

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-531560

(P2007-531560A)

(43) 公表日 平成19年11月8日(2007.11.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A61F 2/84 (2006.01)	A61M 29/02	4C060
A61F 2/82 (2006.01)	A61M 29/00	4C081
A61F 2/06 (2006.01)	A61F 2/06	4C097
A61B 17/12 (2006.01)	A61B 17/12	4C167
A61L 31/00 (2006.01)	A61L 31/00 Z	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く		

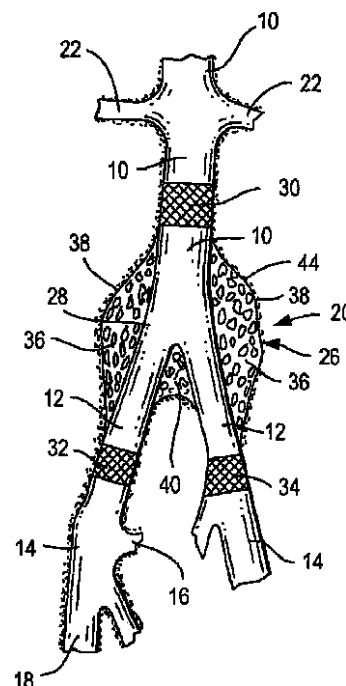
(21) 出願番号	特願2006-551395 (P2006-551395)	(71) 出願人	506213669 バイオメリックス コーポレーション アメリカ合衆国, ニューヨーク州 100 19, ニューヨーク, ウェスト フィフテ ィセヴンス ストリート 41
(86) (22) 出願日	平成17年1月24日 (2005.1.24)	(74) 代理人	100085545 弁理士 松井 光夫
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月18日 (2006.8.18)	(72) 発明者	ジョーダン, メイベル アメリカ合衆国, メリーランド州 208 54, ポトマック, ベルズ リッジ テ ラス 8502
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/002294	(72) 発明者	ダッタ, アリンダム アメリカ合衆国, ニュージャージー州 0 8844, ヒルズボロー, ベイカー サー クル 26
(87) 国際公開番号	W02005/070015		
(87) 国際公開日	平成17年8月4日 (2005.8.4)		
(31) 優先権主張番号	60/538, 597		
(32) 優先日	平成16年1月23日 (2004.1.23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	10/900, 982		
(32) 優先日	平成16年7月27日 (2004.7.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 脈管内治療のためのデバイスおよび方法

(57) 【要約】

デリバリー器具によるデリバリーの助けとなる形状の、圧縮可能な網目状エラストマーマトリックスから形成されたインプラントを含む、哺乳類脈管部位で脈管疾患を治療または予防するためのデバイス。1以上のインプラントが圧縮された状態で哺乳類脈管へデリバリーされる。ここで、各インプラントは、デリバリー器具からの展開の後にその非圧縮状態へ実質的に回復する。好ましい実施態様では、マトリックスが、架橋されたポリカーボネートポリウレタン - 尿素またはポリカーボネートポリ尿素 - ウレタンを含む。別の好ましい実施態様では、マトリックスが、架橋されたポリカーボネートポリウレタンを含む。さらに別の実施態様では、マトリックスが、熱可塑性ポリカーボネートポリウレタンまたは熱可塑性ポリカーボネートポリウレタン - 尿素を含む。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳類脈管部位で脈管疾患を治療または予防するためのデバイスにおいて、圧縮可能なエラストマーマトリックスから形成された、デリバリー器具によるデリバリーの助けとなる形状のインプラントを含むデバイス。

【請求項 2】

マトリックスが、空隙および／または孔の、網目状の相互連結されかつ相互連絡するネットワークを含んで組織の内部成長を可能にする、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 3】

デバイスの主要な有効直径が約 0.5 mm ~ 約 100 mm である、請求項 1 記載のデバイス。 10

【請求項 4】

デバイスの主要な有効直径が約 1 mm ~ 約 20 mm である、請求項 3 記載のデバイス。

【請求項 5】

各インプラントが、生物耐久性の網目状エラストマーマトリックスを含む、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 6】

マトリックスが、ポリカーボネートポリウレタン - 尿素、ポリカーボネートポリ尿素 - ウレタン、ポリカーボネートポリウレタン、またはポリカーボネートポリシロキサンポリウレタンである、請求項 5 記載のデバイス。 20

【請求項 7】

マトリックスが架橋されている、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 8】

マトリックスが熱可塑性である、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 9】

マトリックスが圧縮可能でありかつ弾力的に回復可能である、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 10】

マトリックスが生体適合性である、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 11】

マトリックスが少なくとも部分的に疎水性である、請求項 1 記載のデバイス。 30

【請求項 12】

構造マトリックスが親水性表面処理または親水性コーティングを有する、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 13】

インプラントが、円筒形、中空の中央を有する円筒形、環状部分を有する円筒形、円錐形、円錐台形、一端が先細の円筒形、両端が先細の円筒形、弾丸形状、リング形状、C 字形状、S 字らせん状、らせん状、球状、中空の中央を有する球状、中央以外で中空である球状、スリットを有する球状、楕円形、長円形、多角形、星状、ロッド状、立方体形、ピラミッド形、四面体形、台形、平行六面体形、長円形、紡錘状、管状、スリーブ状、折り畳み状、コイル状、らせん形、およびこれらの 2 以上の複合または組み合わせから成る群から選択される形状を有する、請求項 1 記載のデバイス。 40

【請求項 14】

インプラントが円筒形、弾丸形状、および／または一端または両端が先細の形状である、請求項 13 記載のデバイス。

【請求項 15】

金属製のフレームを有する、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 16】

フレームが形状記憶金属を含む、請求項 15 記載のデバイス。

【請求項 17】

放射線不透過剤または構造要素を含む、請求項 1 記載のデバイス。 50

【請求項 18】

上記剤がタンタルまたは硫酸バリウムである、請求項 17 記載のデバイス。

【請求項 19】

構造要素が白金、ニチノール、チタンまたは金を含む、請求項 17 記載のデバイス。

【請求項 20】

生物学的に活性な剤を含む、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 21】

哺乳類脈管部位で脈管疾患を治療しまたは予防するためのシステムにおいて、
生物耐久性の網目状エラストマーマトリックスを含む 1 以上の圧縮可能なインプラント、
および

10

該圧縮可能なインプラントがその中へと圧縮され得、次いで哺乳類脈管部位へ体内デリバリーされ得るところのデリバリー器具
を含み、上記マトリックスが圧縮可能でありかつ弾力的に回復可能であるところのシステム。

【請求項 22】

マトリックスが、空隙および / または孔の、網目状の相互連結されかつ相互連絡するネットワークを含んで組織の内部成長を可能にする、請求項 21 記載のシステム。

【請求項 23】

マトリックスが、ポリカーボネートポリウレタン - 尿素、ポリカーボネートポリ尿素 - ウレタン、ポリカーボネートポリウレタン、またはポリカーボネートポリシロキサンポリウレタンである、請求項 21 記載のシステム。

20

【請求項 24】

マトリックスが架橋されている、請求項 21 記載のシステム。

【請求項 25】

マトリックスが熱可塑性である、請求項 21 記載のシステム。

【請求項 26】

マトリックスが生体適合性である、請求項 21 記載のシステム。

【請求項 27】

デリバリー器具が、カテーテル、カニューラ、針、注射器または内視鏡である、請求項 21 記載のシステム。

30

【請求項 28】

1 以上のインプラントをデリバリー器具中へ圧縮し導入するための装填器をも含む、請求項 21 記載のシステム。

【請求項 29】

デリバリー器具が 1 または複数のインプラントを標的部位で解放するための解放部材を有する、請求項 21 記載のシステム。

【請求項 30】

インプラントの数が、哺乳類脈管部位を閉塞するために十分である、請求項 21 記載のシステム。

【請求項 31】

脈管疾患がエンドリークである、請求項 21 記載のシステム。

40

【請求項 32】

哺乳類脈管部位が脈管内グラフトと脈管壁との間の空間である、請求項 21 記載のシステム。

【請求項 33】

哺乳類脈管部位が、閉塞される必要がある管欠陥または脈管欠陥である、請求項 21 記載のシステム。

【請求項 34】

哺乳類脈管部位で脈管疾患を治療しまたは予防するための方法において、

1 以上の網目状インプラントを圧縮された状態で哺乳類脈管部位へデリバリーする工程、

50

ここで各インプラントはデリバリー器具からの展開の後に実質的にその非圧縮状態へ回復する、
を含む方法。

【請求項 3 5】

各インプラントが、生物耐久性の網目状エラストマーマトリックスを含む、請求項 3 4 記載の方法。

【請求項 3 6】

マトリックスが、空隙および / または孔の、網目状の相互連結されかつ相互連絡するネットワークを含んで組織の内部成長を可能にする、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 3 7】

マトリックスが、ポリカーボネートポリウレタン - 尿素、ポリカーボネートポリ尿素 - ウレタン、ポリカーボネートポリウレタン、またはポリカーボネートポリシロキサンポリウレタンである、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 3 8】

マトリックスが架橋されている、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 3 9】

マトリックスが熱可塑性である、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 4 0】

マトリックスが圧縮可能でありかつ弾力的に回復可能である、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 4 1】

マトリックスが生体適合性である、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 4 2】

インプラントの数が、哺乳類脈管部位を閉塞するために十分である、請求項 3 4 記載の方法。

【請求項 4 3】

1 ~ 約 3 0 のインプラントがデリバリーされる、請求項 4 2 記載の方法。

【請求項 4 4】

圧縮およびデリバリーの前のおよび / または回復後のインプラントの総体積が標的部位の体積の約 6 0 ~ 約 1 5 0 % であるようにインプラントが選択される、請求項 4 2 記載の方法。

【請求項 4 5】

圧縮およびデリバリーの前のおよび / または回復後のインプラントの総体積が標的部位の体積の約 8 0 ~ 約 1 2 5 % であるようにインプラントが選択される、請求項 4 4 記載の方法。

【請求項 4 6】

各インプラントが、デリバリーのために、緩和された体積から体外で圧縮され、該インプラントはデリバリーの間、膨張に対して機械的に拘束され、そして各インプラントが、哺乳類脈管部位へのデリバリーの前または間に機械的拘束から解放される、請求項 3 4 記載の方法。

【請求項 4 7】

インプラントがデリバリー器具によってデリバリーされる、請求項 3 4 記載の方法。

【請求項 4 8】

デリバリー器具が、カテーテル、カニューラ、針、注射器または内視鏡である、請求項 4 7 記載の方法。

【請求項 4 9】

各インプラントがデリバリー器具の有効直径よりも小さい有効直径を有するように圧縮される、請求項 4 7 記載の方法。

【請求項 5 0】

各インプラントが少なくとも 1 . 1 : 1 倍圧縮される、請求項 4 9 記載の方法。

【請求項 5 1】

10

20

30

40

50

各インプラントが少なくとも 2 : 1 倍圧縮される、請求項 49 記載の方法。

【請求項 52】

各インプラントが 4 . 3 : 1 倍まで圧縮される、請求項 49 記載の方法。

【請求項 53】

各インプラントが 5 . 8 : 1 倍までまたはそれより多く圧縮される、請求項 49 記載の方法。

【請求項 54】

脈管疾患がエンドリークである、請求項 34 記載の方法。

【請求項 55】

哺乳類脈管部位が脈管内グラフトと脈管壁との間の空間である、請求項 34 記載の方法。 10

【請求項 56】

脈管部位が動脈瘤である、請求項 55 記載の方法。

【請求項 57】

動脈瘤が腹部大動脈瘤である、請求項 56 記載の方法。

【請求項 58】

哺乳類脈管部位が、閉塞される必要がある管欠陥または脈管欠陥である、請求項 34 記載の方法。

【請求項 59】

哺乳類脈管部位で脈管疾患を治療しまたは予防するための方法において、

1 以上のインプラントをデリバリー器具中へ装填するのに適する寸法まで圧縮すること、 20
圧縮された 1 または複数のインプラントをデリバリー器具中へ装填すること、
装填されたデリバリー器具を導入器またはガイドシースを通して標的部位まで運ぶこと、
および

圧縮された 1 または複数のインプラントを標的部位で解放すること
を含む方法。

【請求項 60】

マトリックスが、ポリカーボネートポリウレタン - 尿素、ポリカーボネートポリ尿素 - ウレタン、ポリカーボネートポリウレタン、またはポリカーボネートポリシロキサンポリウレタンである、請求項 59 記載の方法。

【請求項 61】

マトリックスが架橋されている、請求項 59 記載の方法。 30

【請求項 62】

マトリックスが熱可塑性である、請求項 59 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、係属中の、本発明と譲受人が同じである、2004 年 1 月 23 日に出願された米国仮特許出願 No. 60 / 538, 597 および 2004 年 7 月 27 日に出願された米国特許出願 No. 10 / 900, 982 に基づく。これらの出願は共に、引用することにより本明細書に組み入れられる。 40

【0002】

本発明は、脈管疾患、例えば脈管瘤および他の脈管異常、欠陥または奇形の治療に有用な脈管内治療のためのデバイスおよび方法に関する。特に、排他的にはないが、本発明は、グラフトまたはグラフト移植処置、例えば動脈瘤エンドグラフトおよび動脈瘤エンドグラフト移植処置と関連して有用なデバイスおよび方法に関し、上記デバイスおよび方法は、そのようなエンドグラフトに一般に関連する漏出の管理の提供に有用である。

【背景技術】

【0003】

腹部大動脈瘤（以降、「AAA」という）は、下行する大動脈の壁が弱まり、そして隆起して嚢になるときに生じる一般的な臨床問題である。大動脈は、心臓から腹部領域に下 50

行し、そこで二股に分かれて右および左の総腸骨動脈になる。各総腸骨動脈は、次いで、二股に分かれて内腸骨および大腿動脈になり、それらは脚の一方に血液を供給する。時のたつにつれて、正常には約 2.5 cm の直径である弱められた大動脈は、5.0 cm 以上の直径に膨張し得る。AAA はしばしば、その技術分野によって、大動脈壁のある領域がその正常な管直径の一般に 1.5 倍より多く膨張したときに存在すると認められる。

【0004】

2003 年以降、米国では毎年、約 200,000 の新しい AAA ケースが診断されている。AAA は、米国での死因の第 13 位であり、毎年約 20,000 人の死亡を招いている。AAA は主に、中高年を襲い、その発生率は年齢とともに上昇し、80 歳以上の男性の 10% にまで発生している。

10

【0005】

上記疾患は通常無症候性であり、健康診断の際に、または X 線、CT または MRI 検査に付随して起こる発見としてたびたび検出される。AAA の治療における主な目的は、破裂からの死を防ぐことである。無症候性の AAA がいったん発見されると、問題は、破裂の確率になる。破裂の危険は、動脈瘤の大きさとともに増加する。破裂の割合は、直径 5 cm より大きい動脈瘤では 5 年で 25 ~ 40% であり、直径 3.5 ~ 5.0 cm の動脈瘤では 5 年で 5 ~ 7% であり、3.5 cm 未満の動脈瘤では 5 年で 0% に近づく。

【0006】

大動脈瘤が破裂すると、患者は体内の腔中に出血し、それは通常数分以内に死を招く。破裂した AAA 患者の 10 ~ 15% のみが生き残る。さらに、破裂した動脈瘤を修復するための緊急外科手術の後に生き残る確率は低く、患者の 50% のみが緊急修復処置の後に生き残る。

20

【0007】

AAA の慣用の治療は、患者の胸を開き、管状グラフトを動脈瘤空間に配置するまたは縫合するところの侵襲性の切開外科処置を包含する。グラフトが適所に縫合されると、患者の血液は新しく作られた人工の通路または管を通して流れる。グラフトは、圧力の蓄積を少なくしおよび / または排除し、そしてグラフトと動脈瘤の管壁との間のグラフト周囲の空間への流れを少なくしおよび / または排除し、それによって AAA 破裂の危険を少なくすることが意図される。

【0008】

「エンドグラフト」またはステントとしても知られる、カテーテルによってデリバリーされる脈管内グラフトは、1999 年の米国での Guidant and Medtronic などの商業的供給者による第 1 のエンドグラフトの導入以来、AAA の切開外科的修復に対する最少侵襲性の代替法として使用されている。今日、脈管内グラフトを提供しおよび / または開発している多くの会社があり、例えば Medtronic (AneuRx, Talent)、W.L. Gore (Excluder)、Cook (Zenith)、Boston Scientific/TriVascular (TriVascular)、および Endologix (PowerLink) を包含する。エンドグラフトは典型的には、管状の金属フレーム、可撓性のファブリック、例えばフレームを覆う ePTFE またはポリエステル、およびグラフトを管壁に固定するための固定要素、例えばフック、かかり (barb) またはクリップを含む。エンドグラフトは、脚の大腿動脈における切開によって脈管系中に導入されるカテーテルを使用して移植され得る。エンドグラフトは、動脈瘤を脈管系の血流力学による力および圧力から隔離することを意図される人工の通路を動脈瘤囊を通して形成する。

30

40

【0009】

多くの脈管内グラフトに関して生じる問題は、エンドグラフトと動脈瘤管壁との間のグラフト周囲の空間への残余流の問題であり、これは、通常、「エンドリーク」と呼ばれる合併症である。動脈瘤壁上の圧力の持続および / または圧力の再導入は、患者を破裂の継続した危険にさらし得、エンドリークが動脈瘤の大きさの増加を伴うときには特にそうである。種々の研究および記録が、脈管内修復 (EVR) を受けた患者の 20% ~ 40% が、エンドグラフト展開の後のいずれかの時点でエンドリークを経験することを報告している。

50

【 0 0 1 0 】

4つのタイプのエンドリークがある。タイプIのエンドリークは、デバイス関連のリークであり、これは、エンドグラフトの管壁への取付け部位を十分にシールし損ねたことの結果として生じる。このようなリークは、エンドグラフト処置の際に侵略的に治療される。タイプIIのエンドリークは、副行動脈、例えば腰動脈または下腸間膜動脈から上記嚢への逆行性流によって引き起こされるリークである。従来、タイプIまたはタイプIIのエンドリークと闘う満足のいく治療アプローチはなかった。タイプIIIのエンドリークは、グラフト自体における1以上の欠陥、例えばファブリックにおける穴またはエンドグラフトのモジュール要素間の外れた連結、から生じるリークであり、このリークは術後に現われる。タイプIIIのリークもデバイスに関連し、それらのリークが検出されると直ぐに侵略的に治療される。タイプIVのエンドリークは、ファブリックの多孔性によって引き起こされるリークであり、典型的には約30日以内に治まる。

10

【 0 0 1 1 】

従来技術は、エンドリークの治療への十分に満足のいく有効なアプローチに欠け、出願人は、この問題に取り組むための米国食品医薬品局（FDA）によって承認された何らの許容可能なデバイスを知らない。いくつかの提案された治療法は、金属製の塞栓形成コイルを使用してタイプIまたはタイプIIのエンドリークを侵略的に治療することを含む。しかし、このアプローチは、一貫してエンドリークを解消するまたは治療するのに有効ではない。

【 0 0 1 2 】

エンドリークまたは動脈瘤空間などの任意の型の脈管奇形の治療は、存在するエンドグラフトまたは手術中に動脈瘤嚢に配置されたエンドグラフトの存在下では特に、標的空間へのアクセスが困難故に非常に難しい。さらに、大きいデバイスを、好ましくは圧縮された状態でかつデリバリーカテーテルの全長を通して押されてデリバリーすることの困難さは、従来技術または既存デバイスによって取り組まれていない問題および難題を生じる。

20

【 0 0 1 3 】

エンドリークを封止するための公知の第2の手法は、技術的にきつく、また、グラフト周囲の流れの永続的な排除をつくることにおいていつも成功するとは限らない。このような手法は、コイルを使用することによる供給および排出管の経動脈塞栓形成、および直接の穿刺およびトロンビンおよび/またはコイルの動脈瘤嚢自体への注入を包含する。

