したように一般に注入、カテーテル挿入などによって血管に導入する。次いで、超音波によって塞栓剤を検出する。超音波では、ガスまたは微小気泡の位置および速度を測定することによって、塞栓剤の位置および血流速度を決定することができる。塞栓形成の成功は、所望の部位に到達した後に、超音波によって検出された微小気泡が動かないことによって指示される。当業者は一般に、本発明で使用する塞栓粒子、塞栓剤または塞栓組成物のタイプに応じて、使用する可視化方法および機械のタイプを決定するであろう。超音波による微小気泡可視化を概観するには、オフル(Ophir)ら、1980年、Ultrasonic Imaging 第2巻、67-77ページ；パーカー(Parker)ら、1987年、Ultrasound in Med. & Biol. 第13巻(9)、555-566ページ；グラミアク(Gramiak)ら、1968年、Invest. Radiol. 第3巻、256ページ；グラミアク(Gramiak)ら、1969年、Radiology 第92巻、939ページ；ジスキン(Ziskin)ら、1972年、Invest. Radiol. 第6巻、500-505ページ；マリシュ(Marich)ら、1975年、J. Clin. Ultrasound 第3巻、5-16ページ；ゴールドバーグ(Goldberg)、1976年、Radiol. 第118巻、401-404ページ；キャロルら(Carroll)ら、1979年、Invest. Radiol. 第5巻、374ページ；シュン(Shung)ら、1976年、IEEE trans. Biomed. Engin. BME 第23巻、465ページ；シーゲルマン(Siegelmann)ら、1973年、J. Acoust. Soc. Amer. 第53巻、1351-1355ページ；カーステンセン(Carstensen)ら、1953年、J. Acoust. Soc. Amer. 第25巻、286-289ページを参照されたい。

## 【0099】

本発明の方法の好ましい1つの実施形態では、高い感度および70%を超える特異性を与える現状技術の診断用超音波機器を利用して、本発明の塞栓剤を検出する。当業者は、本発明の塞栓剤を検出する他の方法を使用することができる。体液を通して伝送される電磁および音波（弾性波）放射の伝送特性を検出するのに使用することができる方法には、医療用超音波画像化（透過および反響）、X線画像化（例えばCTスキャン）、核磁気共鳴（NMR）画像化、磁気共鳴画像化（MRI）およびマイクロ波画像化などが含まれる。

#### 【0100】

##### （実施例）

##### 1. 微小気泡発生組成物

以下の実施例では、米国特許第5,827,502号に記載の方法を使用して、微小気泡発生組成物を調製するための例示的なプロトコルを説明する。しかし、これらの実施例の技術を利用して他の微小気泡発生組成物を調製することができることが当業者には理解されるだろう。

#### 【0101】

D-(+)-ガラクトース(10g)を50の蒸留水(14g)に溶解する。次いでこの溶液を無菌フィルタにかけ、氷冷する。表IIIに記載した所定量の界面活性剤（ガラクトースに対する%w/w）をそれぞれ、表IIIに示した量の96%エタノール（または実施例5,6では水）に溶解し、50~78に加熱し、得られた溶液を無菌フィルタにかけ、次いでこれを、攪拌しながら上記水性冷ガラクトース溶液に無菌的に加える。得られた混合物を、減圧(10トル)下で40で蒸発乾固させ、得られた固体生成物をデシケーターの中で一晩乾燥させ、次いで、50ml粉砕コップおよび3×20mmボールを有するステンレス鋼製ボールミル(Retsch遠心ボールミル、S1)中で無菌条件の下、10分間粉砕する。粉砕生成物は、デシケーターの中で24時間乾燥させる。