30

【 0 0 1 4 】

供給および排出管の経動脈塞栓形成は、技術的にきつくかつ時間のかかる手法であり、また、新しい副行管がしばしば現われて嚢を灌流し続けるので、完全なエンドリーク閉塞をいつももたらすとは限らない。直接の穿刺およびトロンビンおよび/またはコイルの嚢への注入も、排出管を通る塞栓形成のかなりの危険性、多数の白金コイルの使用に伴うコストおよび嚢内のエンドリークネクサス（nexus）で1以上のコイルを標的位置に配置することの困難性故に、あまり理想的な解決ではない。また、コイルの使用は、エンドリーク閉塞を完全にまたは部分的に逆にするをもたらす部位の再疎通をしばしば伴うことが周知である。

【 0 0 1 5 】

エンドリークの問題に取り組むためのいくつかの方法が提案されているが、それらは全て、いくつかの欠点を有し、いずれもエンドリークの治療または予防のために十分満足できかつ有効なものではない。エンドリークの満足できかつ有効な治療または予防のための手順、方法およびデリバリー方法に伴ういくつかの困難な難題および問題があり、現在の手法は、エンドグラフト周囲の脈管機能不全部位へのアクセスに伴う複雑性および困難性を完全には認識していない。すなわち、エンドリークを治療しおよび/または予防するための有効な方法およびデバイスが要求されている。

40

【 0 0 1 6 】

さらに、治療目的の塞栓形成を必要とする多くの臨床的状態がある。例えば、管閉塞（例えば、内腸骨動脈塞栓形成、下腸間膜動脈塞栓形成、腰動脈塞線形成および腎動脈塞栓

50

形成) ; 動静脈奇形 ; 動静脈フィステル ; 偽動脈瘤 ; 胃腸出血 ; および腫瘍または外傷故の出血が挙げられる。ほとんどの現在の脈管閉塞デバイス、例えばコイル、トロンビン、膠、GELFOAM、PVA製品、アルコール注入物などは、重大な制限または欠点、例えば、それらに限定されないが、早いまたは遅い再疎通、正しくない配置、および移動がある。また、それらのデバイスのいくつかは生理学的に許容され得ず、また、許容され得ない異物反応または拒絶を引き起こす。従って、永久的な生物学的閉塞を生じ、最少の移動の危険性を伴って標的脈管または他の部位へデリバリーされ得、インプラントの数を減少させるのに十分大きく、そして手術時間を短くできるが小さい直径のカテーテルを通して圧縮された状態でデリバリーできかつ実質的に生理学的に許容され得るところの塞栓形成剤の臨床的要求がある。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明の目的は、脈管瘤及び他の脈管異常、欠陥または奇形などの脈管疾患の治療に有用な脈管内治療のためのデバイスおよび方法を提供することである。

【0018】

また、本発明の目的は、グラフトまたはグラフト移植処置、例えば動脈瘤エンドグラフトおよび動脈瘤エンドグラフト移植処置と関連して有用なデバイスまたはインプラントおよび方法を提供することである。上記デバイスおよび方法は、そのようなエンドグラフトに一般に関連する漏出の管理の提供に有用である。

20

【0019】

さらに本発明の目的は、脈管の欠陥または異常、例えば動脈瘤、を管理しまたは制御するために使用される脈管内グラフトへのおよび上記グラフトからの漏出を、塞栓形成の小さい危険を伴って、治療し予防するという問題を解決することができる新規デバイスを提供することである。

【0020】

さらに本発明の目的は、他のより一般的な塞栓形成適用での漏出を治療しおよび/または予防するという問題を解決し得る新規デバイスを提供することである。上記適用は、例えば、動静脈フィステル、動静脈奇形、動脈または静脈の塞栓形成、管壁穿孔、またはそのような問題がエンドリークとして厳密に記載され得るか否かにかかわらず適切であり得る他の欠陥若しくは異常の治療を包含する。

30

【0021】

さらに本発明の目的は、動脈瘤へ供給するまたは動脈瘤から排出する微小脈管系の管を通る逆流に寄与し得る動脈瘤グラフト周囲の空間への漏出を制御するためのデバイス、インプラントまたは装置を提供することである。

【0022】

さらに本発明の目的は、再疎通および移動に対して抵抗性である、動脈を通してデリバリー可能なインプラントを使用する脈管内治療のためのデバイスおよび方法を提供することである。

【0023】

さらに本発明の目的は、生物耐性でありかつ組織内部成長/内皮化を支持するインプラントまたはデバイスを提供することである。

40

【0024】

さらに本発明の目的は、網目状で弾力のあるポリウレタンフォームインプラントを含む脈管閉塞デバイスを提供することである。

【0025】

さらに本発明の目的は、インプラントの数を減少させまたは最少にしかつ手術時間を短くするが、小さい直径のカテーテルを通して圧縮された状態でデリバリー可能でありかつ曲がりくねった通路を通してデリバリーして困難な標的部位へアクセスするための単一のまたは少数の十分に大きいインプラントを提供することである。

50

【 0 0 2 6 】

さらに本発明の目的は、脈管内治療デバイスを曲がりくねった通路を通してデリバリーして標的部位へアクセスするためのシステムを提供することである。

【 0 0 2 7 】

本発明のこれらのおよび他の目的は、下記の記載からより明らかになるであろう。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 8 】

本発明は、脈管構造の完全な状態を脅かす脈管内問題のための術後のまたは予防のまたは手術周辺の治療を提供することができる脈管内治療のためのデバイスおよび方法を提供するという問題を解決する。上記脈管内治療のためのデバイスおよび方法は、塞栓形成の危険が小さく、容易に実行することができ、そして効率的である。

10

【 0 0 2 9 】

本発明によれば、脈管の欠陥または異常、例えば動脈瘤、を管理しまたは制御するために使用される脈管内グラフトからの漏出を塞栓形成の小さいまたは最少の危険を伴って治療し予防するという問題を解決することができる新規デバイスおよび方法が提供される。動脈瘤グラフト周囲の空間、すなわち動脈または他の脈管内のエンドグラフトの周囲で上記エンドグラフトと隣接する空間への漏出を制御するためのデバイスまたは装置または方法が提供される。上記空間は、動脈瘤へ供給しまたは動脈瘤から排出する微小脈管系の管を通る逆流に寄与し得る。

【 0 0 3 0 】

20

本発明によれば、再疎通および移動に対して抵抗性である、動脈を通してデリバリー可能なインプラントを使用する脈管内治療のためのデバイスおよび方法が提供される。カテーテルまたは他の導入器具による動脈を通るデリバリーは、脈管グラフトの外科的移植などのより侵襲性の手段の合併症に取り組むために術後に用いられ得る比較的外傷の少ない手法であり、また、最少に侵襲性である、カテーテルによりデリバリーされる脈管内グラフトの場合には、切開外科修復に対する代替法である。理解されるように、ほとんどの場合に、動脈を通るデリバリーのために設計されたインプラントは、所望ならば、経皮的に、例えばより実質的な外科的手法への付加物として、デリバリーされ得る。

【 0 0 3 1 】

1局面において、本発明は、エンドリーク、例えば移植された脈管内グラフトの周囲の動脈瘤、の治療または予防のためのデバイスまたは方法を提供することによってこれらの問題を解決する。上記デバイスまたは方法は、複数の、網目状で流体浸透性のエラストマーインプラントを圧縮された状態で標的部位へデリバリーすることを含み、上記インプラントは、デリバリーシステムから開放されるとき、部分的にまたは実質的に回復する。特に、インプラントは、嚢体積 (sac volume) の内側のエンドリークネクサスの脈管塞栓形成を標的にする。本発明の移植可能なデバイスは、網目状である、すなわち移植可能なデバイス全体にわたって流体浸透性を提供しかつ移植可能なデバイスの内部への細胞の内部成長および増殖を可能にする孔および/または空隙の相互連結されかつ相互連絡するネットワークを含む。

30

【 0 0 3 2 】

40

1つの実施態様では、本発明は、移植された脈管内グラフトからのエンドリークの治療または予防のための方法を提供することによってこれらの問題を解決する。上記方法は、生物耐久性の網目状ポリウレタンマトリックスで形成された複数の流体浸透性エラストマーインプラントを圧縮された状態で、脈管内グラフトに隣接しかつ上記グラフトの外にある体積である、グラフト周囲の標的部位へデリバリーすることを含む。ここで、各デリバリーされるインプラントは、圧縮前の緩和された状態において、複数のインプラントが標的部位に容易に収容され得るように標的部位の実際のまたは見かけの体積よりも実質的に小さいバルク体積を有する。

【 0 0 3 3 】

本発明のいくつかの実施態様は、流体浸透性エラストマーの網目状生物耐久性インプラン

50

トの1群が、例えばカテーテル、針またはカニューラによって標的部位に導入されてエンドグラフトと動脈瘤壁との間のグラフト周囲の空間を満たすまたは少なくとも実質的に満たすところの方法または手法を含む。そのような手法は、動脈瘤嚢内からのエンドリークを制限するまたは封止するために有効であり得、また、将来のエンドリークの発生を防ぎ得る。そのような手法はまた、動脈瘤嚢を安定化し得、そして、エンドグラフトへの支持を提供しかつグラフトの将来の移動を防ぐための潜在力を有する。

【0034】

本発明の実施態様は、網目状のエラストマーインプラントを標的部位へデリバリーすること及び上記インプラントを上記標的部位中へ開放することを含み、各々個々のインプラントの位置および配向は、局所解剖学によって、および使用されるならばエンドグラフトによって、および近隣のインプラントによって決定される。すなわち、特定のインプラントまたは任意のインプラントの位置および配向は、予め決定されなくてもよいが、それが導入されるところの環境にしたがって該インプラントによって受動的に決定され得る。一般に、本発明において使用されるインプラントは、その可能性を排除することなく、標的部位での任意の環境構造に積極的に固定または付着される必要はない。しかし、本発明のいくつかの実施態様は、標的部位をインプラントで十分満たしまたは充填し、そのインプラントは全部でなくてもそのほとんどが、それらの近隣、部位解剖学またはエンドグラフトまたは他のプロテーゼによって所定の位置に保持されるであろう。有利には、インプラントは、永久の嚢閉塞およびエンドリークの解決または他の脈管機能不全もしくは異常の治療を促進するために生物耐久性物質で形成され得る。

10

20

【0035】

脈管内グラフトは、環状または部分的に環状であり得、体液、特に血液が該グラフトを通して内部に進むための空間を規定する。周知であるように、エンドグラフトは、管状であり得、または損傷したもしくは欠陥のある脈管領域をバイパスするための動脈血流のための1以上の通路を提供するY形の管を含み得る。

【0036】

別の実施態様では、本発明は、標的の生物学的部位を、インシチューで膨張可能であり、部分的にまたは実質的にまたは完全にその元の体積に回復しかつ移動に対して抵抗性である経動脈デリバリー可能なインプラントで占めるためのデバイスおよび方法を提供する。上記インプラントの物質および構造は好ましくは、標的部位への生体統合がなされるようにインプラント内部への組織の内部成長および増殖を可能にしまたは促進する物質および構造を使用することにより長期にわたって標的部位からのインプラントの移動に抵抗するように選択される。短期における移動に抵抗するために、インプラントは、有用には、標的部位に到着したときに移動を阻害する寸法を有することができ、あるいは、到着のすぐ後にまたはインプラントの標的部位からのありうる移動の前にそのような寸法を呈することができる。

30

【0037】

別の局面では、本発明は、動脈瘤などの標的脈管部位へ導くまたは排出するエンドリークの治療または予防のためのデバイスまたは方法を提供することによってこれらの問題を解決する。上記デバイスまたは方法は、単一または複数の網目状で流体浸透性エラストマーインプラントを圧縮された状態で標的部位へデリバリーすることを含み、該インプラントは、デリバリーシステムから開放されると部分的にまたは実質的に回復する。別の実施態様では、流体または血液をさらに動脈瘤に導く供給管または排出管、例えば腸骨動脈瘤において内腸骨動脈から生じるエンドリーク、に塞栓を形成するまたは閉塞するためにインプラントが経動脈的にデリバリーされる。

40

【0038】

有利には、インプラントがエラストマー状でありかつ固有の弾力的膨張特性を有し、圧縮されると、圧縮デバイスに膨張性応力を及ぼして、導入器またはデリバリーデバイスから開放された後直ぐにまたは開放の間にその体積を増加させる。圧縮デバイスはカテーテル、針、カニューラまたは他の導入器もしくは該導入器にインプラントを一度に1以上装

50

填するために使用される装填デバイスであり得る。移動できないように選択された体積に素早く膨張するインプラントまたは周囲の構造、例えば恐らく他のインプラント、の押しつけのいずれも膨張および移動の両方を防止する。

【0039】

好ましくは、インプラントが、少なくとも部分的に疎水性のエラストマー物質で作られる。インプラント物質は所望により、任意の所望の目的のため、例えば親水性の表面またはコーティングに付着され得る生物学的に活性な物質のデリバリーを促進するために、親水性表面処理または親水性コーティングを有し得る。しかし、本発明は、そのような親水性表面またはコーティングがなくかつ環境に対して疎水性表面を呈するところの多くの有用な実施態様を包含する。

10

【0040】

インプラントの有用な実施態様は、不利な生物学的反応を容易に誘発しないまたは生物学的に有害な物質を放出しない生体適合性物質で作ることができ、異物反応は本発明の文脈では好ましいと見なされる。好ましくは、生物耐久性であり、生物学的環境に連続して暴露されるときに破壊に対して長期にわたって耐性である物質が使用される。本発明は、生体適合性でありかつ生物耐久性である物質を使用する実施態様を包含する。

【0041】

生物耐久性であると、インプラントは有利には、その機械的および化学的構造の完全な状態をインシチューで長期にわたって、例えば、インプラントの意図される寿命の間またはホスト生体の予期される寿命の間の、組織が実質的に内部成長するまで、維持することができる。本発明のいくつかの有用な実施態様は、生体吸収性でなく、移動および望ましくない塞栓形成の危険を付与し得る断片または粒子にインシチューで分解されたり上記断片または粒子を放出したりせず、かつ自然の生物学的プロセスによってインシチューで機械的に固定されて移動を防ぐようになることが予想され得るインプラントを使用する。

20

【0042】

インプラントマトリックスのミクロ構造は好ましくは網目状または実質的に網目状であり、網目状構造を有して形成されることによりおよび/または網目状化プロセスを受けることにより、孔および/または空隙の相互連結されかつ相互連絡するネットワークを含み得る。上記ネットワークは、組織の内部成長および増殖ならびにその後の生体統合を促進するために適切な孔またはセル (cell) サイズの開いて相互連結したセルを含む。隣接するセルの間のセル壁 (cell wall) が網目状化によって少なくとも部分的に除去されている場所または網目状化プロセスに付されてセル壁が除去され、隣接する網目状セルが通じている場所は、互いに相互連結しかつ相互連絡している。1実施態様では、あるとしても少数の、隣接するセルを分離する「窓枠」がある。そのような構造は、通路、開いたセル、孔または、流体が個々のインプラントを通して流れるのを可能にするためのその隣接する体積と各々連絡する他の体積の1以上の内部ネットワークによって付与され得、そして移植可能なデバイスの内部への細胞の内部成長および増殖を可能にする。有利には、インプラントマトリックスは生物学的分解に対して耐性でありかつ非再吸収性である。本発明の1実施態様では、マトリックスは、網目状でエラストマーの生物耐久性ポリカーボネートポリウレタン物質でありまたは該物質を含む。

30

40

【0043】

本発明での使用のためのいくつかの有用なインプラントは、標的部位でのインシチューの血流に対して制御された耐性を提供し、該血流によって有意に押しのけられたり移動させられたりしない。

【0044】

すなわち、例えば、適するインプラントは、動脈瘤中に有用に位置されたまま、動脈瘤中のまたは動脈瘤を通る血流に耐え得る。網目状のエラストマーのインプラントが、体液が通過するまたは蓄積するところの導管または脈管、例えば標的動脈瘤嚢あるいは側枝または供給および/または排出管、の中に置かれまたはそこに運ばれると、血液などの体液の流れに対して直ちに抵抗を付与するであろう。これは、炎症応答および、血栓形成応答

50

故の塊形成をもたらす凝固カスケードの活性化と関連するであろう。すなわち、移植可能なデバイスによって誘発される局所的乱れおよび停滞点は、血小板の活性化、凝固、血栓形成および血塊をもたらし得る。動脈瘤の制御を助けるであろう血栓形成の望ましい自然プロセスが誘発され得る。

【 0 0 4 5 】

好ましくは、個々のインプラントは、線維形成細胞の内部成長を受け入れるための形態学を有する。また、インプラントマトリックス物質は、インプラントの内部へのおよび好ましくはインプラントの内部全体にわたる細胞の増殖および組織の内部成長を促進することが意図されるミクロ構造を有することが好ましい。所望により、インプラントは、凝塊形成性であり得る。そのような組織内部成長と異物血栓形成の自然プロセスとの結合は、動脈瘤を安定化し、複数のインプラントまたはインプラント群およびエンドグラフトを適所に固定することができる。組織の内部成長から生じるこの誘発された維管体 (fibrovascular entity) は、長期にわたって、移植可能なデバイスの導管の中への組み入れを引き起こし得る。このために、インプラントマトリックスのミクロ構造は、液体に対して接近可能である必要があり、好ましくは、いくらか粘性である体液、例えば血液に接近可能である。

10

【 0 0 4 6 】

空間を膨潤可能な物質で満たすことを試みる公知の解決と違って、標的の脈管空間を塞ぐことだけでなく、標的体積へ組織の内部成長を生じさせてエンドリークを封止し、動脈瘤を安定化し、エンドグラフトへの支持体を提供し、かつ、エンドグラフトおよび、吸収性のゲルなどを用いてエンドリークを制御するための従来の試みと関連し得るデバイス移動の危険を軽減することも、本発明によれば臨床的に望ましいと考えられる。組織の内部成長は、体管腔または周囲の管もしくは組織への組み入れおよび統合ならびに、長期にわたる移植可能なデバイスの移動および再疎通に対する非常に有効な耐性をもたらし得る。

20

【 0 0 4 7 】

別の実施態様では、本発明は、インプラントを圧縮し、標的脈管部位へデリバリーするための装置を提供する。好ましくは、デリバリー器具がインプラントをデリバリーするために圧縮された状態で保持し、そしてそれを好ましくは経皮的に、大きい摩擦抵抗なしに輸送することができ、かつデリバリーされると圧縮されたインプラントを解放してついには標的部位で膨張させることができる。すなわち、デリバリー装置は、体外の位置から患者の体を通して、組織または脈管構造またはその両方を横切り、標的部位までの輸送の間、インプラントを個々にまたは2以上の群として圧縮された状態で保持するための1以上のインプラントパッキング部材を含み得る。適するデリバリー器具はまた、輸送された1以上のインプラントを標的部位でまたは標的部位の近くで解放するために外科医または他の使用者によって操作可能な解放部材をも含み得る。それはまた、エンドリークまたは脈管機能不全部位、特にエンドグラフトの周囲の、接近が困難な部位の接近可能性の問題を扱う。

30

【 0 0 4 8 】

本発明は、広範囲の脈管障害のための簡単に潜在的に有効な治療を提供し、それは、血栓形成および細胞の内部成長の自然なプロセスが、本明細書に記載された動物研究と一致して本明細書で意図された仕方で生じるならば、AAAエンドグラフト処置に対して補助的である、独自に有効な塞栓形成治療のための可能性を提供する。

40

【 0 0 4 9 】

別の実施態様では、インプラントの数を減少させまたは最少にしかつ手術時間を短くするために十分大きい単一のまたは少数のインプラントが、小さい直径のカテーテルによって圧縮された状態でなおもデリバリーされ得、また曲がりくねった通路を通して接近困難な標的部位へデリバリーされ得る。

【 0 0 5 0 】

標的部位と比較して比較的小さい流体浸透性エラストマーインプラントを相当数、例え

50

ば約 1 ~ 約 100 または約 30 以上すら使用することは、典型的な AAA または他の問題のある脈管部位の異方性の囊構造の望ましい充填を容易にする点において有利であり得る。これは、長くて狭いまたは小さい直径のカテーテルを通る少数の大きいインプラントのデリバリーにおける極度の困難さおよび手ごわい挑戦によって必要とされる。エンドリーク治療部位は、狭い通路故におよび、先に存在するエンドグラフトまたは脈管内問題のための予防のまたは手術周辺の治療のためにインプラントが挿入される前に置かれるエンドグラフトの周囲の空間における操作性の欠如故に、時々接近をいっそうより困難にされる。また、異方性の不規則な大きさおよび形状の動脈瘤囊の場合には、動脈瘤囊をより小さいインプラントで満たすまたは実質的に満たすことがより容易であろう。そのような小さくて低密度の圧縮可能なインプラントの群の使用故に、移植されたマトリックスの、異方性のまたは他の標的部位の外形への良好な適合が得られ得る。正確に場所が突き止められかつ接近され得る離散して配置されたエンドリークを有するいくつかの場合には、それらのエンドリークネクサスに塞栓を形成するために、目標とされる数のインプラントが使用され得ることが可能である。インプラントの目標とされる数は比較的少なく、例えば約 1 ~ 約 10、好ましくは約 1 ~ 約 5 であり得る。時間の経過と共に、インプラントの特定の形態に应答する組織の内部成長が、インプラント物質によって占められていない標的部位の体積を組織で満たすことを助け得ることが予期される。別の実施態様では、目標とされる数のインプラントが囊を完全に満たしかつ取り除く。

10

【0051】

本発明の別の実施態様は、脈管閉塞のために圧縮された状態でデリバリーされる網目状で弾力のあるポリウレタンフォームインプラントの使用に関する。好ましい物質は、架橋されたポリカーボネートポリ尿素 - ウレタンまたはポリカーボネートポリウレタン - 尿素を含み、それらは、経皮的にデリバリーされる脈管内インプラントのための重要な特徴、すなわち網目状構造、孔サイズ、弾力的回復、圧縮永久歪みおよびフロースルー (flow-through) を提供する。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0052】

本発明のエンドリーク治療の局面を、AAA エンドリークの治療に適用された本発明の実施を示す実施例によって今説明する。記載されたデバイス、装置および方法は、本明細書に開示されているようにまたは当業者に明らかであるように、AAA エンドリークに付加的な広範囲の脈管疾患、例えば脈管瘤および他の脈管異常、欠陥または奇形などを治療するために、変更を伴ってまたは伴わないで、有用に使用され得ることが理解されるべきである。そのような他の動脈瘤は、他の大動脈瘤、腸骨、大腿骨、膝窩、鎖骨下の動脈または内臓動脈の動脈瘤ならびに大動脈の胸区域の動脈瘤を包含し、内臓動脈は、腎および腸間膜の動脈を包含する。

30

【0053】

上記したように、本発明の方法およびデバイスは、特に、エンドグラフトに関連するエンドリークの治療に有用である。用語「エンドグラフト」および「エンドリーク」は、それぞれ、脈管内グラフトおよび脈管内グラフトからのまたはその周辺での漏出を意味するためにその技術分野において認められたように本明細書中で使用される。脈管内グラフトは常にではないが通常、環状または管状の形状を有することおよび、エンドリークは常にではないが通常、エンドグラフトの先の解剖組織上の管内から上記グラフトの周りのグラフト周辺空間への外への漏出であることが理解されるであろう。

40

【0054】

本発明のデバイスおよび方法はまた、ステント、管状グラフト、ステント - グラフト、コーティングされたステント、被覆されたステント、脈管内流動調整器、または他の脈管内インプラントデバイスに関連する漏出を、そのようなデバイスが「エンドグラフト」として厳密に記載され得るか否かにかかわらず、治療するために使用され得る。上記漏出は、患者を動脈瘤破裂の危険にさらし得る。さらに、本発明のデバイスおよび方法は、他の塞栓形成用途、例えば動脈 - 静脈フィステル、動脈 - 静脈奇形、動脈塞栓形成、管壁貫通

50

または適切であり得る他のそのような欠陥もしくは異常のために、そのような問題がエンドリークとして厳密に記載され得るか否かにかかわらず、使用され得る。適切なそのような用途、および他の用途は、本明細書中の開示に基づいて当業者に明らかであろう。

【0055】

図1および5に示されるように、例示した下行大動脈10は、下方で二股に分かれて総腸骨動脈12を形成し、それらは次いで各々、外腸骨動脈14および内腸骨動脈16に分かれる。外腸骨動脈14はついには大腿動脈18になる。示されるように、大動脈瘤20は大動脈10の二股に分かれて総腸骨動脈12になる付近に生じた。腸骨動脈12、14、16の上方で、腎動脈22が大動脈10から横方向に分岐し、腎臓24(図5に示される)に通じる。大動脈瘤20は、拡張した動脈瘤壁26を有し、大動脈10の実質的な部分、腎動脈22の直ぐ下から大動脈10の二股に分かれて総腸骨大動脈12になる点を少し過ぎた点までを占める。

10

【0056】

「ズボン」型、またはY型のエンドグラフト28は、ステントとも呼ばれ、1つの上部端30および2つの下方端32、34を有する。各端30、32、34はそれぞれ、大動脈10および総腸骨動脈12に公知のやり方で固定される。エンドグラフト28の第1の機能は、動脈瘤20をバイパスして大動脈10からの動脈血流を総腸骨動脈12に運び、動脈瘤壁26上の圧力を減少させ、それによって動脈瘤の破裂または不全の可能性を防ぎまたは減少させることである。

【0057】

20

多くの形状の適するエンドグラフト28が、例えば、上記で引用された参考文献に記載されているように、当業者に公知であり、本発明の目的のために使用され得る。また、それらに限定されないが、多くの商業的会社が提供しおよび/または開発している脈管内グラフト、例えばMedtronic(AneuRx, Talent)、W.L. Gore(Excluder)、Cook(Zenith)、BostonScientific/-TriVascular(TriVascular)およびEndologix(PowerLink)などのデバイスおよび方法も本発明の実施において有用であり得る。

【0058】

使用され得るいくつかの公知のエンドグラフトは、PTFEまたはポリエステルなどの適する物質で形成された可撓性のファブリック膜で被覆されかつ、グラフトを管壁に固定するためのフック、かかり(barb)またはクリップなどの固定要素を有する管状金属製フレームを含む。本発明の方法およびデバイスは、広範囲の型の公知のエンドグラフトに関して有効であり、将来考案されるであろう多くのエンドグラフト構造に関して潜在的に有用であると考えられる。

30

【0059】

上記脈管内グラフトによって取り扱われない主な問題の1つは、エンドグラフトと動脈瘤管壁との間のグラフト周辺空間への残存流、エンドリークとして通常呼ばれる合併症、の問題である。漏出の原因は、処置の際のデバイス関連問題および副行動脈、例えば腰動脈または下腸間膜動脈、から囊への逆行性流から、グラフト自体の欠陥、例えばファブリック中の穴やエンドグラフトの組み立て要素間の継ぎ目を離された連結および望ましくないファブリック多孔性、により生じる漏出まで様々である。動脈瘤壁上の圧力の持続および/または圧力の再導入または圧力の増加は、エンドリークが動脈瘤の大きさの増加を伴う場合には特に、患者を破裂の連続した危険にさらし得る。

40

【0060】

上記したように、動脈瘤バイパスエンドグラフト、例えばエンドグラフト28は、漏出を受けやすい。動脈瘤治療は従って、動脈瘤中に脈管内グラフトをただ置くことよりも、エンドグラフトと動脈瘤壁との間のグラフト周辺空間をさらに満たして動脈瘤囊内からのエンドリークを封止しかつ将来のエンドリークの発生を防ぎ、こうして動脈瘤囊を安定化させることにより著しく有効にされ得る。これらは、動脈瘤囊に詰め込まれ、囊内のエンドリークネクサスに塞栓を起こし、囊中に追加の流体または血液を排出しまたはもたらす副行動脈などの供給管を塞ぐことによって達成され得る。

50

【 0 0 6 1 】

エンドリークを管理する目的で、本発明のこの局面の方法およびデバイスは、デリバリー目的のための、標的部位として記載され得るもの、動脈瘤体積 38 (これは、この場合、動脈瘤 20 内のエンドグラフト 28 の周りの利用できる体積であり、グラフト周辺空間としても知られる) 内に配置される 1 群または複数の、比較的小さい、エラストマー状の少なくとも部分的に網目状のインプラント 36 を提供する。網目状構造は、フォームの孔が、インプラントの全体積にわたって連続通路と相互連結した形態を含む。あるいは、規格化された形状または標的部位に集合的に適合するように選択された形状の少数の比較的大きい、少なくとも部分的に網目状のエラストマーインプラント 36 を含む 1 群のインプラントが使用され得る。図 1 に、種々の大きさのインプラント 36 の混合物の使用を示す。

10

【 0 0 6 2 】

好ましくは、インプラント 36 は、標的部位を満たすのに適する数が標的部位の体積および形状についての入手可能な情報に従って予め選択され得るように、規定された形状および公知の寸法の、相互連結した連通孔を有する要素を有して少なくとも部分的に網目状である分離した生物耐久性エラストマーマトリックスで構成される。また各インプラント 36 は有益には、緩和された構成からデリバリーデバイスによるデリバリーのための第 1 のコンパクトな構成へ圧縮されたインプラント 36 がインビトロで第 2 の作業構成へ膨張するように、生物学的部位へのデリバリー後にその形状を少なくとも実質的に取り戻すところの弾力的に圧縮可能なエラストマーのマトリックスを含む。

20

【 0 0 6 3 】

標的部位と比較して比較的小さい、相当数の、例えば約 1 ~ 約 200 の、または約 30 以上すらの 1 群の流体浸透性エラストマーの網目状インプラントの使用が、典型的な AAA の異方性の嚢形状または他の問題のある脈管部位を好適に満たすのを促進する上で有利であり得る。これは、単一のまたは少数の大きいインプラントを長くて狭いおよび/または直径の小さいカテーテル、針またはカニューラによってデリバリーすることが極めて困難であることにより必要とされる。エンドリーク治療部位は、既に存在するエンドグラフトまたは脈管内問題のための予防または手術周辺治療のためにインプラントが挿入される前に置かれたエンドグラフトの周辺の空間における狭い通路および処理可能性の欠如故に接近することがよりに困難にされ得る。また、動脈瘤嚢の異方性の不規則な大きさおよび形状の場合には、動脈瘤嚢をより小さいインプラントで満たすまたは実質的に満たすことがより容易であろう。そのような小さくて低密度の圧縮可能なインプラントの 1 群を使用することにより、異方性のまたは他の標的部位の形状への移植されたマトリックスの良好な適合が得られ得る。

30

【 0 0 6 4 】

網目状の相互連結した形態を含むインプラント 36 の構造は、細胞の成長を支持し、インビボでの細胞の内部成長および増殖を可能にすることができる。また、例えば脈管構造問題の治療のための、インビトロまたはインビボで使用されて細胞増殖のための基体を提供し得るインビボ生物学的移植可能なデバイスとして有用である。所望により、インプラントは、血栓性であり得る。また、インプラントマトリックス物質が、インプラントの内部へおよび好ましくは内部全体にわたって細胞の増殖および組織の内部成長を促進することが意図されたミクロ構造を有することが好ましい。1 実施態様では、本発明の網目状エラストマーマトリックスが、細胞の付着、移動、増殖および/またはコーティング (例えばコラーゲン) 沈着のための表面を提供することによって組織の内部成長を促進する。別の実施態様では、任意の型の組織、例えば上皮組織、結合組織、維管組織またはそれらの任意の組み合わせが、本発明の網目状エラストマーマトリックスを含む移植可能なデバイスの中へ成長可能である。本発明の別の実施態様では、本発明の網目状エラストマーのマトリックスを含む移植可能なデバイスが、その相互連結した孔の体積の実質的に全体にわたって組織内部成長を有し得る。時間が経つと、組織内部成長から生じるこの誘発された維管体が、移植可能なデバイスを導管内に組み入れさせ得る。また、導管の再疎通を防ぎ

40

50

得る。

【0065】

生物耐久性エラストマーの網目状インプラント36は、エンドグラフト28の周りの局所解剖学によって可能にされるあらゆる方向に動脈瘤体積38全体にわたって展開され得、動脈瘤の形に従い得、そして大動脈10の二股に分かれるところの下の股の体積40などのポケットまたは閉塞を占め得る。そのような方法での小さいインプラント36の使用は、画像化の際に検出されなかったかもしれないまたはその後成長したかもしれない動脈瘤体積におけるポケット、折り畳みまたは閉塞の、1以上のインプラント36によるまたはインプラントの一部による占有を可能にし得る。1実施態様では、比較的小さいインプラントおよび比較的大きいインプラントの両方が、先にデリバリーされた隣接するインプラントおよび/または局所解剖学によって、圧縮されそして適所に十分保持され得る。

10

【0066】

生物耐久性エラストマーの網目状インプラント36は、本発明の原則に従って構成され展開されると、動脈瘤体積38または標的部位もしくは空間を満たしまたは実質的に満たし、そして標的38内の血液の流動または他の移動を遅くしまたは阻止することができる。1実施態様では、動脈瘤体積38が、既にデリバリーされたものの他のインプラントが動脈瘤体積38に受け入れられ得ない程度に満たされまたは詰め込まれ、ここで、好ましくは、動脈瘤体積38の壁26が、壁の移動を阻止しまたは制限するようにインプラント36との接触によって多数の位置で支持される。別の実施態様では、動脈瘤体積38または標的部位もしくは空間がインプラント36によって過剰に満たされまたは過剰に詰め込まれる。別の実施態様では、動脈瘤体積38または標的部位もしくは空間がインプラント36によって不十分に満たされまたは不十分に詰め込まれる。充填の1つの有用な程度は、いずれのインプラントも標的部位での移動の自由を有せず、各々がその隣または局所解剖学により移動を拘束されているような程度である。しかし、最初のうちは、少なくとも最初に到達するインプラントおよび標的部位を治療するために選択された群におけるインプラントの数の恐らく50%までまたはそれより多くは、それ自体の配位を自由に見出すことができる。上記部位が部分的にまたは完全に満たされると、インプラント36の大きさおよび数に応じて、エンドグラフト28と接触しないものが相当数あり得る。

20

【0067】

動脈瘤部位を部分的に満たすことによって何らかの利益が得られ得るが、完全に満たすまたは実質的に完全に満たすこと、あるいは部分的に過剰に満たすまたは実質的に過剰に満たすことが好ましい。また、動脈瘤を実質的に満たし、インプラントが上記部位の周りに間隔を置いて位置された多数の場所において動脈瘤壁26を有効に補強し、動脈瘤壁の脈打つ動きを阻止しまたは制御するのが有用であるが、インプラントの配位の調整または互いに対する移動の自由度は制限される。そのような実質的に満たすまたは緩く詰め込むことは、エンドグラフトと動脈瘤または他の標的管壁との間に延びるインプラント物質の1以上の橋を提供して上記壁を補強することができる。何ら特定の理論に縛られることなく、本発明方法は、標的38における血液移動に対する1群のインプラント36の累積効果が、動脈瘤壁26上の圧力を減じまたは、動脈瘤壁26を圧迫しそしてその拡張または他の望ましくない効果を引き起こし得る、標的38における血行力学の混乱を減ずるように行われる。

30

40

【0068】

本発明の方法の実施態様は、複数の成形された網目状エラストマーインプラント36をグラフト周辺空間に導入して動脈瘤を実質的に満たすことを含む。すなわち、本発明方法の望ましい1実施態様では、インプラントが、それらを挿入することがもはや合理的には可能でないところまで標的体積中に連続して導入される。いくつかの場合には、過剰に詰めることも可能でありまたは必要であり得る。他の場合には、実質的に過剰に詰めることも可能でありまたは必要であり得る。別の実施態様では、標的脈管部位を満たすことまたはそこに詰めることおよび詰める度合は、血管造影図または血管造影法によってモニターされ、「流動なし」の血管造影結果が達成されるまで続けられる。1実施態様では、動脈

50

瘤の1以上の離れたまたは接近できないポケットまたはコーナーがインプラントによって占有されなくてもよく、または十分には占有されなくてもよい。さらに、たとえ互いに接触するとしても、隣接するインプラント間に何らかの損失空間があり得ることが予想される。動脈瘤が満たされる程度は、過度の困難なしにおよび、標的脈管の付随的損傷または破裂の危険または標的空間における接近可能性なしに達成され得る程度であり得る。

【0069】

本発明の実施態様は、標的部位へ網目状エラストマーインプラントをデリバリーすることおよび上記インプラントを標的部位中に解放することを含む。ここで、各々個々のインプラントの位置および配位は、局所解剖学によって、使用されるならばエンドグラフトによって、および隣接するインプラントによって決定される。すなわち、特定のインプラントまたは任意のインプラントの位置および配位は、予め決定されなくてもよいが、インプラントが導入されるところの環境に従ってインプラントによって受動的に決定され得る。一般に、その可能性を排除することなく、本発明において使用されるインプラントは、標的部位で任意の環境構造に能動的に固定されまたは取り付けられる必要はない。しかし、本発明のいくつかの実施態様は、標的部位をインプラントで十分満たしまたは詰めることが意図され、ここで、インプラントは全てではないがそのほとんどが、それらの隣によって、部位解剖学によって、またはエンドグラフトまたは他のプロテーゼによって適所に保持されるであろう。インプラントは有利には、生物耐久性物質で形成されて永久の囊閉塞およびエンドリークの解決を促進することができる。

10

【0070】

図5では、同じ解剖学および構造は図1で使用されたものと同じ参照番号を有し、その構造は、再び記載される必要はない。この実施態様において、大動脈瘤20は、患者の左手総腸骨動脈12に沿って内腸骨動脈16との交点まで延び、エンドグラフト28は左手内腸骨動脈16をバイパスしてそれを大動脈流から遮断する。しかし、制御されないならば、左手内腸動脈16は、血液を動脈流20に逆流させることができる。恐らくAAA患者の30%もが、総腸骨動脈に沿った動脈瘤の成長を示す。

20

【0071】

図5に示されるように、上方の大動脈10内に通じるいくつかの供給動脈56があり、腰動脈および下腸間膜動脈を包含し得る。供給動脈56は、タイプIIのエンドリークの原因でもあり得、動脈瘤体積38への逆流を付与し得る。

30

【0072】

図5では、インプラント36が動脈瘤体積38内に濃淡によって一般に示されており、上記濃淡は、図1に関して記載されたように、体積38を治療するために選択された1群のインプラント36を示すことが理解され得る。本発明のデバイスおよび装置を使用して動脈瘤体積38を網目状エラストマーインプラント36で満たしまたは実質的に満たすことにより、供給動脈56の1つなどの供給動脈の入口点は1以上のインプラント36の網目状物質によって閉塞され得る。そのような閉塞するインプラント36は、最初は、供給動脈からの血流を遅くする上で有益であり得る。そのうちに、インプラント物質および構造によって促進されまたは受け入れられた、インプラント中への組織の内部成長が、供給動脈の完全な閉塞およびそこからの流れの阻止をもたらし得る。インプラント36の存在に対するホストの自然の異物反応の要素として刺激される組織成長も、個々のインプラント36の間または1以上のインプラント36とホストの解剖学との間に生じて、そのような閉塞に寄与し得る。

40

【0073】

また、本発明の記載されたエンドリーク治療法は、供給管および排出管を通る血液の流入および流出を閉塞することによって標的部位での1または複数のエンドリークを封止するために有効であり得ることが予想される。本発明は特定の理論によって何ら縛られないし、そのような実施態様に限定されないが、標的部位を実質的に圧縮の状態の生物耐久性エラストマーの網目状インプラント36で実質的に満たすことが、エンドリークを封止しかつ供給管および排出管を閉塞する上で特に有効であり得ることが予想される。