#### 【0102】

##### 【表3】

米国特許第5,827,502号から改変

表 I I I

| 実施<br>例番<br>号 | 界面活性剤                   | 界面活性剤の<br>量 (%w/w) | エタノール<br>(または水) の<br>量 (g) |
|---------------|-------------------------|--------------------|----------------------------|
| 1             | レシチン                    | 1.0                | 1.2                        |
| 2             | 〃                       | 0.2                | 1.2                        |
| 3             | ラウリル硫酸ナトリウム             | 1.0                | 1.0 (水)                    |
| 4             | 〃                       | 0.1                | 1.0 (水)                    |
| 5             | Span 80                 | 1.0                | 1.2                        |
| 6             | 〃                       | 0.1                | 1.2                        |
| 7             | Span 85                 | 1.0                | 1.2                        |
| 8             | 〃                       | 0.1                | 1.2                        |
| 9             | Pluronic F68            | 1.0                | 1.2                        |
| 10            | 〃                       | 0.1                | 1.2                        |
| 11            | ドクサン酸ナトリウム              | 1.0                | 1.2                        |
| 12            | 〃                       | 0.1                | 1.2                        |
| 13            | DOPE                    | 1.0                | 1.2                        |
| 14            | 〃                       | 0.1                | 1.2                        |
| 15            | モノラウリン酸 $\alpha$ -グリセリル | 0.2                | 3.2                        |
|               | トリパルミチン酸グリセリル           | 0.2                |                            |
|               | コレステロール                 | 0.2                |                            |
|               | 酢酸コレステロール               | 0.2                |                            |
| 16            | モノラウリン酸 $\alpha$ -グリセリル | 0.02               | 1.2                        |
|               | トリパルミチン酸グリセリル           | 0.02               |                            |
|               | コレステロール                 | 0.02               |                            |
|               | 酢酸コレステロール               | 0.02               |                            |
|               | 安息香酸コレステロール             | 0.02               |                            |
| 17            | ヘキサデカンジオン酸              | 0.0                | 1.2                        |
| 18            | リノレン酸                   | 1.0                | 1.2                        |

## 実施例 19 ~ 22

実施例 1 ~ 18 の全体手順を繰り返す。ただし、D - ( + ) - ガラクトースの代わりに表 I V に記載した炭水化物を使用し、炭水化物および水の量は表に示したものを使用する。使用した界面活性剤は 96 % エタノールに溶解したパルミチン酸 (炭水化物に対して 0.2 % w / w) である。

【0103】

【表 4】

米国特許第5, 827, 502号から改変

表 I V

| 実施例<br>番号 | 微小気泡発生炭水化物                 | 炭水化物の量<br>(g) | 水の量<br>(g) |
|-----------|----------------------------|---------------|------------|
| 19        | キシロース (BDH社)               | 10.0          | 14.2       |
| 20        | マルトデキストリン                  | 10.0          | 14.2       |
| 21        | グリコーゲン (メルク社)              | 5.0           | 17.2       |
| 22        | $\alpha$ -シクロデキストリン (シグマ社) | 0.1           | 17.2       |

## 2. 患者の準備

以下の実施例では、患者が、子宮筋腫に対する塞栓形成を受ける。塞栓形成術の準備において任意の薬物を患者に投与することができることを当業者は認めよう。ワージントン・カーシュら (Worthington-Kirsch et al.)、1998年、Radiology 第208号、625-629ページに記載されているように、塞栓形成の前に患者は、一回量の予防的抗生物質 (セファゾリンナトリウムまたはリン酸克林ダマイシン投与) で処置され、骨盤超音波検査 (モデル128。アクソン社 (Acuson) [米国カリフォルニア州マウンテンビュー (Mountain View)]) を受ける。

### 【0104】

#### 2.1. 塞栓形成術

グッドウィン (Goodwin) ら、1997年、Journal of Vascular and Interventional Radiology 第8巻 (4)、517-526ページに記載の子宮筋腫に対する以下の塞栓形成法を使用する。大腿動脈到達法によって、塞栓形成を、デジタル血管造影ユニット (Advantx、ジーイーメディカルシステムズ社 (GE Medical Systems) [米国ウィスコンシン州ミルウォーキー (Milwaukee)]) 上で実施する。A5-F、Levin-1カテーテル (クック社 (Cook) [米国インディアナ州ブルーミントン (Bloomington)]) または4-F、C1 Glidacath (Medi-tech、ボストンサイエンティフィック社 (Boston Scientific) [米国マサチュ

ーセッツ州ウォータータウン (Watertown) ] ) を使用して、反対側内腸骨動脈の前部分にカテーテルを挿入する。大きな子宮動脈を有する患者では、同じカテーテルを使用して子宮動脈をサブ選択し、塞栓形成する。Tracker 18 マイクロカテーテル / Seeker ワイヤの組合せ (ターゲット社 (Target) [ 米国カリフォルニア州フリーモント (Fremont) ] ) を同軸で使用して、子宮動脈にカテーテルを挿入し、塞栓形成する。サブセレクトティブ・カテーテル挿入は、ディジタル・ロード・マッピングの使用によって容易になる。