50

【 0 0 7 4 】

しかし、所望ならば、標的部位での側枝管または供給管および／または排出管の閉塞が、生物耐久性エラストマーの網目状物質の 1 以上の比較的大きいインプラントを標的部位にデリバリーすることによって行われ、そして標的部位の内部周辺表面のかなりの部分のかなりの面積にわたって延びかつかなりの部分と適合するように構成され得る。単一のまたは多数のインプラントの使用は、動脈瘤壁 2.6 へ通じまたは排出し得る脈管構造の小さい管を閉塞する上で更に有効であり得る。これらの小さい管は、エンドリークの原因であり得る。適切に構成されデリバリーされ位置された、そのような側枝管を閉塞するインプラントは、エンドリークの原因であり得るそれぞれの周辺領域へ通じる 1 以上の側管を閉塞し得る。そのような側枝管を閉塞するインプラントは、比較的薄くかつ形状がシート様または薄片状またはキャップ (cap) 様またはボール (bowl) 様であり、標的部位において 1 以上の他のインプラントと協働し得る。あるいは、標的部位の内部表面と適合するようにインシチューで配位された表面を有する、側枝管を閉塞するインプラントは、標的部

10

【 0 0 7 5 】

別の局面では、本発明は、動脈瘤などの標的脈管部位へ導くまたは排出するエンドリークの治療または予防のためのデバイスまたは方法を提供することによってこれらの問題を解決する。上記デバイスまたは方法は、単一のまたは複数の網目状の流体浸透性エラストマーインプラントを圧縮された状態で標的部位へデリバリーすることを含み、上記インプラントは、デリバリーシステムから解放されると部分的にまたは実質的に回復する。

20

【 0 0 7 6 】

本発明に従う標的部位での側枝管または供給管および／または排出管の閉塞または塞栓形成などの後発性の、術後のエンドリーク治療法の別の実施態様では、患者の症状が、正確に位置を突き止められかつ接近され得る分離した局所的エンドリークを含み、比較的少数の生物耐久性の網目状エラストマーインプラント、例えば 1 ~ 約 10 のインプラント、好ましくは 1 ~ 約 4 のインプラントが囊内の標的部位にデリバリーされて 1 または複数のエンドリークネクサスに塞栓を形成する。非常に圧縮可能なインプラントがそのような数で使用され得る。

【 0 0 7 7 】

そのような側枝管を閉塞するインプラントのために適するマトリックスは、規定の形状および既知の寸法の相互連結した連通孔を有する要素を有して網目状にされた生物耐久性エラストマーを包含する。適する物質は、弾力的に圧縮可能であり、緩和された構成からデリバリーデバイスによるデリバリーのための第 1 のコンパクトな構成へ圧縮されたインプラント 3.6 が第 2 の作業構成に膨張するように、生物学的部位へのデリバリー後にその形状を取り戻すことが可能である。しかし、好ましいマトリックスは、インプラント 3.6 と実質的に類似の物質特性を有しかつ、細胞成長を支持しインビボでの細胞の内部成長および増殖を可能にすることができる網目状の相互連結した形態を含む。あるいは、本明細書に記載したようにあるいは当業者に公知であるように、組織の内部成長を表面上にまたはインプラントの内部の中へ可能にする。そのようなインプラントは、所望ならば、エンドリークに関して完全には有効でないことが分かっている公知のエンドグラフト移植処置を補足するために使用され得る。

30

40

【 0 0 7 8 】

側枝管の閉塞のまたは、それぞれの標的脈管空間を伴う動脈瘤囊を満たすインプラントの寸法合わせ (sizing) は、標的脈管部位の体積に加えてまたは上記体積に優先して、多くの因子、例えば、デバイスの膨張および／または導管および動脈の自然の拡張または周囲の脈管内組織および末梢組織の緩和、の影響を受け得る。何らの特定の理論に縛られることなく、インプラントは、固有に 3 % まで、または別の実施態様では 10 % まで膨張し得ることが可能である。また、上記導管および動脈、脈管内または周辺壁組織は、1 実施態様では 5 % まで自然に拡張または膨張または緩和することができ、別の実施態様では 15 % まで、さらに別の実施態様では 30 % まで、別の実施態様では 60 % まで可能である

50

。

【0079】

動脈瘤嚢体積または標的部位もしくは空間をインシチューで1の標的部位につき多数のインプラント、例えば2以上のインプラントで満たすまたは実質的に満たすことに関する本発明のほとんどの実施態様では、各々個々のインプラントの体積は標的体積よりも実質的に小さく、例えば標的体積の少なくとも約25%より小さく、好ましくは標的体積の少なくとも約50%より小さく、より好ましくは標的体積の90%より小さい。

【0080】

別の実施態様では、脈管奇形用途などのためのそのような移植可能なデバイスが、時間が経つにつれてその孔が生物学的流体、体液および/または組織で満たされてきたときですら、それらが存在するところの生物学的部位を完全には満たさないこと、および、個々の移植されたエラストマーマトリックス36が、多くの場合に、必ずしもではないが、そこへの入口内で生物学的部位の50%以下の体積を有するであろうことが意図される。別の実施態様では、個々の移植されたエラストマーマトリックス36が、そこへの入口内で生物学的部位の75%以下の体積を有するであろう。別の実施態様では、個々の移植されたエラストマーマトリックス36が、そこへの入口内で生物学的部位の95%以下の体積を有するであろう。

10

【0081】

比較的小さいまたは大きいインプラントを使用するとき、その数はそれに応じて調整され得る。1実施態様では、インプラントが、動脈瘤嚢または他の標的体積を完全に満たしそして覆い隠すように選択されなくてもよいが、圧縮およびデリバリー前のインプラントの総体積は標的体積の一部、例えば標的体積の約20~約60%を占めるように選択され得る。別の実施態様では、圧縮およびデリバリー前のインプラントの総体積が標的体積の約60~約90%を占めるように選択され得る。別の実施態様では、インプラントが、標的体積の約90~約110%を占めるように選択され得る。別の実施態様では、インプラントが、標的体積の約90~約99%を占めるように選択され得る。別の実施態様では、インプラントが、標的体積の約99~約110%を占めるように選択され得る。別の実施態様では、圧縮およびデリバリー前のインプラントの総体積が、標的体積の約110~約150%を占めるように選択され得る。別の実施態様では、圧縮およびデリバリー前のインプラントの総体積が、標的体積の約150~約200%を占めるように選択され得る。しかし、理解されるように、本発明は、そのような比較的少数のインプラントが標的部位を満たしまたはもしかすると覆い隠すのに適切であるところの実施態様をも意図する。

20

30

【0082】

何ら特定の理論に縛られないが、圧縮およびデリバリー前および/または回復後のインプラントの総体積が標的の管または脈管状態または脈管奇形よりも大きい場合にインプラントを適合させる必要があるならば、標的の管または脈管状態が拡張し得ることが予期され得る。1実施態様では、インプラントが標的部位ヘデリバリーされそしてデリバリーの際のその圧縮された状態から拡張した後、および、時間が経つにつれてその孔が生物学的流体、体液および/または組織で満たされてきたとき、脈管奇形用途のためのそのようなインプラントは、それが存在するところのまたはそこへの入口内の生物学的部位の約60%より大きい体積を有する。別の実施態様では、インプラントが標的部位ヘデリバリーされそしてデリバリーの際のその圧縮された状態から拡張した後、および、時間が経つにつれてその孔が生物学的流体、体液および/または組織で満たされてきたとき、脈管奇形用途のためのそのようなインプラントは、それが存在するところのまたはそこへの入口内の生物学的部位の約80%より大きい体積を有する。別の実施態様では、インプラントが標的部位ヘデリバリーされそしてデリバリーの際のその圧縮さ

40

50

れた状態から拡張した後、および、時間が経つにつれてその孔が生物学的流体、体液および/または組織で満たされてきたとき、脈管奇形用途のためのそのようなインプラントは、それが存在するところのまたはそこへの入口内での生物学的部位の約98%より大きい体積を有する。別の実施態様では、インプラントが標的部位へデリバリーされそしてデリバリーの間のその圧縮された状態から拡張した後、および、時間が経つにつれてその孔が生物学的流体、体液および/または組織で満たされてきたとき、脈管奇形用途のためのそのようなインプラントは、それが存在するところのまたはそこへの入口内での生物学的部位の約105%より大きい体積を有する。別の実施態様では、インプラントが標的部位へデリバリーされそしてデリバリーの間のその圧縮された状態から拡張した後、および、時間が経つにつれてその孔が生物学的流体、体液および/または組織で満たされてきたとき、脈管奇形用途のためのそのようなインプラントは、それが存在するところのまたはそこへの入口内での生物学的部位の約125%より大きい体積を有する。別の実施態様では、インプラントが標的部位へデリバリーされそしてデリバリーの間のその圧縮された状態から拡張した後、および、時間が経つにつれてその孔が生物学的流体、体液および/または組織で満たされてきたとき、脈管奇形用途のためのそのようなインプラントは、それが存在するところのまたはそこへの入口内での生物学的部位の約135%より大きい体積を有する。さらに別の実施態様では、インプラントが標的部位へデリバリーされそしてデリバリーの間のその圧縮された状態から拡張した後、および、時間が経つにつれてその孔が生物学的流体、体液および/または組織で満たされてきたとき、脈管奇形用途のためのそのようなインプラントは、それが存在するところのまたはそこへの入口内での生物学的部位の約150%より大きい体積を有する。さらに別の実施態様では、インプラントが標的部位へデリバリーされそしてデリバリーの間のその圧縮された状態から拡張した後、および、時間が経つにつれてその孔が生物学的流体、体液および/または組織で満たされてきたとき、脈管奇形用途のためのそのようなインプラントは、それが存在するところのまたはそこへの入口内での生物学的部位の約200%より大きい体積を有する。

【0083】

さらに、本発明は、標的の利用可能な体積に、適する導入器具によってデリバリーされた圧縮された弾力のあるインプラントを実質的に詰めるところの治療方法を包含する。

【0084】

本発明によれば、再疎通および移動に対して抵抗性である、動脈を通してデリバリーされ得るインプラントを使用する脈管内治療デバイスおよび方法が提供される。カテーテルまたは他の導入器による動脈を通るデリバリーは、比較的外傷の少ない処置であって、脈管グラフトの外科的移植などのより侵襲的な処置の合併症に取り組むために術後に使用され得、また、最低限に侵襲的である、カテーテルによってデリバリーされる脈管内グラフトの場合には、切開する外科的修復に対する代替法である。理解されるように、ほとんどの場合、動脈によるデリバリーのために設計されたインプラントは、所望ならば、例えばより実質的な外科的処置への補助として、経皮的にデリバリーされ得る。

【0085】

側枝管または供給管または排出管の閉塞に関する実施態様などの他の実施態様では、比較的少数のインプラント、例えば1標的部位に対して1~4のインプラントを用いて、圧縮およびデリバリーの前および/または回復の後のインプラントの総体積が脈管部位の標的体積の約85%より多く、好ましくは脈管部位の標的体積の約98%より多く、より好ましくは脈管部位の標的体積の約102%より多く、最も好ましくは脈管部位の標的体積の約125%より大きい。側枝管または供給管または排出管の閉塞に関する別の実施態様では、比較的少数のインプラント、例えば1標的部位に対して1~4のインプラントを用いて、圧縮およびデリバリーの前および/または回復の後のインプラントの総体積が脈管部位の標的体積の約135%より大きい。

【0086】

側枝管または供給管または排出管の閉塞に関するさらに別の実施態様では、1標的部位に対して1~4の範囲の数のインプラントを用いて、圧縮およびデリバリーの前および/

または回復の後のインプラントの総体積が脈管部位の標的体積の約 150%より大きい。側枝管または供給管または排出管の閉塞に関するさらに別の実施態様では、1 標的部位に対して 1 ~ 4 の範囲の数のインプラントを用いて、圧縮およびデリバリ - の前および / または回復の後のインプラントの総体積が脈管部位の標的体積の約 200%より大きい。

【0087】

インプラント 36 は、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ、そしてその部位で拡張してその最初の圧縮されていない体積または圧縮永久歪のために調整されたその緩和された体積を部分的にまたは完全に取り戻す。インプラント 36 のいくつかまたは全ては、インシチューで押しつけられたまままたは圧縮されたままであってもよい。すなわち、圧縮前のその体積を完全に回復しなくてもよい。1 実施態様では、本発明のエラストマーマトリックスが、標的脈管欠陥、例えば動脈瘤またはエンドリークにおける移植のために圧縮された後に実質的な回復、例えば、少なくとも 1 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 50%までの回復を可能にするのに十分な弾力、およびいくつかの場合には、マトリックスが薬学的に活性な剤、例えば薬物、の制御された放出のためおよび他の医薬用途のために使用されるのに十分な強度およびフロースルーを有する。別の実施態様では、本発明のエラストマーマトリックスが、ヒトの体内における移植のために圧縮された後に少なくとも 1 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 60%までの回復を可能にするのに十分な弾力を有する。別の実施態様では、本発明のエラストマーマトリックスが、標的管における移植のために圧縮された後に少なくとも 1 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 90%までの回復を可能にするのに十分な弾力を有する。別の実施態様では、本発明のエラストマーマトリックスが、標的管における移植のために圧縮された後に少なくとも 1 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 97%までの回復を可能にするのに十分な弾力を有する。

10

20

【0088】

インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、緩和された構成の体積のサイズの少なくとも約 97%まで圧縮され得る。別の実施態様では、インプラント 36 がエラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、緩和された構成の体積のサイズの少なくとも約 95%まで圧縮され得る。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、緩和された構成の体積のサイズの少なくとも約 90%まで圧縮され得る。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、緩和された構成の体積のサイズの少なくとも約 80%まで圧縮され得る。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、緩和された構成の体積のサイズの少なくとも約 70%まで圧縮され得る。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、緩和された構成の体積のサイズの少なくとも約 50%まで圧縮され得る。

30

【0089】

インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、少なくとも 1 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 97%まで圧縮され得る。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、少なくとも 1 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 95%まで圧縮され得る。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、少なくとも 1 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 90%まで圧縮され得る。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、少なくとも 1 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 80%まで圧縮され得る。

40

50

。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、少なくとも 1 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 70 % まで圧縮され得る。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、少なくとも 1 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 50 % まで圧縮され得る。

【0090】

インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、少なくとも 2 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 80 % まで圧縮され得る。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、少なくとも 2 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 75 % まで圧縮され得る。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、少なくとも 2 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 70 % まで圧縮され得る。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、少なくとも 2 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 60 % まで圧縮され得る。インプラント 36 は、エラストマー性であり、圧縮された状態で動脈瘤体積 38 または脈管閉塞部位ヘデリバリーされ得、少なくとも 2 つの寸法において、緩和された構成のサイズの少なくとも約 50 % まで圧縮され得る。

10

20

【0091】

1 実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーインプラントが、弾力的に回復し得、そして第 1 のコンパクトな構成から第 2 の作業構成へ短時間で拡張し得る。例えば、10 分までの間保持された 75 % 圧縮状態からの約 95 % 回復が 1 実施態様では 90 秒以下で得られ、別の実施態様では 40 秒以下で、更に別の実施態様では 20 秒以下で得られる。別の実施態様では、第 1 のコンパクトな構成から第 2 の作業構成への拡張が短時間で生じ、例えば、30 分までの間保持された 75 % 圧縮状態からの約 95 % 回復が 1 実施態様では 180 秒以下で得られ、別の実施態様では 90 秒以下で、別の実施態様では 60 秒以下で得られる。別の実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーインプラントが、30 分までの間保持された 75 % 圧縮状態の後に、約 10 分で、その緩和された構成によっ

30

【0092】

1 実施態様では、動脈瘤嚢に詰め込まれ、嚢内のエンドリークネクサスに塞栓を形成しそして動脈瘤嚢中へ排出する副行動脈などの供給管を閉塞するための、生物耐久性エラストマーの網目状インプラントの全てが、カテーテル、カニユーラ、内視鏡、関節鏡、腹腔鏡、膀胱鏡、注射器または他の適するデリバリーデバイスによってデリバリーされ得、そして、延長された期間、例えば少なくとも 29 日間、好ましくは少なくとも数週間、最も好ましくは少なくとも 2 ~ 5 年間またはそれより長く、満足に移植され得、あるいは生きている組織および流体にさらされ得る。

【0093】

特定の理論に何ら縛られることなく、網目状エラストマーインプラントが、体液が通過するまたは蓄積するところの導管または脈管、例えば標的動脈瘤嚢あるいは側枝または供給および / または排出管、の中に置かれまたはそこに運ばれると、血液などの体液の流れに対して直ちに抵抗を生じるであろうと考えられる。これは、炎症応答および、血栓形成応答故の塊形成をもたらす凝固カスケードの活性化と関連するであろう。すなわち、移植可能なデバイスによって誘発される局所的乱れおよび停滞点は、血小板の活性化、凝固、血栓形成および血塊をもたらし得る。インプラントの存在故に血栓形成の自然プロセスが誘発され、エンドリークまたは嚢の治療を扱う第 1 段階を開始するであろう。特定の理論に何ら縛られることなく、血栓形成および / または炎症応答は、導管、例えば標的動脈瘤嚢あるいは側枝または供給および / または排出管などでのインプラントの初期移動耐性を

40

50

助けるであろう。

【0094】

1実施態様では、細胞、例えば線維芽細胞および組織が、網目状エラストマーインプラント、例えばインプラント36によって表されるものの中に侵入し、成長することができる。そのうち、そのような内部成長が、挿入された網目状エラストマーインプラントの内部孔および隙間の中へ延び得る。ついには、エラストマーインプラントが、その部位またはインプラントの中の隙間空間を占有し得る塊を生じるところの増殖する細胞内部成長によって実質的に満たされるようになり得る。時間の経過とともに、組織内部成長から生じるこの誘発された維管体は、移植可能なデバイスを導管中に組み入れさせることができる。

1実施態様では、そのような移植可能なデバイスはまた、ついには統合される、例えば組織とともに内部成長されまたは生体統合されるようになり得る。内部成長可能な組織の種類は、それらに限定されないが、線維組織および内皮組織を包含する。

10

【0095】

時間の経過とともに、この組織内部成長から生じるこの誘発された維管体は、移植可能なデバイスを導管中に組み入れさせることができる。別の実施態様では、網目状の形態またはミクロ構造が、移植可能なデバイスが細胞および線維組織と共に完全に内部成長しかつ増殖するようになることを可能にし、そしてそのような特徴を生物学的に強固で有効かつ耐久的に恐らく封じるであろう。インプラントは、そのような内部成長し増殖した組織によって、管腔中のホスト組織に統合されることができ、そして移動の可能性が非常に低く、そのため、閉塞プロセスを無にしたり逆行させることがない。特定の理論に何ら縛られることなく、相互連結した孔または網目状の形態または網状組織を有しないマトリックスまたはインプラントは、管腔中のホスト組織に統合されることができず、そして移動の可能性または塞がれた流体によって圧力が高まったときの破裂の可能性が非常に高く、そのため、閉塞プロセスを無にしたり逆行させる。いくつかのインプラントは、組織の進入を最初の2、3の表面層に関して可能にするがそれを超えず、管腔中のホスト組織との小さい統合をなおももたらし、従って移動の可能性あるいは塞がれた流体によって圧力が高まったときの破裂の可能性が非常に高く、そのため、閉塞プロセスを無にしたり逆行させるかもしれない。

20

【0096】

別の実施態様では、組織内部成長および増殖がまた導管の再疎通を防ぎ得る。別の実施態様では、組織内部成長が、持続し、無害でおよび/または機械的に安定であり得る瘢痕組織である。別の実施態様では、時間の経過とともに、例えば2週間～3ヶ月乃至1年にわたって、網目状エラストマーインプラントが組織、線維組織、瘢痕組織などによって完全に満たされおよび/または統合され得る。組織内部成長は、時間の経過とともに、体管腔または周囲の管もしくは組織への組み入れ及び統合ならびに移植可能なデバイスの移動および再疎通に対する非常に有効な耐性をもたらし得る。