#### 【0105】

通常は、ウォルトマン (Waltman) ら、1973年、Radiology 第109号、732 - 734 ページに記載のとおり、ウォルトマン・ループ技術を使用して同側の子宮動脈に入り、サブセレクトティブ・カテーテル挿入および塞栓形成を実施する。その後、塞栓形成組成物を患者に導入したときに、超音波様式を使用して塞栓形成を追跡する。あるいは、経皮経路および超音波を使用してカテーテルを配置し、塞栓形成組成物を患者に導入したときに塞栓形成術を追跡する。塞栓形成にはポリビニル (PVA) 粒子 (355 ~ 500 mm または 500 ~ 700 mm) を利用する。両側塞栓形成には平均 500 mg を使用する。手技全体には平均 75 分かかる。

#### 【0106】

##### 2.2. 鎮静および無痛法

ワージントン・カーシュ (Worthington-Kirsch) ら、1998年、Radiology 第208号、625 - 629 ページの記載のとおり、ミダゾラムおよびフェンタニールを用いた全身麻酔または有意識鎮静を使用する。手技周囲の無痛のため塞栓形成の直前に、リドカイン 100 mg をそれぞれの子宮動脈に直接に注入する。ケトロラクトロメタミン 60 mg を患者に静脈内または筋内投与し、手技後 6 時間監視する。経口 (コデイン、オキシコドン) および静脈内 (モルヒネ、ヒドロモルヒネ) 鎮痛薬を必要に応じて与える。

#### 【0107】

##### 2.3. 追跡超音波検査

グッドウィン (Goodwin) ら、1997年、Journal of Vascular and Interventional Radiology 第8巻(4)、517-526ページの記載のとおり、塞栓形成の約3か月後に超音波検査を実施する。子宮の縦、横および前後方向軸の測定に基づいて、子宮の容積低減のパーセントを計算する。

#### 【0108】

##### 2.4. インビトロエコー源性

以下の実施例では、インビトロでのエコー源性を決定するための例示的なプロトコルを説明する。この実施例では、生成物が超音波による検出に有用であると予想することができるように、あるレベルでの音波効果を測定する。しかし、この実施例の技術を利用して、本発明の適当な塞栓粒子、塞栓剤または塞栓組成物の望ましいエコー源性を決定することができることを当業者は認めよう。

#### 【0109】

インビトロエコー源性は、米国特許第5,827,502号および米国特許第5,795,562号に記載の方法によって決定する。

本発明の塞栓粒子を、実験用振とう機上で12~16時間振とうすることによって水性溶媒中に再分散させる。あるいは、水性担体液体中のさまざまな濃度の懸濁液中での超音波の伝播を測定することによって、本発明の塞栓剤または塞栓組成物を得る。3.55MHzの広帯域トランスデューサを使用して試料中の音の伝播をパルス反射法で測定することによって、測定セル中の溶液の注入および生成物の音波効果を調べる。測定セルの温度は37℃に保ち、一定の速度で攪拌することによって液体の循環を維持する。結果は、担体基準試料の測定値に対して正規化する。測定は、出発懸濁液を担体液体で連続的に希釈する希釈系列に沿って実施する。測定は、信号が約3~5dB/cmに低下するまで実施する。この音波レベルで、生成物は、超音波による検出に有用であると予想することができる。同じ大きさおよび同じ希釈度の中実粒子(ガス含有粒子ではない)は、0.1dB/cm未満の音波減衰を与えるはずである。

#### 【0110】

##### 2.5. インビボ特性付け

以下の実施例では、本発明の塞栓粒子、塞栓剤または塞栓組成物のインビボ特性付けのための例示的なプロトコルを説明する。この実施例では、本発明の生成物を特徴付けるためのツールとしてウサギを利用する。しかしこの実施例の技術を、他の動物での本発明の生成物の特性付けに利用できることが当業者には理解されよう。

#### 【0111】

一般に、塞栓粒子のインビボ特徴付けを米国特許第5,795,562号の記載のとおり実施する。本発明の塞栓粒子の乾燥粉末を、実験用振とう機上で12～16時間振とうすることによって0.9% (w t / w t) 無菌NaCl溶液(aq)中に再分散させる。この分散液をチンチラウサギに注入し、ドップラー技術を使用し、超音波プローブを頸動脈および下大静脈上に直接に配置して測定する。この粒子分散液は耳の静脈に注入する。信号の高さおよび持続期間を記録する。得られた信号の高さは、分散液のインビボ超音波対比効果を指示する。信号の持続期間が長いことはインビボ安定性が良好であることを指示する。