30

【0097】

動脈瘤体積38中のインプラント36の存在は、望ましくは、最少量のまたはほんの限られた炎症反応を伴って異物ホスト反応の開始を生じ、インプラント36の内部への組織内部成長を可能にし得る。本明細書における発明および関連出願の発明によれば、インプラント36は望ましくは、インプラント36の周辺体積中だけでなくインプラントの内部へのそのような組織内部成長を可能にしたり促進するために適する物質で作られ、構成され、そして所望により処理され得る。そのような内部成長を促進する適する構造的特徴は、以下に更に記載される。広範囲にわたりかつ有効な組織内部成長は、インプラントを動脈瘤20の適所に固定することができ、また、以下においてより詳細に記載する。これらの結果は、標的脈管部位の有効な閉塞を、およびその遮断(obliteration)すらを生じ得る。やがて、標的脈管部位、例えばエンドリーク、動脈瘤囊20、はいくつかの場合には、動脈瘤関連の重大な逆の結果の危険が実質的に減少されまたは除去すらされて、「健康な」瘢痕組織の固体塊に変えられ得る。

40

【0098】

50

1 実施態様では、動脈瘤嚢に詰め込まれ、嚢内のエンドリークネクサスに塞栓を形成し、供給管、例えば動脈瘤嚢への排出を行う副行動脈、を閉塞するためのエラストマー性網目状インプラントの全てが、生物耐久性でありまたは生物耐久性である物質から構成される。生物学的環境において長時間生物安定である有用なエラストマーまたは他のマトリックス物質または生成物は、本明細書において「生物耐久性」として記載される。本発明の実施において使用するためのそのような物質の特に有用な実施態様は、所望の期間、生物学的環境にさらされたとき、破損または分解、腐食またはその使用に関連する有用な機械的特性の劣化という重大な症状を示さない。移植の期間は、例えば29日間またはそれより長くあり得る。他方では、移植の期間は、例えば数週間、数ヶ月、例えば少なくとも6ヶ月、または数年、例えば少なくとも2年、5年またはそれより長くあり得、本発明のエラストマー生成物が組み入れられるところのホスト生成物、例えばグラフトまたはプロテーゼの寿命、またはエラストマー生成物に対する動物ホストの寿命であり得る。

10

【0099】

しかし、何らかの量の亀裂、裂け目またはインプラントのための靱性及び剛性における低下（ESCまたは環境圧迫クラッキングと言うことがある）は、本明細書に記載される脈管内使用または他の使用に関係しないかもしれない。多くのインビボ用途、例えば脈管異常の治療のためのインプラント36として使用されるときには、あるとしても少しの機械的圧迫にさらされ、したがって、患者の重大な結末をもたらす機械的損傷を恐らく生じない。したがって、ESCの不存在は、本発明が意図されるそのような用途における適するエラストマーの生物耐久性のための必要条件ではないかもしれない。内皮化ならびに細胞の内部成長および増殖が進むときにエラストマー特性はあまり重要にならないからである。

20

【0100】

1 実施態様では、動脈瘤嚢に詰め込まれ、嚢内のエンドリークネクサスに塞栓を形成し、供給管、例えば動脈瘤嚢への排出を行う副行動脈、を閉塞するためのエラストマー性網目状インプラントの全てが、ホスト患者に移植されたときにあるとしても少しの不利な生物学的反応を誘発するという意味において生体適合性でありまたは生体適合性である物質から構成される。そのために、本発明における使用のための別の実施態様では、インプラントまたはそれが作られるところの物質が、意図される移植期間、意図される移植部位に置かれるときにインビボでそのような不利な反応または効果を誘発し得るところの生物学的に望ましくないまたは危険な物質または構造を含まない。そのようなインプラントまたはそれが作られるところの物質は従って、生物学的に耐えられる量の細胞毒素、突然変異原、発癌性物質および/またはテラトゲン（催奇形性要因）を全く含まないか極少量含むべきである。別の実施態様では、エラストマー性網目状インプラントの製造のために使用されるエラストマーの生物耐久性のための生物学的特徴が、生物学的劣化に対する耐性および、細胞毒性、血液毒性、発癌性、突然変異性または催奇形性の不在または極めて低い存在の少なくとも1を包含する。さらに、エラストマーのインプラントが、その有用な寿命にわたって不利な免疫学的反応または他の望ましくない反応特性を伴うことなくそのような好ましい生体適合性を保持することが望ましい。

30

【0101】

先の記載から、生物耐久性および生体適合性は異なる特性であるが、いくつかの化学的特徴が生物耐久性および生体適合性の両方に関連しまたはそれらを与え得ることが理解されるであろう。いくつかの好ましい実施態様は、先の意味において生物耐久性でありかつ生体適合性である。

40

【0102】

動脈瘤嚢に詰め込まれ、グラフト周辺空間に詰め込まれ、嚢内のエンドリークネクサスに塞栓を形成し、供給管、例えば嚢への排出を行いまたは追加の流体または血液をもたらすところの副行動脈、を閉塞するためのインプラントの全てが同じ大きさおよび形状であり得る。別の実施態様では、インプラントが種々の大きさおよび形状になり得る。また、望ましくは、インプラントが、その停留状態においてまたは圧縮状態でのデリバリーの後

50

に実質的に回復した後に、副行管に沿って動脈瘤体積の外へ移動するには大きすぎるように選択される。好ましくは、インプラントが、そのデリバリーデバイスから完全に取り外されると得られる大きさを有する動脈瘤体積中にデリバリーされ、上記大きさは、副行管を介してのそのような移動を防ぐのに十分な大きさである。別の実施態様では、インプラントが、その停留状態において、またはインプラントがそのデリバリーデバイスから完全に取り外されると（圧縮状態でのデリバリー後）得られる大きさを有する動脈瘤体積にデリバリーされた状態において、動脈瘤の頸部または動脈瘤を血液を運ぶ管腔または脈管に連結する動脈瘤壁中の開口の外に実質的にまたは完全に移動するには大きすぎるように選択される。インプラントの一連の占有体は、カテーテルデリバリーを可能にする大きさ、形状および構成を有するように選択され得、そして例えば治療体積のかなりのまたは実質的な部分を占有するようにまたは治療体積に過剰に詰め込まれるように選択され得るが、全部ではないがほとんど場合に、治療体積中のまたはそこを通る血液の流れを制限するように選択され得る。

10

20

30

40

【0103】

成形された個々のインプラントは、ある範囲の構成の任意の1つを有し得る。上記構成は、円筒形、中空の中央を有する円筒形、環状部分を有する円筒形、円錐形、円錐台形、一端が先細の円筒形、両端が先細の円筒形、弾丸形状、リング形状、C型形状、S字らせん状、らせん状、球状、中空の中央を有する球状、中央以外で中空である球状、スリットを有する球状、楕円形、長円形、多角形、星状、これらの2以上の複合または組み合わせ、当業者に明らかであろう適し得る他のそのような構成およびこれらのソリッドのものおよび中空のものを包含する。他の形状は、必ずしもそれらに限定されないが、ロッド、球、立方体、ピラミッド形、四面体、円錐、円柱、台形（trapezoid）、平行六面体、長円、紡錘状、管状またはスリーブ状、または折り畳み状の、コイル状の、らせん状のまたは他のよりコンパクトな構成を包含する。中空体は、インプラントの外側表面によって規定されるインプラントの所与のバルク体積に関して、同様の大きさの「ソリッドの」インプラント、すなわちその全体積が多孔性物質で満たされているインプラント、よりも少ない多孔性物質を使用するときには有用であると考えられる。本発明の目的のためのインプラントのバルク体積を考慮するとき、重要なことは、上記インプラントが標的部位において占有する体積であり、そこから他のインプラントは除かれ、上記インプラントが適切な構成または構造を有するならばバルク体積は望ましくは内部中空体積を含み得る。

【0104】

好ましい中空体は、そのインプラントのバルク構成の内部への直接の流体接近を可能にするための開口または開口面を有し得る。他のありうる実施態様は、2003年10月22日に出願された、係属中の、本発明と譲受人が同じである米国特許出願No. 10/692, 055に記載されており、これは、引用することによりその全体が本明細書に組み入れられる。成形されたインプラントのさらにあり得る実施態様は、インシチューでインプラントにより占有される体積に関して、圧縮されたときによりコンパクトな構成を与えるように、先の構成を折り畳む、コイル状にする、先細にするまたは中空にするなどにより変形することを包含する。ソリッドのまたは中空にされた比較的簡単な細長い形状、例えば円筒状、弾丸状および先細の形状を有するインプラントが、本発明の実施において特に有用であると考えられる。

【0105】

図2は、適する網目状エラストマーマトリックス物質で形成された一般に管状のインプラント42を表し、本明細書の他の箇所に記載されているように、外側周辺44またはエンベロープを有し、それは直円柱である。インプラント42の内部は、インプラント42の全体の圧縮性を高めるために彫られており、末端が開いた中空体積46を有し、これも直円柱であり得、または任意の他の望ましい形状であり得る。

【0106】

図3は、外側周辺49および出口のない（blind）中空体積50を有する弾丸状インプラント48を示す。先細のまたは弾丸形状の外側プロファイルは、中空でなくてもあって

50

も、カテーテルデリバリーを容易にし得ると考えられる。図 4 は、外側周辺 5 3 および開いた先端を有する中空体積 5 4 を有する、先細の円錐台形のインプラント 5 2 を示す。重ね合わせを防ぐために、インプラント 5 2 の基部に任意的な環状の壁 5 5 が付与され得る。それらの形状、インプラント 4 8 および 5 2、以外のは、インプラント 4 2 に一般的に類似し、3 つのインプラント 4 2、4 8 および 5 2 は全て、任意の所望の外側または内側断面形状、例えば円、正方形、矩形、多角形などを有し得る。追加のあり得る形状は以下に記載される。あるいは、インプラント 4 2、4 8 および 5 2 は「ソリッドの」ものであってもよく、任意の記載された外側形状を有し、全体にわたって網目状物質で構成されかつ肉眼で見える中空の内部を有しない。好ましくは、任意の中空内部が閉じられていないが肉眼的には流体の進入に対して開いている、すなわち、流体が、インプラント構造の肉眼で見える内部、例えば中空 4 6、5 0 または 5 4 に直接接近でき、また、その孔ネットワークを通してインプラント中へ移動できる。

【0107】

インプラント 4 2、4 8 および 5 2 のそれぞれの外側周辺 4 4、4 9 および 5 3 またはインプラント 3 6 の他の有用な形状は、非常に滑らかであるように示されているが、所望の目的のためにより複雑な形状を有し得る。例えば、インシチューでインプラント間の相互係合を促進して標的部位の安定化を促進するために波形がつけられる。

【0108】

好ましくは、インプラントバルク体積に対する中空 4 6、5 0 または 5 4 の体積が、インプラント 4 2、4 8 および 5 2 が血液流に抵抗するのをなおも可能にしながら圧縮性を高めるように選択される。すなわち、インプラントの中空内部体積が、それぞれのインプラント体積の任意の適する割合を構成し得る。例えば約 10 ~ 約 90 % の範囲にあり、他の有用な体積が約 20 ~ 約 50 % の範囲にある。

【0109】

成形 (shaping) および寸法合わせは、移植可能なデバイスを特定の患者における特定の治療部位へ適合させるための慣用の成形および寸法合わせを包含し得、例えば画像化または当業者に公知の他の技術により決定される。形状は、作業に役立つ構成であり得、例えば、上記係属中の出願に記載された形状および構成のいずれかであり得、あるいは、形状はバルクストック (bulkstock) のためであり得る。ストック用のものは、その後、最終使用のために切断され、トリミングされ、打ち抜きされまたは他の成形処理に付され得る。寸法合わせおよび成形は、例えば、ブレード、パンチ、ドリルまたはレーザーを使用して行われ得る。別の実施態様では、寸法合わせおよび成形が、機械にかけることにより行われ得る。これらの実施態様の各々において、成形および寸法合わせのための切断道具、例えばブレード、パンチ、ドリルまたは機械設備のプロセス温度は室温であり得、いくつかの場合には、必要ならば後の洗浄工程において容易に洗い流され得る冷却剤または潤滑剤によって、成形および寸法合わせを容易にすることができる。別の実施態様では、成形および寸法合わせのための切断道具のプロセス温度が、約 100 より高くあり得る。別の実施態様では、成形および寸法合わせのための切断道具のプロセス温度が、約 130 より高くあり得る。1 実施態様では、仕上げ工程が、生体組織を刺激し得る肉眼で見える突出部、例えば筋交い (strut) など、のトリミングを包含し得る。別の実施態様では、仕上げ工程が、加熱焼きなましを包含し得る。焼きなましは、最終の切断および成形の前または後に行われ得る。

【0110】

さらに別の実施態様では、インプラントの寸法合わせおよび成形が、例えばフォームの塊をイソペンテンまたは液体窒素または他の適する媒体で凍結し、次いでインプラントを機械処理するなどの処理によって低温切断または低温機械処理をおこなうことにより、部分的にまたは完全に行われ得る。これは、より精密な切断および 1 mm より小さい大きさのインプラントを可能にし得る。

【0111】

生物耐久性の網目状エラストマー物質から作られた、成形され寸法合わせされたインプ 50

ラントの寸法は、治療される特定の脈管奇形に応じて変わり得、インプラントは好ましくは、適する導入器中に圧縮された状態で装填され、次いで標的部位でデリバリーの後に回復することを可能にするように選択される。1実施態様では、圧縮されそしてデリバリーされる前のデバイスの主要な寸法または最大寸法が、約0.5mm～約100mmである。別の実施態様では、圧縮されそしてデリバリーされる前のデバイスの主要な寸法または最大寸法が、約2mm～約10mmである。別の実施態様では、圧縮されそしてデリバリーされる前のデバイスの主要な寸法または最大寸法が、約3mm～約8mmである。別の実施態様では、圧縮されそしてデリバリーされる前のデバイスの主要な寸法または最大寸法が、約8mm～約30mmである。別の実施態様では、圧縮されそしてデリバリーされる前のデバイスの主要な寸法が、約30mm～約100mmである。生物耐久性の網目状エラストマー物質は、デリバリーデバイス、例えばカテーテル、注射器または内視鏡、によって圧縮され輸送されたときに圧縮永久歪を示し得る。別の実施態様では、デバイスの圧縮前寸法を設計するとき、圧縮永久歪およびその標準偏差を考慮に入れる。

10

20

30

40

50

【0112】

別の実施態様では、インプラントの最小寸法が、0.5mmと小さくてもよく、最大寸法は、約200nmと大きくまたはそれよりさらに大きくてもよい。適するインプラントの最大横方向寸法または直径は任意の適切な値、例えば、約1～約200mmの範囲であり得る。この目的のための本発明の実施において有用なインプラントのいくつかの実施態様は、約3～約20mmの範囲の横方向寸法または直径を有し得る。他の実施態様は、約5～約15mmの範囲の横方向寸法または直径を有し得る。別の実施態様では、縦方向寸法が約10～約200mmであり得る。当業者は、使用され得る適切な寸法を理解するであろう。有用な寸法は、例えば約2～約50mmの範囲であり得る。

【0113】

すなわち、本発明は、インプラント36の群が動脈瘤20へ、任意のおよび好ましくは全部の接近可能であり確認された供給動脈56を閉塞するようにデリバリーされる。そのような供給管閉塞は、標的部位に適合するように成形された単一のインプラントの公知のあつらえた構成では達成が困難である。これに対して、本発明のいくつかの好ましい実施態様は、単一部位を治療することが意図された1群のインプラントにおいて、2以上の、より好ましくは10以上の、さらには20以上のインプラントを使用することができる。本発明はまた、必要ならば、標的部位の治療のための望ましい群のインプラントを構成するのに十分なインプラントが装填される、または繰返し装填される1以上の導入器を提供する。

【0114】

望ましいならば、または必要ならば、左内腸骨動脈16が、左内腸骨動脈16の管腔内に置かれた網目状エラストマーインプラント栓58によって閉塞され得る。インプラント栓58は、インプラント36のために使用されるものと同様に、組織内部成長を可能にしたりまたは促進することが意図される物質および構造を有するマトリックスで形成され得る。さらに、またはあるいは、インプラント栓58は、管腔中に圧迫適合するように、その緩和された圧縮されていない寸法において過剰に大きくあるように選択され得る。本発明の方法の実施態様では、インプラント栓58が、上記したように、十分な横方向の圧縮を伴ってカテーテルなどに装填されて、その緩和状態に対して実質的に減少された横方向の寸法を有する。「横方向の」は、側枝供給管などの管腔の長さに対して横方向のおよび管腔中の流体の流れ方向に対して横方向の参照寸法であると理解され得る。従って、上記方法は、例えば、円筒状のインプラント栓58を減少された直径、所望により、少なくとも側枝管の入口に入ることができるカテーテル60または62に入れられ得る直径に圧縮すること、および圧縮されたインプラント栓をカテーテル中の遠位空洞に装填することを含み得る。理解されるように、圧縮は、所望ならば、カテーテルへの装填の間または装填の後に行われ得る。

【0115】

適する移動耐性インプラント栓58が、患者の左外腸骨動脈14を介して進路64に沿

って同側にカテーテル 60 を展開することにより、または患者の右外腸骨動脈 14 を介して進路 66 に沿って対側にカテーテル 62 を展開することにより移植され得る。カテーテルの展開は、圧縮されたインプラント栓 58 が装填されたカテーテル 60 または 62 を患者の脈管系の適する箇所に入挿し、カテーテル 60 または 62 を操作してその遠位端 68 または 70 を、カテーテル 60 または 62 の遠位端 68 または 70 が内腸骨動脈 16 の入口 72 または他の標的側枝管に入りまたは位置するまで、それぞれ進路 64 または 66 に沿って動かすことにより行われ得る。遠位端 68 または 70 が入口 72 にまたはさらには動脈 16 に沿って適切に置かれると、栓が装填されたカテーテル 60 または 62 が、例えば、プランジャの操作および、上記プランジャ操作によって同時に行われ得る、インプラント栓 58 をカテーテル 60 または 62 から外へ押出するためのインプラント栓解放機構の任意的な作動によって、インプラント栓 58 をカテーテル 60 または 62 から内腸骨動脈 16 中へ放出するように操作される。

10

【0116】

放出されると、インプラント栓 58 が弾力的な回復を受けそして膨張しまたはその圧縮前の構成の回復を試みる。その結果、1 または複数の外側のインプラント栓表面と内腸骨動脈 16 の内皮表面とのプレストレスをかけられた係合を生じる。望ましくは、インプラント栓 58 の圧縮の程度、液体浸透性、外側表面の摩擦特性および他の関連する特徴が、インプラント栓 58 が動脈 16 の適所に置かれたままであることを確実にする目的で選択される。インプラント栓 58 は、いったんデリバリーされ、そして腸骨動脈 16 内に位置する適所に置かれると、最初は、動脈 16 中の血流を遅くすることができ、そしてついには、組織が内部成長するようになり、管中の血流に対する実質的なまたは完全なバリヤを提供する。

20

【0117】

本発明によれば、インプラント栓 58 の内腸骨動脈 16 へのまたは他の枝動脈、例えば側枝動脈 56 への、または他の体管腔への移植を行って上記動脈または他の管腔を閉塞することは、所望に応じてエンドグラフト 28 の使用と結合してまたはその使用なしに、任意の所望の目的のために行われ得る。本明細書に記載され示唆された、体管腔を圧縮された網目状エラストマーの栓で閉塞するための新規方法およびデバイスは、本発明の別の局面を提供し、それは他の局面とは独立して行われ得る。

【0118】

図 6 では、インプラント 81 がカテーテル 82 から部分的に放出されており、インプラント 81 が、矢印 86 の方向に例えば手動で動かされるプランジャ 84 によりカテーテル 82 から放出されつつある。インプラント 81 の圧縮された部分 88 はカテーテル 82 内に留まっており、一方、インプラント 81 のカテーテル 82 から放出された部分はその固有の弾力の結果として素早く膨張し、膨張部分 90 になった。プランジャ 84 の矢印 86 の方向への更なる動きは、インプラント 81 をカテーテル 82 から、例えば、動脈瘤体積 38 などの標的部位へ完全に放出し、圧縮された部分 88 はカテーテル 82 から現われ出ると膨張する。好ましい実施態様は、インプラントのカテーテルからの目的のある遅い展開、例えば、約 3 秒～約 2 分間の、好ましくは約 10～約 60 秒間の、より好ましくは約 15～45 秒間の展開である。これは、インプラントが完全にまたは実質的に膨張するのを可能にし、そしてカテーテルからの素早い展開の後の、インプラントがまだ完全には回復されずまたは膨張されていない間に生じ得る、インプラントの遠位塞栓形成または移動という望ましくない効果を最少にするのを助けるであろう。インプラント 81 の実質的な圧縮は、インプラントマトリックスの性質及びその長さに応じて、カテーテル 82 からの放出に対抗する十分な摩擦力を生じ得る。通常、摩擦を軽減するために、カテーテル 82 はかなり磨かれおよび/またはコーティングされまたは低摩擦物質、例えばシリコンまたはポリエトラフルオロエチレンで形成される。

30

40

【0119】

脈管奇形（例えば、動脈瘤嚢、嚢内のエンドリークネクサスおよび供給管を閉塞するもの）の治療のために、本発明の利点は、移植可能なエラストマーマトリックス要素が、模

50

型を作ることがしばしば複雑かつ困難であり得る脈管奇形の構成にぴったり適合するための何らの必要性なしに有効に展開され得ることである。すなわち、1実施態様では、本発明の移植可能なエラストマーマトリックス要素が、有意に異なるより簡単な構成を有する。

【0120】

標的空洞にデリバリーされるべき1群のインプラントに包含されるための適するインプラントの選択は、画像形成(imaging)、開業医による個人的診察に基づいて、または他の診断法、例えばCTスキャンによりなされ得る。上記選択は、適応され得るまたは好ましくは、標的脈管部位、例えば動脈瘤体積38に実質的に詰められまたはそこを満たすためのインプラント36の数に従って、またはインプラントデリバリー処置の間に明らかになりまたは発生する他の因子によって、上記処置の間に決定されまたは調整され得る。すなわち、外科医または他の開業医は、デリバリーされるべきインプラントの数を減らしたまたは増やし得、または異なるサイズのインプラントを使用し得る。このおおよび他の方法において、本発明は、脈管異常の治療のための柔軟なシステムを提供する。本発明は、インプラントデリバリーの瞬間より前の時点で存在する体の症状に基づく診断結果にตอบสนองして工夫された処置の機械的実行に限られず、外科医の診断および判断が「リアルタイム」で実行されることを可能にし得る。

10

【0121】

本発明の1つの広い局面は、エンドグラフトが移植された後に認められた、後発性のまたは術後のエンドリークの治療のための方法を含む。そのような後発性のエンドリークの存在は、術後のコンピューターによる断層X線写真法、エンドグラフト処置の後に定期的に行われ得る、または一般に行われる「CT」スキャンにおいて認められ得る。本発明によれば、後発性のエンドリークを治療する1つの方法は、個々の成形されたインプラントの一連の占有体を動脈瘤嚢に導入することを含む。インプラントの一連の占有体は、グラフト周辺空間中の動脈瘤嚢の実質的な部分を占有するようにおよび血流を減少させまたは動脈瘤または他の脈管壁に作用する血行力学的力の大きさを減少させるように選択され得る。

20

【0122】

これらの自己膨張性の適合したインプラントは、慣用のダイを使用して1塊の生物耐久性エラストマー網目状マトリックスから機械で作られる。インプラントは好ましくは、形状が円筒状でありそして、先細端を圧縮することの容易さ故にインプラントがデリバリーカテーテルに一層容易に装填されることを可能にしてデリバリーカテーテル、注射器などへのインプラントの入りまたはそれらとの調和またはかみ合わせ(mating)を容易にするために1端または両端が先細であり得る。均一であり先細でない端またはわずかに湾曲して先細でない端を有するインプラントは、より大きい断面を小さい直径へ圧縮することまたは小さい直径のデリバリーカテーテル、注射器などへの入りまたはそれらとの調和またはかみ合わせのために圧縮することの困難性故に、圧縮することおよびデリバリーカテーテルに装填することが幾分困難であり挑戦的であり得る。別の実施態様では、インプラントの縦方向の長さに沿って管壁との連続した接触を促進して移動を最少にしたりまたは防ぐために、切断、スロットまたは他の凹凸のないVOD構成が設計される。また、少なくとも部分的に円柱状の構成を有するインプラントは、時々、機械処理を容易にし得る。

30

40

【0123】

本発明の別の実施態様は、そのとき、十分な量の網目状エラストマー物質が付着されるところの金属製フレームの使用を含む。金属製フレームを使用してポリマー物質を「収容する」ことの目的は、閉塞に必要とされる物質の量を最少にし、それによって、適するデリバリーカテーテル中への圧縮のための、プロファイルがより小さいインプラントを提供することである。また、インプラントに放射線不透過性を付与することも金属製フレームの目的である。この実施態様では、血流に対抗するのに必要であろう過大サイズのポリマーインプラントをデリバリーする代わりに、金属製フレームが、インプラントを標的管の正確な直径および寸法の大きさにすることを可能にする。金属製フレームは、ステントに

50

類似の管状構造、らせん状またはコイル状構造、傘状構造または当業者に一般的に公知の他の構造の形状であり得る。フレームは、好ましくは、形状記憶を有する金属、例えばそれに限定されないがニチノール、で構成される。エラストマー物質の取り付けは、例えば、それらに限定されないが、化学的結合または接着、縫合、加圧取り付け、圧縮取り付けおよび他の物理的方法によって行われ得る。

【0124】

本発明の別の局面は、内部金属支持構造で強化された、高められたインプラントを含む。これらの内部支持構造は、インプラントが管内に適切に置かれそして配向される、すなわち、円柱状のインプラントの中心軸が、管を通る血液流に対して平行の方向に整列されるように縦方向に配向されることを確実にすることが意図される。また、これらの内部金属支持構造の目的は、インプラントに放射線不透過性を付与することである。内部支持構造は、フォームインプラント中に埋め込まれ、そしてまっすぐのまたは湾曲したワイヤ、らせん状またはコイル状の構造、傘状構造、または当業者に一般に公知の他の構造の形状であり得る。内部支持構造は、好ましくは、形状記憶を有する金属、例えば、それらに限定されないが、白金およびニチノール、で構成される。支持構造を埋め込むことは、フォームインプラントの機械処理に続いて行われ、そして、脈管系において生じる自然の収縮期力がその構造を押しつけるまたは移すことができないようにインプラント内に固定されるであろう。

【0125】

本発明に従うインプラントの組み立てに適するいくつかの物質を次に記載する。本発明に有用なインプラントまたは適する疎水性足場は、本明細書に記載された脈管奇形などの生体部位へのデリバリーの間に厳しい圧縮を受けた後にその形状を回復するように、エラストマー性であって弾力的に圧縮可能である生物耐久性ポリマーで形成された網目状のポリマーマトリックスを含む。本発明のエラストマーマトリックスの構造、形態および特性は、種々の機能的または治療的使用のために、出発物質および/またはプロセス条件を変えることにより広範囲の性能にわたって設計されまたは適合され得る。

【0126】

本発明の移植可能なデバイスは、網目状である、すなわち孔およびチャネル(channel)および空隙の相互連結したネットワークを含み、上記ネットワークは、移植可能なデバイス全体にわたって流体浸透性を提供し、移植可能なデバイスの内部への細胞および組織の内部成長および増殖を可能にする。本発明の移植可能なデバイスは、網目状である、すなわち孔およびチャネルおよび空隙の相互連結したおよび/または相互連絡するネットワークを含み、上記ネットワークは、移植可能なデバイス全体にわたって流体浸透性を提供し、移植可能なデバイスの内部への細胞および組織の内部成長および増殖を可能にする。本発明の移植可能なデバイスは、網目状である、すなわち孔および/または空隙および/またはチャネルの相互連結したおよび/または相互連絡するネットワークを含み、上記ネットワークは、移植可能なデバイス全体にわたって流体浸透性を提供し、移植可能なデバイスの内部への細胞および組織の内部成長および増殖を可能にする。生物耐久性エラストマーのマトリックスまたは物質は、そのミクロ構造または内部構造が、ソリッド構造を構成する筋交いおよび交差の構成によって結合された相互連結したおよび相互連絡する孔および/または空隙を含む。連続的な相互連結した空隙相は、網目状構造の原則的特徴である。

【0127】

インプラントのための好ましい足場物質は、十分かつ必要な液体浸透性を有する網目状構造を有し、従って、血液または他の適する体液および細胞および組織がインプラントの内部表面に接近することを可能にするように選択される。これは、途中ずっと流体接近を提供する流体通路または流体浸透性を形成する、相互連結したおよび相互連絡する網目状の連通孔および/または空隙および/またはチャネルの存在故に生じる。

【0128】

本発明に従うインプラントを組み立てるための好ましい物質は少なくとも部分的に疎水

10

20

30

40

50

性の網目状エラストマー性ポリマーマトリックスであり、可撓性であって、回復において弾力的である。その結果、インプラントも、インプラントが圧縮され、圧縮力がいったん解放されると実質的にまたは完全にその初期の大きさおよび形状へまたはその方向に回復することを可能にする圧縮可能な物質である。例えば、インプラントは、環境条件、例えば25で、緩和された構成または大きさおよび形状から圧縮された大きさおよび形状に圧縮されて標的脈管部位への挿入のための導入器具へ適合され得る。あるいは、インプラントは、例えばパッケージ、好ましくは滅菌パッケージに入れられた、圧縮された構成で、移植手術を行う開業医に供給され得る。インプラントを組み立てるために使用される網目状エラストマーマトリックスの弾力性は、導入器具内でのその圧縮された状態から解放された後、移植部位でインシチューに作業サイズおよび構成に回復することを引き起こす。作業サイズおよび形状または構成は、インシチュー回復後の最初のサイズおよび形状に実質的に類似し得る。1実施態様では、作業サイズおよび形状または構成が、インシチュー回復後の最初のサイズおよび形状であり得る。別の実施態様では、インプラントが、圧縮されていない最初のサイズおよび形状で導入器具によってデリバリーされ得る。

10

【0129】

好ましい足場は、所望の移植期間の間、意図される生物学的環境に耐えるのに十分な構造的完全性および耐久性を有する網目状のエラストマー性ポリマー物質である。構造および耐久性に関して、少なくとも部分的に疎水性のポリマーの足場物質が好ましいが、本明細書に記載された要件を満たすならば、他の物質が使用され得る。有用な物質は、好ましくは、圧縮され得、かつ実質的にまたは完全に圧縮前の状態に弾力的に回復することができるところのエラストマー性である。1実施態様では、インプラントが、圧縮されていない最初のサイズおよび形状で導入器具によってデリバリーされ得る。1実施態様では、標的部位にいったんデリバリーされると、上記物質が、隣接組織に有意な応力を及ぼしてまたは及ぼさないで、圧縮下でデリバリー部位に固定されて留まり得る。生物学的流体がインプラントの内部全体にわたってすぐに接近することを可能にする相互連結した孔または孔のネットワークを有する別の網目状ポリマー物質、例えば織物または不織物または種々の形のマイクロ構造要素のネットワーク化された複合体、が使用され得る。

20

【0130】

部分的に疎水性の足場は、好ましくは、意図される移植期間の間、十分に生物耐久性であって、インプラントが生物学的環境において移植期間の間にその構造的完全性を失わないであろうように選択された物質で構成される。足場を形成する生物耐久性のエラストマーマトリックスは、移植可能なデバイスの使用と等しい期間の間に生物学的環境および/または肉体的ストレスに曝されたとき、破損、分解、腐食またはその使用に関連する機械的特性の有意な劣化という重大な症状を示さない。1実施態様では、暴露の望ましい期間が少なくとも29日、好ましくは数週間、最も好ましくは2~5年またはそれ以上であると理解される。この尺度は、断片、例えば、望ましくない組織応答を引き起こすなどの望ましくない効果を有し得る断片に分解し得る足場物質を回避することであると意図される。

30

【0131】

本発明のインプラントを組み立てるために使用される網目状ポリマーマトリックスの空隙相、好ましくは連続し相互連結した空隙相は、任意的な、内部孔表面のコーティングまたは層形成が施与される前の網目状エラストマーマトリックスの隙間空間によって付与される体積に関して、網目状エラストマーマトリックスの50体積%と少なくともよい。1実施態様では、上記で定義した空隙相の体積が、網目状エラストマーマトリックスの体積の約70%~約90%である。別の実施態様では、上記で定義した空隙相の体積が、網目状エラストマーマトリックスの体積の約70%~約88%である。別の実施態様では、空隙相の体積が、網目状エラストマーマトリックスの体積の約80%~約88%である。別の実施態様では、空隙相の体積が、網目状エラストマーマトリックスの体積の約80%~約98%である。別の実施態様では、空隙相の体積が、網目状エラストマーマトリックスの体積の約90%~約98%である。1実施態様では、本発明の生成物の網目状化が、イ

40

50

ンプラントまたはインプラントがそれから作られまたは組み立てられるところの物質を作るための記載された製造法の一部ではなくても、任意の存在する内部「窓」、すなわち残留セル壁の少なくとも一部を除去するために使用され得る。いくつかの破壊されたセル壁を有するフォーム物質は一般に「オープンセル (open-cell)」物質またはフォームとして知られる。これに対して、「網目状化された」または「少なくとも部分的に網目状化された」として知られる物質は、閉じられたセルで排他的に構成された以外は同一の多孔性物質に存在するであろうセル壁の多く、すなわち少なくとも約 40%、が少なくとも部分的に除去されている。セル壁が網目状化によって少なくとも部分的に除去されている場合には、隣接する網目状セルが互に通じており、相互連結し、かつ連絡している。より多くの、すなわち少なくとも約 65% のセル壁が除去された物質は、「更に網目状化された」として知られる。ほとんどの、すなわち少なくとも約 80% の、または実質的に全ての、すなわち少なくとも約 90% のセル壁が除去されているならば、残存する物質はそれぞれ、「実質的に網目状化された」または「完全に網目状化された」として知られる。この技術分野の使用によれば、網目状物質またはフォームは、少なくとも部分的に連通した相互連結したセルのネットワークを含む。

10

20

30

40

50

【0132】

本明細書において使用されるとき、孔が球状または実質的に球状である場合には、その最大横寸法が孔の直径に等しい。孔が球状でない場合、例えば楕円状または四面体の場合には、その最大横寸法が、孔内の 1 つの孔表面から他の孔表面までの最大距離、例えば、楕円状の孔の場合の主要軸の長さまたは四面体の孔の場合の最も長い辺の長さ、に等しい。当業者は、平均セル直径 (ミクロン) から孔の頻度を慣例の手順によって見積もることができる。

【0133】

脈管インプラント用途などに関する 1 実施態様では、細胞の内部成長および増殖を促進するためおよび十分な流体浸透性を付与するために、孔の平均直径または他の最大横寸法が少なくとも約 50 μm である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が少なくとも約 50 μm である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が少なくとも約 100 μm である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が少なくとも約 150 μm である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が少なくとも約 250 μm である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が約 250 μm より大きい。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が 250 μm より大きい。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が少なくとも約 275 μm である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が約 275 μm より大きい。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が 275 μm より大きい。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が少なくとも約 300 μm である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が約 300 μm より大きい。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が 300 μm より大きい。

【0134】

脈管用途などに関する別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が約 900 μm 以下である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が約 750 μm 以下である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が約 500 μm 以下である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が約 400 μm 以下である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が約 325 μm 以下である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が約 250 μm 以下である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が約 200 μm 以下である。別の実施態様では、孔の平均直径または他の最大横寸法が約 100 μm 以下である。

【0135】

1 実施態様では、本発明は、「デリバリーデバイス」、すなわち網目状エラストマーの生物耐久性で移植可能なデバイスを含むための部屋を有するデバイスによって、例えばカ

テーテル、内視鏡、注射器、膀胱鏡、トロカールまたは他の適する導入器具の使用によってデリバリーされ、一方所望の部位にデリバリーされた後に上記部位で解放されるのに十分な弾力的圧縮性を有する移植可能なデバイスを含む。別の実施態様では、こうしてデリバリーされたエラストマーの生物耐久性で網目状の移植可能なデバイスが、生物学的部位にデリバリーされた後にその形状を実質的に回復し、長期移植に適するのに十分な生物耐久性および生体適合性を有する。

【0136】

本発明の実施での使用のための1実施態様は、十分に可撓性かつ弾力的である、すなわち弾力的に圧縮可能である網目状エラストマーインプラントであり、最初に、環境条件、例えば25で、緩和された構成から、インビトロでのデリバリーのためのデリバリーデバイス、例えばカテーテル、内視鏡、注射器、膀胱鏡、トロカールまたは他の適する導入器具によってデリバリーするための第1のコンパクトな構成へ圧縮され、その後、インシチューで第2の作業構成へ膨張することが可能である。別の実施態様では、網目状エラストマーインプラントが、デリバリーデバイスによって、圧縮されていない状態でデリバリーされる。更に、別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスが、最初の寸法の約5~95%に圧縮（例えば、最初の寸法の約19/20~1/20に圧縮）された後、本明細書に記載された弾力的圧縮性を有する。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスが、最初の寸法の約10~90%に圧縮（例えば、最初の寸法の約9/10~1/10に圧縮）された後、本明細書に記載された弾力的圧縮性を有する。本明細書で使用されるとき、網目状エラストマーインプラントは、インビトロでの第2の作業構成が少なくとも1の寸法において、緩和された構成の大きさの少なくとも約50%であるとき、「弾力的圧縮性」を有する、すなわち「弾力的に圧縮可能」である。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスの弾力的圧縮性が、インビトロでの第2の作業構成が、少なくとも1の寸法において、緩和された構成の大きさの少なくとも約80%であるところのものである。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスの弾力的圧縮性が、インビトロでの第2の作業構成が、少なくとも1の寸法において、緩和された構成の大きさの少なくとも約90%であるところのものである。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスの弾力的圧縮性が、インビトロでの第2の作業構成が、少なくとも1の寸法において、緩和された構成の大きさの少なくとも約97%であるところのものである。

10

20

30

【0137】

別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスが、その最初の体積の約5~95%に圧縮（例えばその最初の体積の約19/20~1/20に圧縮）された後、本明細書に記載された弾力的圧縮性を有する。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスが、その最初の体積の約10~90%に圧縮（例えばその最初の体積の約9/10~1/10に圧縮）された後、本明細書に記載された弾力的圧縮性を有する。本明細書で使用されるとき、「体積」は、網目状エラストマーマトリックスの最も外側の三次元の外形によって作られる体積である。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスの弾力的圧縮性が、インビボでの第2の作業構成が、緩和された構成によって占められる体積の少なくとも約40%であるところのものである。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスの弾力的圧縮性が、インビボでの第2の作業構成が、緩和された構成によって占められる体積の少なくとも約75%であるところのものである。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスの弾力的圧縮性が、インビボでの第2の作業構成が、緩和された構成によって占められる体積の少なくとも約90%であるところのものである。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスの弾力的圧縮性が、インビボでの第2の作業構成が、緩和された構成における網目状エラストマーマトリックスによって占められる体積の少なくとも約97%を占めるところのものである。

40

【0138】

別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスが、本明細書に記載された弾力的圧縮性を有し、標的脈管部位へデリバリーされるが、標的欠陥部位へのデリバリーの間に