#### 【0112】

本発明の範囲は、本明細書に記載した特定の実施形態によって限定されない。実際、当業者には、本明細書に記載した以外の本発明のさまざまな変更が以上の説明および添付図面から明白となろう。このような変更は、請求項の範囲に含まれるものである。

#### 【0113】

本明細書にはさまざまな参考文献を引用したが、それらの開示はその全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1A】

1つの塞栓粒子の構造を示す概略図である。各粒子が表面に空隙を備えている。この表面の空隙が、ガスまたはガスの微小気泡を含む。

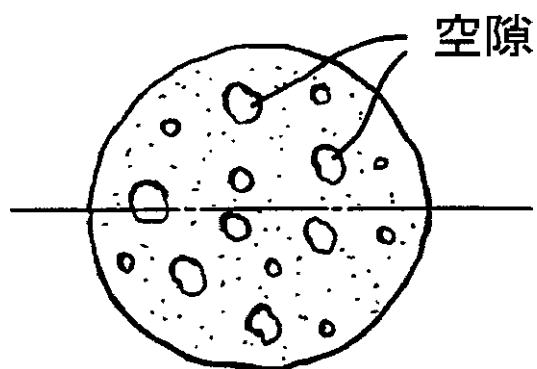
##### 【図1B】

塞栓粒子の内部を示す断面図の概略図である。

##### 【図2】

微小気泡が複数の塞栓粒子によって閉じ込められた塞栓剤の構造を示す概略図である。

【図1A】



【図1B】

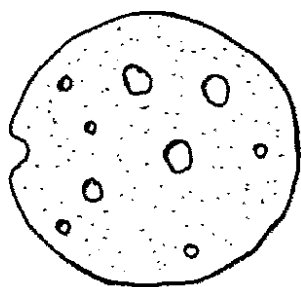
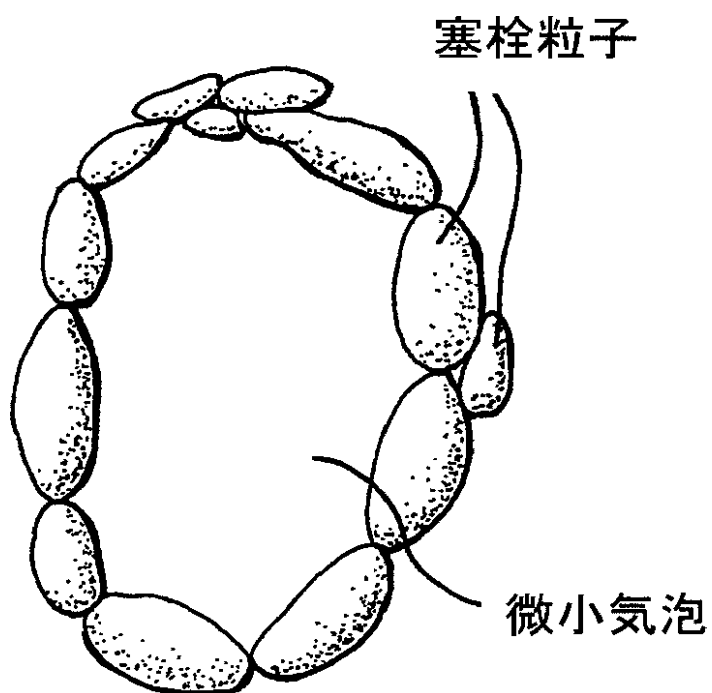