50

は圧縮されない。別の実施態様では、圧縮された状態でデリバリ－された後、網目状エラストマーマトリックスの弾力的圧縮性が、インピボでの第2の作業構成が、その緩和された構成における網目状エラストマーマトリックスによって占められる体積の少なくとも約25%～少なくとも約40%を占めるところのものである。別の実施態様では、圧縮された状態でデリバリ－された後、網目状エラストマーマトリックスの弾力的圧縮性が、インピボでの第2の作業構成が、その緩和された構成における網目状エラストマーマトリックスによって占められる体積の少なくとも約40%～少なくとも約80%を占めるところのものである。別の実施態様では、圧縮された状態でデリバリ－された後、網目状エラストマーマトリックスの弾力的圧縮性が、インピボでの第2の作業構成が、その緩和された構成における網目状エラストマーマトリックスによって占められる体積の少なくとも約80%～少なくとも約95%を占めるところのものである。別の実施態様では、圧縮された状態でデリバリ－された後、網目状エラストマーマトリックスの弾力的圧縮性が、インピボでの第2の作業構成が、その緩和された構成における網目状エラストマーマトリックスによって占められる体積の少なくとも約95%～少なくとも約98%を占めるところのものである。別の実施態様では、圧縮された状態でデリバリ－された後、網目状エラストマーマトリックスの弾力的圧縮性が、インピボでの第2の作業構成が、その緩和された構成における網目状エラストマーマトリックスによって占められる全体積を占めるところのものである。

10

【0139】

別の実施態様では、脈管用途などのためのそのような移植可能なデバイスが、移植後、その孔が生物学的流体、体液および/または組織で満たされる前に、それが存在するところの生物学的部位を完全には満たさず、覆わずまたは埋めないこと、および個々の移植された網目状エラストマーマトリックスが、必ずしもそうではないが多くの場合に、生物学的部位への入口内で生物学的部位の75%以下の少なくとも1の寸法を有しまたは、治療され、満たされまたは修復されつつある組織の75%を覆うことが意図される。別の実施態様では、上記した個々の移植された網目状エラストマーマトリックスが、生物学的部位への入口内で生物学的部位の95%以下の少なくとも1の寸法を有しまたは、治療され、満たされまたは修復されつつある組織の95%を覆う。

20

【0140】

別の実施態様では、脈管用途などのためのそのような移植可能なデバイスが、移植後、その孔が生物学的流体、体液および/または組織で満たされる前に、それが存在するところの生物学的部位を実質的に満たし、覆いまたは埋め、そして個々の移植された網目状エラストマーマトリックスが、必ずしもそうではないが多くの場合に、生物学的部位への入口内で生物学的部位の約98%以下の少なくとも1の寸法を有しまたは、治療され、満たされまたは修復されつつある組織の98%を覆う。別の実施態様では、上記した個々の移植された網目状エラストマーマトリックスが、生物学的部位への入口内で生物学的部位の約100%以下の少なくとも1の寸法を有しまたは、治療され、満たされまたは修復されつつある組織の100%を覆う。別の実施態様では、上記した個々の移植された網目状エラストマーマトリックスが、生物学的部位への入口内で生物学的部位の約102%以下の少なくとも1の寸法を有しまたは、治療され、満たされまたは修復されつつある組織の102%を覆う。

30

40

【0141】

別の実施態様では、脈管用途などのためのそのような移植可能なデバイスが、移植後、その孔が生物学的流体、体液および/または組織で満たされる前に、それが存在するところの生物学的部位を過剰に満たし、覆いまたは埋め、そして個々の移植された網目状エラストマーマトリックスが、必ずしもそうではないが多くの場合に、生物学的部位への入口内で生物学的部位の約110%より大きい少なくとも1の寸法を有しまたは、治療され、満たされまたは修復されつつある組織の110%を覆う。別の実施態様では、上記した個々の移植された網目状エラストマーマトリックスが、生物学的部位への入口内で生物学的部位の約125%より大きい少なくとも1の寸法を有しまたは、治療され、満たされまた

50

は修復されつつある組織の 125% を覆う。別の実施態様では、上記した個々の移植された網目状エラストマーマトリックスが、生物学的部位への入口内で生物学的部位の約 170% より大きい少なくとも 1 の寸法を有しまたは、治療され、満たされまたは修復されつつある組織の 170% を覆う。別の実施態様では、上記した個々の移植された網目状エラストマーマトリックスが、生物学的部位への入口内で生物学的部位の約 200% より大きい少なくとも 1 の寸法を有しまたは、治療され、満たされまたは修復されつつある組織の 200% を覆う。別の実施態様では、上記した個々の移植された網目状エラストマーマトリックスが、生物学的部位への入口内で生物学的部位の約 275% より大きい少なくとも 1 の寸法を有しまたは、治療され、満たされまたは修復されつつある組織の 275% を覆う。別の実施態様では、上記した個々の移植された網目状エラストマーマトリックスが、生物学的部位への入口内で生物学的部位の約 400% より大きい少なくとも 1 の寸法を有しまたは、治療され、満たされまたは修復されつつある組織の 400% を覆う。

10

【0142】

特定の理論に何ら縛られることなしに、非常に高程度に圧縮されたとき、網目状インプラント中のセル壁の不存在または実質的な不存在は、幾分短い時間での弾力的回復、例えば緩和された構成の 75% に 10 分間圧縮されたときの 45 秒未満の回復時間および緩和された構成の 90% に 10 分間圧縮されたときの 60 秒未満の回復時間、を示すことを可能にする。別の実施態様では、インプラントが、非常に高程度に圧縮されたとき、短時間での弾力的回復、例えば緩和された構成の 75% に 10 分間圧縮されたときの 15 秒未満の回復時間および緩和された構成の 90% に 10 分間圧縮されたときの 35 秒未満の回復時間、を示すことができる。

20

【0143】

1 実施態様では、網目状エラストマーマトリックスが、インビトロで自立しかつ独立するのに十分な構造的完全性を有する。しかし、別の実施態様では、エラストマーマトリックスが、構造的支持体、例えばリブまたは筋交いを備えられ得る。

【0144】

本発明に従って有用な網目状エラストマーマトリックスは、その意図される適用の間および要求されまたは望まれ得る後処理工程の間、破れ、分断、崩壊、断片化または他の分解、破片または小片の発生、あるいはその構造的完全性の他の損失を伴うことなく、通常の手動によるまたは機械による取り扱いに耐え得るように十分な引張および圧縮特性を有する。マトリックス物質の引張および圧縮特性は、網目状エラストマーマトリックスの組み立てまたは他の処理を妨害するほど高くあるべきでない。引張および圧縮特性は、標的脈管部位に置かれたとき、インプラントによって感じられる力、負荷、歪みおよびモーメントに耐え得るように適切であるべきである。1 実施態様では、本発明のインプラントを組み立てるために使用される網目状ポリマーマトリックスが、任意の適切なかさ密度、比重としても知られる、をその他の特性と調和して有する。例えば、1 実施態様では、かさ密度が、約 0.005 ~ 約 0.15 g / cc (約 0.31 ~ 約 9.41 lb / ft³)、好ましくは約 0.015 ~ 約 0.115 g / cc (約 0.93 ~ 約 7.21 lb / ft³)、最も好ましくは約 0.024 ~ 約 0.104 g / cc (約 1.5 ~ 約 6.51 lb / ft³) であり得る。

30

40

【0145】

網目状エラストマーマトリックスは、その意図される適用の間および要求されまたは望まれ得る後処理工程の間、破れ、分断、崩壊、断片化または他の分解、破片または小片の発生、あるいはその構造的完全性の他の損失を伴うことなく、通常の手動によるまたは機械による取り扱いに耐え得るように十分な引張強度を有する。出発物質の引張強度は、エラストマーマトリックスの組み立てまたは他の処理を妨害するほど高くあるべきでない。すなわち、例えば、1 実施態様では、本発明のインプラントを組み立てるために使用される網目状のポリマーマトリックスが、約 700 ~ 約 52,500 kg / m² (約 1 ~ 約 75 psi) の引張強度を有し得る。別の実施態様では、エラストマーマトリックスが約 7000 ~ 約 28,000 kg / m² (約 10 ~ 約 40 psi) の引張強度を有し得る。十

50

分な極限引張伸びも望ましい。例えば、別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスが、少なくとも約50%～少なくとも約500%の極限引張伸びを有する。更に別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスが、少なくとも75%～少なくとも約300%の極限引張伸びを有する。

【0146】

1実施態様では、本発明のインプラントを組み立てるために使用される網目状エラストマーマトリックスが、50%圧縮歪みで約700～約70,000kg/m² (約1～約100psi)の圧縮強度を有する。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスが、75%圧縮歪みで約1,400～約105,000kg/m² (約2～約150psi)の圧縮強度を有する。

10

【0147】

別の実施態様では、本発明のインプラントを組み立てるために使用される網目状エラストマーマトリックスが、約25でその厚みの50%に圧縮されたとき、約30%以下の永久圧縮歪みを有する。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスが約20%以下の永久圧縮歪みを有する。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスが約10%以下の永久圧縮歪みを有する。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスが約5%以下の永久圧縮歪みを有する。

【0148】

別の実施態様では、本発明のインプラントを組み立てるために使用される網目状エラストマーマトリックスが、約0.18～約3.6kg/cm長さ(約1～約201lbs/インチ長さ)の引裂き強度を有する。

20

【0149】

本発明の別の実施態様では、インプラントを組み立てるために使用される網目状エラストマーマトリックスが、液体を容易に通すことができ、本発明の複合デバイスを通る液体、例えば血液、の流れを可能にする。網目状エラストマーマトリックスの水浸透性は、約30リットル/分/psi/cm²～約500リットル/分/psi/cm²、好ましくは約50リットル/分/psi/cm²～約300リットル/分/psi/cm²である。これに対して、網目状でないエラストマーマトリックスの浸透性は、約1リットル/分/psi/cm²より下である。別の実施態様では、網目状でないエラストマーマトリックスの浸透性が、約5リットル/分/psi/cm²より下である。

30

【0150】

一般に、本発明のインプラントを組み立てるために使用されるまたは本発明の実施においてインプラントのための足場物質として使用するための適する生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマーマトリックスは、十分特徴付けられた1実施態様において、本明細書に記載された望ましい機械的特性を有しまたは上記特性を伴って作られ得、かつ十分な生物耐久性の相応の予想を提供するように生物耐久性に適した化学的性質を有するエラストマーを含む。

【0151】

種々の生物耐久性の網目状の疎水性ポリウレタン物質がこの目的に適する。1実施態様では、本発明の網目状エラストマーのための構造物質は、合成ポリマー、特に、排他的ではないが、生物学的分解に対して耐性であるエラストマーポリマーであり、例えばポリカーボネートポリウレタン-尿素、ポリカーボネートポリ尿素-ウレタン、ポリカーボネートポリウレタン、ポリカーボネートポリシロキサンポリウレタン、およびポリシロキサンポリウレタンなどである。そのようなエラストマーは一般に疎水性であるが、本発明によれば、あまり疎水性でないまたは幾分親水性である表面を有するように処理され得る。別の実施態様では、そのようなエラストマーが、あまり疎水性でないまたは幾分親水性である表面を伴って製造され得る。

40

【0152】

本発明は、移植を行うために、生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマー足場物質またはマトリックスを使用してインプラントまたは物質を作ることができ

50

る。特に、1実施態様では、本発明は、好ましくはポリカーボネートポリオール成分およびイソシアネート成分から、重合、架橋および発泡、それによって孔を形成する、により足場物質またはマトリックスを合成し、次いで多孔性物質を網目状化して、相互連結したおよび/または相互連絡する孔およびチャンネルを有する生物耐久性の網目状エラストマー生成物を提供することにより作られる生物耐久性のエラストマーのポリウレタン足場物質またはマトリックスを提供する。生成物は、ポリカ-ボネートポリウレタンと称され、これはウレタン基を含むポリマーであり、ウレタン基は、例えばポリカーボネートポリオール成分のヒドロキシル基およびイソシアネート成分のイソシアネート基から形成される。別の実施態様では、本発明は、好ましくはポリカーボネートポリオール成分およびイソシアネート成分から、重合、架橋および発泡、それによって孔を形成する、により足場物質またはマトリックスを合成し、その合成の間に発泡剤として水を使用し、その後多孔性物質を網目状化して、相互連結したおよび/または相互連絡する孔およびチャンネルを有する生物耐久性の網目状エラストマー生成物を提供することにより作られる生物耐久性のエラストマーのポリウレタン足場物質またはマトリックスを提供する。この生成物は、ポリカ-ボネートポリウレタン-尿素またはポリカ-ボネートポリ尿素ウレタンと称され、これはウレタン基および尿素基を含むポリマーであり、ウレタン基は、例えばポリカーボネートポリオール成分のヒドロキシル基およびイソシアネート成分のイソシアネート基から形成され、尿素基は水とイソシアネート基との反応から形成される。これらの実施態様の全てにおいて、上記方法は、良好な生物耐久特性を有する網目状エラストマーマトリックスまたは生成物を提供するために制御された化学作用を利用する。上記マトリックスまたは生成物は、その中の生物学的に望ましくないまたは有害な成分を回避する化学作用を利用する。

10

20

【0153】

1実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマーマトリックスを合成するための出発物質が、いわゆるソフトセグメントを付与するために少なくとも1のポリオール成分を含む。この適用のために、用語「ポリオール成分」は、平均して1分子につき約2のヒドロキシル基を含む分子、すなわち2官能性ポリマーリールまたはジオール、および平均して1分子につき約2より多いヒドロキシル基を含む分子、すなわちポリオールまたは多官能性ポリオールを包含する。1実施態様では、このソフトセグメントポリオールは、末端にヒドロキシル基を有し、第1または第2のいずれかである。ポリオールの例は、平均して1分子につき約2～約5のヒドロキシル基を含み得る。1実施態様では、1の出発物質として、上記方法が、ジオールのヒドロキシル基官能性が約2であるところの2官能性ポリオール成分を使用する。別の実施態様では、ソフトセグメントが、一般には、比較的分子量である、典型的には約500～約6,000ダルトン、好ましくは1000～2500ダルトンであるポリオール成分で構成される。適するポリオール成分の例は、それらに限定されないが、ポリカーボネートポリオール、炭化水素ポリオール、ポリシロキサンポリオール、ポリ(カーボネート-コ-炭化水素)ポリオール、ポリ(カーボネート-コ-シロキサン)ポリオール、ポリ(炭化水素-コ-シロキサン)ポリオール、ポリシロキサンポリオールならびにそれらのコポリマーおよび混合物を包含する。

30

40

【0154】

1実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマーマトリックスを合成するための出発物質が、いわゆる「ハードセグメント」を付与するために少なくとも1のイソシアネート成分および所望により少なくとも1の鎖エクステンダ成分を含む。1実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマーマトリックスを合成するための出発物質が、少なくとも1のイソシアネート成分を含む。この適用のために、用語「イソシアネート成分」は、平均して1分子につき約2のイソシアネート基を含む分子および平均して1分子につき約2より多いイソシアネート基を含む分子を包含する。イソシアネート成分のイソシアネート基は、他の成分の反応性水素基、例えばポリオール成分のヒドロキシル基中の酸素に結合した水素、アミン基中の窒素に結合

50

した水素、鎖エクステンダ、架橋剤および/または水と反応性である。1実施態様では、イソシアネート成分における1分子当たりのイソシアネート基の平均数が約2である。別の実施態様では、イソシアネート成分における1分子当たりのイソシアネート基の平均数が約2より多い。

【0155】

イソシアネート指数は当業者には周知の量であり、反応に利用できる組成物中のイソシアネート基の数の、上記組成物中の、イソシアネート基と反応できる基、例えば、存在するときのジオール、ポリオール成分、鎖エクステンダおよび水の反応性基、の数とのモル比である。1実施態様では、イソシアネート指数が約0.9~約1.1である。別の実施態様では、イソシアネート指数が約0.9~約1.02である。別の実施態様では、イソシアネート指数が約0.98~約1.02である。別の実施態様では、イソシアネート指数が約0.9~約1.0である。別の実施態様では、イソシアネート指数が約0.9~約0.98である。

10

【0156】

1実施態様では、架橋を可能にしおよび/または安定した気泡、すなわちつぶれないで非気泡状になる気泡、を達成するために、少量の任意成分、例えば多官能性ヒドロキシル化合物または2より多い官能性を有する他の架橋剤が存在する。あるいは、またはさらに、芳香族ジイソシアネートと組み合わせて架橋を付与するために、脂肪族および脂環式イソシアネートの多官能性付加物が使用され得る。あるいは、または更に、脂肪族ジイソシアネートと組み合わせて架橋を付与するために、脂肪族および脂環式イソシアネートの多官能性付加物が使用され得る。あるいは、または更に、架橋を付与するために、ポリマー状芳香族ジイソシアネートが使用され得る。ハードセグメント成分中の2より高い官能性を有するこれらの成分および付加物の存在は、架橋を生じさせ得る。化学的架橋と呼ばれる上記の架橋と区別して、マトリックスのハード相およびソフト相の中および両方の相の間において結合している水素から追加の架橋が生じ、これは物理的架橋と呼ばれる。

20

【0157】

ジイソシアネートの例は、脂肪族ジイソシアネート、芳香族基を含むイソシアネート、いわゆる「芳香族ジイソシアネート」、およびそれらの混合物を包含する。脂肪族ジイソシアネートは、テトラメチレンジイソシアネート、シクロヘキサン-1,2-ジイソシアネート、シクロヘキサン-1,4-ジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート、メチレン-ビス-(p-シクロヘキシルイソシアネート) (「H12MDI」) およびそれらの混合物を包含する。芳香族ジイソシアネートは、p-フェレンジイソシアネート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート (「4,4'-MDI」)、2,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート (「2,4'-MDI」)、ポリマーMDIおよびそれらの混合物を包含する。任意の鎖エクステンダの例は、ジオール、ジアミン、アルカノールアミンまたはそれらの混合物を包含する。

30

【0158】

1実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマーマトリックスを合成するための出発物質が少なくとも1の発泡剤、例えば水を含む。発泡剤の他の例は、物理的発泡剤、例えば揮発性有機化学物質、例えば炭化水素、エタノールおよびアセトン、および種々のフルオロカーボン、ヒドロフルオロカーボン、クロロフルオロカーボン、およびヒドロクロロフルオロカーボンを包含する。発泡剤の追加の例は、核形成剤としてさらに作用し得る物理的発泡剤、例えば空気、窒素、ヘリウムなどの気体、を包含し、その量およびマトリックス形成中にそれが導入されるときにの圧力は、生物耐久性のエラストマーの部分的に疎水性のポリマーマトリックスの密度を制御するように使用され得る。1実施態様では、ハードセグメントが、水との発泡反応中に形成される尿素成分をも含む。1実施態様では、水とイソシアネート基との反応が二酸化炭素を生じ、これは発泡剤として作用する。発泡剤、例えば水、の量は、種々の密度の網目状でない気泡が得られるように調整される。水などの発泡剤の低下された量は、物質中の尿素結合の数を減少させ得る。