FIG. 1B

【図2】



## 【國際調查報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  | International application No.<br>PCT/US01/06981                            |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(7) : A61B8/00<br>US CL : 600/458<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                            |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>U.S. : 600/458 ; 424/9.50 , 9.51, 9.52<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>NONE<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EAST<br>search terms: emboliz\$ or embolus; microparticle\$; liposom\$, microbubble\$, ultraso\$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                            |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 5,559,266 A (KLAVENESS et al) 24 September 1996, see col. 1 lines 8 - 10; col. 14 lines 47 - 53</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>A, P</td> <td>US 6099864 A (MORRISON et al) 08 August 2000, see col. 9 lines 3 - 42.</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                            | Category*                                | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                  | Relevant to claim No.                                                                                    | A                                                                                                                                                                            | US 5,559,266 A (KLAVENESS et al) 24 September 1996, see col. 1 lines 8 - 10; col. 14 lines 47 - 53 | 1                                                                                                                                                                                                                                                | A, P                                                                                                                                                                    | US 6099864 A (MORRISON et al) 08 August 2000, see col. 9 lines 3 - 42. | 1                                                                            |  |                                                                                                        |  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                               | Relevant to claim No.                                                      |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 5,559,266 A (KLAVENESS et al) 24 September 1996, see col. 1 lines 8 - 10; col. 14 lines 47 - 53                                                                                                                                               | 1                                                                          |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| A, P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | US 6099864 A (MORRISON et al) 08 August 2000, see col. 9 lines 3 - 42.                                                                                                                                                                           | 1                                                                          |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                            |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| <table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>*E* earlier document published on or after the international filing date</td> <td>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>*Z* document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table> |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                            | * Special categories of cited documents: | *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention | *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone | *E* earlier document published on or after the international filing date                           | *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art | *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | *Z* document member of the same patent family                          | *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means |  | *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |  |
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |                                                                            |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |                                                                            |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| *E* earlier document published on or after the international filing date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |                                                                            |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | *Z* document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |                                                                            |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                            |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                            |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>04 MAY 2001                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                  | Date of mailing of the international search report<br>21 JUN 2001          |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Commissioner of Patents and Trademarks<br>Box PCT<br>Washington, D.C. 20231<br>Facsimile No. (703) 305-3230                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                  | Authorized officer<br>FRANCIS J. JAWORSKI<br>Telephone No. (703) -308-0858 |                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                              |  |                                                                                                        |  |

---

 フロントページの続き

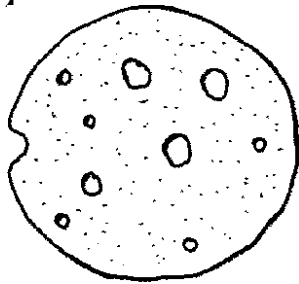
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, 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, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

Fターム(参考) 4C060 DD48 MM24 MM25

4C301 CC02 DD02 EE06 EE09 LL20

4C601 DE01 EE03 EE06 KK12 LL40

【要約の続き】



|               |                                                                                                                                                |         |            |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)       | <无法获取翻译>                                                                                                                                       |         |            |
| 公开(公告)号       | <a href="#">JP2003525682A5</a>                                                                                                                 | 公开(公告)日 | 2008-04-17 |
| 申请号           | JP2001564672                                                                                                                                   | 申请日     | 2001-03-05 |
| 申请(专利权)人(译)   | Shimeddo生命系统公司                                                                                                                                 |         |            |
| 当前申请(专利权)人(译) | Shimeddo生命系统公司                                                                                                                                 |         |            |
| [标]发明人        | マンジンスティーブン                                                                                                                                     |         |            |
| 发明人           | マンジン、スティーブン                                                                                                                                    |         |            |
| IPC分类号        | A61B17/12 A61B8/06                                                                                                                             |         |            |
| CPC分类号        | A61B8/481 A61K47/48869 A61K49/223 A61K47/6925                                                                                                  |         |            |
| FI分类号         | A61B17/12 A61B8/06                                                                                                                             |         |            |
| F-TERM分类号     | 4C060/DD48 4C060/MM24 4C060/MM25 4C301/CC02 4C301/DD02 4C301/EE06 4C301/EE09 4C301/LL20 4C601/DE01 4C601/EE03 4C601/EE06 4C601/KK12 4C601/LL40 |         |            |
| 优先权           | 09/519263 2000-03-06 US                                                                                                                        |         |            |
| 其他公开文献        | JP2003525682A                                                                                                                                  |         |            |

#### 摘要(译)

本发明提供了栓塞颗粒，栓塞剂和栓塞组合物，其适合于在超声下可见栓塞组合物的情况下实现血管或导管的栓塞或闭塞。特别地，栓塞颗粒，栓塞剂和栓塞组合物包含气体或气体微泡，该气体或气体微泡允许栓塞颗粒，栓塞剂和栓塞组合物在超声下可见。本发明进一步提供了治疗疾病例如癌症的方法。本发明进一步提供了使用本发明的栓塞颗粒，栓塞剂和栓塞组合物栓塞并检测栓塞阻塞的方法。