40

【0159】

別の実施態様では、 3.41 bs / ft^3 (0.054 g / cc) より大きい密度を有するフォームを作るために、本発明の処理方法のいずれかまたは全部が使用され得る。この実施態様では、任意的に何らかの量の架橋剤、例えばグリセロールが使用される。イソシアネート成分の官能性は2.0～2.5である。イソシアネート成分は4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート(「4,4'-MDI」)から本質的に成り、残りの成分は2,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート(「2,4'-MDI」)、ポリマー状MDIであり、4,4'-MDIの量はイソシアネート成分の約55%より多い。また、追加の量の4,4'-MDIを含み得る。ポリオール成分の分子量は、約500～3000ダルトンであるが好ましくは、1,000～約2,000ダルトンである。水などの発泡剤の量は、 3.41 bs / ft^3 (0.054 g / cc) より大きい密度を有する、網目状でないフォームが得られるように調整される。低下された量の発泡剤は、物質中の尿素結合の数を減少させ得る。1実施態様では、より少数の尿素結合および/またはより少ない架橋によって引き起こされる、剛性および/または引張強度および/または圧縮力における何らかの低下が、2官能性鎖エクステンダ、例えばブタンジオールを使用することによりおよび/またはフォームの密度を増加させることにより補われる。別の実施態様では、より少数の尿素結合および/またはより少ない架橋によって引き起こされる、剛性および/または引張強度および/または圧縮力における何らかの低下が、イソシアネート成分の4,4'-MDIの上記量または割合を使用しまたは増加させることにより補われる。何ら特定の理論に縛られないが、ハード相における架橋度、4,4'-MDIの量を制御することによっておよびフォーム物質の密度を制御することによって、フォームの靱性および/または破断時の伸びを増加させることができると考えられる。これは、結果として、より有効な網目状化を可能にするはずである。なぜならば、より高い密度、より多量の4,4'-MDIおよびより多い架橋はより強靱なマトリックス物質を生じ、それは、網目状化プロセスが付与し得るところの突然の衝撃に、筋交いへの損傷があっても最少量で、良好に耐え得るからである。

【0160】

1実施態様では、移植可能なデバイスが、例えば放射線不透過性物質の粒子をエラストマーマトリックス自体に付着させる、共有的に結合させるおよび/または組み入れることにより、放射線不透過性にされてインビボ画像化を容易にすることができる。放射線不透過性物質は、チタン、タンタル、タングステン、硫酸バリウムまたは当業者に公知の他の適する物質を包含する。望ましいならば、動脈瘤嚢に詰め込まれるためのまたは他の脈管閉塞のための網目状エラストマーインプラントが、放射線不透過性にされて、処置の間およびその後、臨床医によって放射線画像化を使用してインシチューでインプラントを視覚化することができる。網目状のポリマーインプラントに共有的に結合され、付着されまたは他の方法で取り付けられ得る任意の適する放射線不透過剤が使用され得、それらに限定されないが、タンタルおよび硫酸バリウムを包含する。タンタルなどの放射線不透過剤をインプラント物質自体に組み入れることに加えて、本発明の更なる実施態様は、インプラントに放射線不透過性を付与するために放射線不透過性金属成分を使用することを含む。例えば、形状記憶特性を有する金属、例えば白金またはニチノール、で構成される細いフィラメントがインプラントの中に埋められ得、上記フィラメントは、直線のまたは湾曲したワイヤ、らせんまたはコイル様の構造、傘構造あるいは当業者に一般に公知の他の構造の形状であり得る。あるいは、インプラントの周りの金属フレームも放射線不透過性を付与するために使用され得る。金属フレームは、ステントに類似した管状構造、らせんまたはコイル様の構造、傘構造、あるいは当業者に一般に公知の他の構造の形状であり得る。インプラントへの放射線不透過性金属成分の取り付けは、それらに限定されないが、化学的結合または付着、縫合、加圧取り付け、圧縮取り付けおよび他の物理的方法などによって行われ得る。

【0161】

1実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマーマトリ

ックスの出発物質が、市販のポリウレタンポリマーであり、直鎖で架橋していないポリマーであり、したがって、可溶であり、溶融され得、容易に分析され得、容易に特徴付けられ得る。この実施態様では、出発ポリマーが、良好な生物耐久性を付与する。網目状エラストマーマトリックスは、ポリウレタンなどの市販のポリマーの溶液を得、それを、最終のインプラントまたは足場のためのミクロ構造の構成を規定する表面を伴って作られた型に入れ、ポリマー物質を固化し、そして犠牲の型を溶融し、溶解しまたは昇華させることにより上記型を除去することにより製造される。1実施態様では、溶媒が凍結乾燥されて少なくとも部分的にまたは完全に網目状のマトリックスが残る。上記マトリックスまたは生成物は、その中の生物学的に望ましくないまたは有害な成分を回避する発泡法を使用する。

10

【0162】

特に興味深いのは、例えば、その化学的性質が良好な生物耐久性に関係する、ポリウレタンなどの熱可塑性エラストマーである。1実施態様では、そのような熱可塑性ポリウレタンエラストマーが、ポリカーボネートポリウレタン、ポリシロキサンポリウレタン、いわゆる「混合された」ソフトセグメントを有するポリウレタンおよびそれらの混合物を包含する。混合されたソフトセグメントを有するポリウレタンは当業者に公知であり、例えばポリカーボネート-ポリシロキサンポリウレタンを包含する。別の実施態様では、熱可塑性ポリウレタンエラストマーが、イソシアネート成分中の少なくとも1のジイソシアネート、少なくとも1の鎖エクステンダおよび少なくとも1のジオールを含み、そして上記に詳細に記載されたジイソシアネート、2官能性鎖エクステンダおよびジオールの任意の組み合わせから形成され得る。本明細書に記載された適切に特徴付けられた1実施態様では、本発明を行うためのいくつかの適する熱可塑性ポリウレタンが、ポリシロキサンをポリカーボネート成分と共に含む混合されたソフトセグメントを有するポリウレタンを包含する。

20

【0163】

1実施態様では、熱可塑性エラストマーの重量平均分子量が、約30,000~約500,000ダルトンである。別の実施態様では、熱可塑性エラストマーの重量平均分子量が、約50,000~約250,000ダルトンである。

【0164】

本発明の実施での使用に適するいくつかの市販の熱可塑性エラストマーは、The Polymer Technology Group Inc. (カリフォルニア州バークレー) によってBIONATEの商品名で供給されるポリカーボネートポリウレタンの系列を包含する。例えば、ポリカーボネートポリウレタンポリマーBIONATE (商品名) 80A、55および90の非常によく特徴付けられた等級は、THF、DMF、DMAT、DMSOまたはそれらの2以上の混合物に可溶であり、加工可能であり、報告によれば良好な機械的特性を有し、細胞毒性がなく、突然変異誘発性がなく、発癌性がなく、非溶血性である。本発明の実施での使用に適する別の市販のエラストマーは、CardioTech International, Inc. (マサチューセッツ州ウォーバーン) から入手できる生物耐久性の医薬等級のポリカーボネート芳香族ポリウレタン熱可塑性エラストマーのCHRONOFLEX (商品名) C系列である。

30

【0165】

本発明のインプラントを作るために使用される物質の他のありうる実施態様は、係属中の、本発明と譲受人が同じである、2003年12月30日に出願された、「網目状エラストマーマトリックス、その製造および移植可能なデバイスにおけるその使用」と題する米国特許出願No. 10/749,742、2004年5月17日に出願された、「網目状エラストマーマトリックス、その製造および移植可能なデバイスにおけるその使用」と題する米国特許出願No. 10/848,624および2004年7月27日に出願された、「脈管内治療のデバイスおよび方法」と題する米国特許出願No. 10/990,982に記載されており、上記出願の各々は、引用することによりその全体が本明細書に組み入れられる。

40

【0166】

50

本発明のいくつかの任意的な実施態様は、生物耐久性の網目状エラストマーインプラント 36 であって、薬剤的に活性な剤、例えば薬物、の制御された放出のためおよび他の医学用途のために使用されるべきマトリックスのために生物学的に活性な剤が組み入れられるところのインプラントを使用する装置またはデバイスおよび治療方法を含む。当業者に明らかであるように、任意の適する剤、例えば、それらに限定されることなく、血液凝固剤、例えばトロンビン、抗炎症剤、および腹部大動脈瘤の治療のために使用され得る他の治療剤、が使用され得る。本発明は、インプラントの網目状エラストマー物質が、動脈瘤嚢への生物学的に活性な剤の局所的投与のための薬物デリバリーの台として使用されるところの実施態様を含む。そのような物質は、直接またはコーティングによって、エラストマーマトリックスの内部表面に任意的に固定され得る。本発明の 1 実施態様では、インプラントの制御特性が、意図される移植期間の間の一定速度の薬物放出を促進するように選択される。 10

【0167】

十分かつ必要な液体浸透性を有する網目状構造を有するインプラントは、血液または他の適切な体液が、所望により薬物を有する、インプラントの内部表面に接近するのを可能にする。これは、薬剤的に活性な剤、例えば薬物、または他の生物学的に有用な物質の溶出のためのマトリックスの内部全体にわたるおよび上記内部への流体接近を付与する流体通路または流体浸透性を形成する、相互に連絡した網目状の連通孔の存在故に起こる。

【0168】

動脈瘤嚢に詰めこまれるためのインプラント 36 または上記嚢内のエンドリークネクサスに塞栓を形成し供給管、例えば動脈瘤嚢への排出を行う副行動脈、を閉塞するためのインプラントは、望ましくはミクロ構造の内部表面を有し、これは、網目状インプラントの場合には「孔内」表面として記載され得、上記表面は、内皮形成、内皮組織の形成を導き得る細胞の付着および増殖、と相容性である。1 実施態様では、疎水性または部分的に疎水性で生体適合性であり、好ましくは生物耐久性の、ポリマー物質が、内皮形成のプロセスの間に上記表面に血液または他の体液が接近するのを可能にする適するマトリックス形態を伴って使用されるとき、この目的に十分であると考えられる。 20

【0169】

エラストマー足場が、簡単な浸漬または噴霧によるポリマーコーティングを任意的に含み得、上記コーティングが、薬剤的に活性な剤、例えば治療剤または薬物、を任意的に含むことは本発明の範囲内である。1 実施態様では、コーティングが溶液であり、コーティング溶液中のポリマー含量が約 1 ~ 約 40 重量% である。別の実施態様では、コーティング溶液中のポリマー含量が約 1 ~ 約 20 重量% であり得る。別の実施態様では、コーティング溶液中のポリマー含量が約 1 ~ 約 10 重量% であり得る。 30

【0170】

本発明の 1 実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーマトリックスが、細胞の内部成長および増殖を促進するように選択された物質を含むコーティングを有する。コーティング物質は、例えば、生物分解性の物質、任意的にコラーゲン、フィブロンectin、エラスチン、ヒアルロン酸およびそれらの混合物の発泡されたコーティングを含み得る。あるいは、コーティングが、生物分解性ポリマーおよび無機成分を含む。 40

【0171】

別の実施態様では網目状の生物耐久性エラストマーが、例えばポリグリコール酸（「PGA」）、ポリ乳酸（「PLA」）、ポリカプロ乳酸（「PCL」）、ポリ-p-ジオキサノン（「PDO」）、PGA/PLA コポリマー、PGA/PCL コポリマー、PGA/PDO コポリマー、PLA/PCL コポリマー、PLA/PDO コポリマー、PCL/PDO コポリマーまたは上記の任意の 2 以上の組み合わせなどの物質でコーティングされまたは含浸される。

【0172】

コーティング溶液のための溶媒または溶媒ブレンドは、当業者に公知であるように固相を適切にコーティングするために粘度、ポリマーの沈着レベル、湿潤速度および溶媒の蒸 50

発速度の適切なバランスを特に考慮して選択される。1実施態様では、溶媒が、ポリマーがその溶媒に可溶であるように選択される。別の実施態様では、溶媒が、コーティングから実質的に完全に除去される。別の実施態様では、溶媒が非毒性であり、非発癌性であり、そして環境にやさしい。混合された溶媒系は、粘度および蒸発速度を制御するために有利であり得る。全ての場合において、溶媒は、コーティングポリマーと反応性であるべきでない。溶媒は、それに限定されないが、アセトン、N-メチルピロリドン（「NMP」）、DMSO、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、1,1,2-トリクロロエタン（「TCE」）、種々のフレオン、ジオキサン、酢酸エチル、THF、DMFおよびDMACを包含する。

【0173】

10

別の実施態様では、膜形成性コーティングポリマーが、溶融され、エラストマーマトリックスの孔に入り、そして、冷却または固化されると、エラストマーマトリックスのソリッド物質の少なくとも一部にコーティングを形成するところの熱可塑性ポリマーである。別の実施態様では、熱可塑性コーティングポリマーの溶融形態でのプロセス温度が約60より上である。別の実施態様では、熱可塑性コーティングポリマーの溶融形態でのプロセス温度が約90より上である。別の実施態様では、熱可塑性コーティングポリマーの溶融形態でのプロセス温度が約120より上である。

【0174】

本発明のさらなる実施態様では、本発明のインプラントを作るために使用される、孔を有する生物耐久性の網目状エラストマーマトリックスが、細胞内部成長促進剤でコーティングされまたは充填される。別の実施態様では、上記促進剤が発泡され得る。別の実施態様では、上記促進剤が薄膜として存在し得る。上記促進剤は、本発明のインプラントをインビボで作るために使用される、孔を有する生物耐久性の網目状エラストマーマトリックスの細胞侵入を促進するために生物分解性物質であり得る。促進剤は、ヒトの体内で酵素的に分解され得るまたはヒトの体内で加水分解的に不安定である天然の物質、例えばフィブリン、フィブリノゲン、コラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸および吸収可能な生体適合性ポリサッカリド、例えばキトサン、澱粉、脂肪酸（およびそのエステル）、グルコソ-グリカンおよびヒアルロン酸を包含する。いくつかの実施態様では、細胞の内部成長および増殖を促進するために、本発明のインプラントを作るために使用される生物耐久性の網目状エラストマーマトリックスの孔表面が、先に記載されたようにコーティングされまたは含浸されるが、生体適合性ポリマーに代えて促進剤が使用され、または生体適合性ポリマーに促進剤が添加される。

20

30

【0175】

1実施態様では、コーティングまたは含浸プロセスが、生成物「複合エラストマー性の移植可能なデバイス」、すなわち、本明細書で使用されるとき、網目状エラストマーマトリックスおよびコーティング、がデリバリーデバイス、例えばカテーテル、注射器または内視鏡、によってデリバリーされ得るように圧縮後に十分な弾力を保持することを確実にするように行われる。そのような複合エラストマー性の移植可能なデバイスのいくつかの実施態様を、今、非限定的実施例としてコラーゲンを参照して記載するが、上記したように、コラーゲンの代わりに他の物質が使用され得ることは理解される。

40

【0176】

コラーゲンは、水性コラーゲンスラリー、懸濁物または溶液をエラストマーマトリックスの孔の中へ、例えば圧力によって押しこむことにより染み込ませられ得る。コラーゲンは、タイプI、IIまたはIIIまたはそれらの混合物であり得る。1実施態様では、コラーゲンのタイプが、少なくとも90%のコラーゲンIを含む。別の実施態様では、コラーゲンタイプが少なくとも98%のコラーゲンIを含む。コラーゲンの濃度は、約0.3重量%~約2.0重量%であり、スラリー、懸濁物または溶液のpHは、凍結乾燥のときに約2.6~約5.0であるように調整される。あるいは、コラーゲンは、エラストマーマトリックスをコラーゲンスラリーに含浸させることによって染み込ませられ得る。

【0177】

50

コーティングされていない網目状のエラストマーと比較すると、複合エラストマー性の移植可能なデバイスは、体積がわずかに減少した空隙相を有し得る。1実施態様では、複合エラストマー性の移植可能なデバイスが、線維芽細胞または他の細胞の内部成長および増殖のために良好な流体浸透性および十分な多孔性を保持する。

【0178】

所望により、コラーゲンコーティングのインビボでの酵素的分解速度を制御するためおよびコラーゲンコーティングのエラストマーマトリックスに結合する力を制御するために、凍結乾燥されたコラーゲンが架橋され得る。何ら特定の理論に縛られることなく、複合エラストマー性の移植可能なデバイスが移植されるとき、コラーゲンに対して高い親和性を有する組織形成剤、例えば線維芽細胞、はコーティングされていないマトリックスよりもコラーゲン含浸されたエラストマーマトリックスに一層容易に浸透するであろうと考えられる。更に、何ら特定の理論に縛られることなく、コラーゲンが酵素的に分解するとき、新しい組織が、分解しているコラーゲンによって残された空隙に浸透しかつそこを満たし、一方、エラストマーマトリックス中の他の利用可能な空間にも染み込みかつそこを満たすと考えられる。そのようなコラーゲンでコーティングされまたは含浸されたエラストマーマトリックスは、何ら特定の理論に縛られることなく、より大きい剛性および構造的安定性をエラストマーマトリックスの種々の構成に付与し得るところの、エラストマーマトリックスの孔内でのコラーゲンの強化効果によって付与される構造的完全性のために更に有利であると考えられる。

10

【0179】

別の実施態様では、網目状エラストマーインプラント36のマトリックスが、そのミクロ構造表面を化学的に一層反応性にするために、例えば、上記したように、後処理によって、またはエラストマーを親水性環境におくことによって、孔内的に親水性にされ得る。望ましいならば、生物学的に有用な化合物またはそれを含む制御された放出の組成物が、局所的デリバリーおよび放出のために孔内表面に付着され得る。そのいくつかの可能性が、係属中の、本発明と譲受人が同じである、2003年12月23日に出願された、「網目状エラストマーマトリックス、その製造および移植可能なデバイスにおけるその使用」と題する米国特許出願No. 10/749,742、2003年10月22日に出願された、「治療剤の小嚢内デリバリーのための方法およびシステム」と題する米国特許出願No. 10/692,055に記載されており、上記出願の各々は、引用することによりその全体が本明細書に組み入れられる。

20

30

【0180】

本発明の更なる実施態様では、本発明のインプラントを作るために使用される、孔を有する生物耐久性の網目状エラストマーマトリックスが、細胞内部成長促進剤でコーティングされまたは満たされる。別の実施態様では、上記促進剤が発泡され得る。別の実施態様では、上記促進剤が薄膜として存在し得る。上記促進剤は、本発明のインプラントをインビボで作るために使用される、孔を有する生物耐久性の網目状エラストマーマトリックスの細胞侵入を促進するために、生物分解性物質であり得る。促進剤は、ヒトの体内で酵素的に分解され得るまたはヒトの体内で加水分解的に不安定である天然の物質、例えばフィブリン、フィブリノゲン、コラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸および吸収可能な生体適合性ポリサッカリド、例えばキトサン、澱粉、脂肪酸（およびそのエステル）、グルコソ-グリカンおよびヒアルロン酸を包含する。いくつかの実施態様では、細胞の内部成長および増殖を促進するために、本発明のインプラントを作るために使用される生物耐久性の網目状エラストマーマトリックスの孔表面が、先に記載されたようにコーティングされまたは含浸されるが、生体適合性ポリマーに代えて促進剤が使用され、または生体適合性ポリマーに促進剤が添加される。

40

【0181】

本発明はまた、エンドリークの治療および予防のために標的脈管部位に1以上の生物耐久性エラストマーの網目状かつ弾力のあるポリマーインプラントをデリバリーするための装置および方法を提供する。本発明の1実施態様は、装填器を使用するデリバリーカテー

50

テルの先端へのインプラントの遠位装填を含む。本質的に、4工程が必要である。すなわち、インプラントを圧縮すること、インプラントをデリバリーカテーテルに装填すること、デリバリーカテーテルを脈管系の標的部位に置かれている導入器または案内シースを通して進めること、およびデリバリーカテーテルからインプラントを放出することである。本発明は、インプラントを圧縮し装填するための装填器、標的脈管部位への導入のためのスプリット付きデリバリーカテーテル、およびインプラントを取り出すための閉塞具 (obturator) または押し込み器 (pusher) から成る。

【0182】

インプラントを圧縮し、そしてスプリット付きデリバリーカテーテル中に装填する工程は、図7に示されるように装填器によってかけられる機械的力の使用によって達成され得る。本発明の装填器は、主本体130、ノブ132およびプランジャ134から成る。内部機構は、図8に示されるように、ステンレス鋼バンド136、スライド138および親ねじ140から成る。インプラントはインプラントを緩和された圧縮されていない状態に保持するカートリッジまたは保持機構142に前装填される。

10

【0183】

インプラントを圧縮するために、ノブ132が回転され、それによって親ねじ140を回し、スライド138を動かしてステンレス鋼バンド136を引っ張らせる。この機械的力の適用が、バンドをしてカートリッジ142中のインプラントの直径を円周方向に減少させる。機械的力の使用は、インプラントをその最初の緩和された状態から、デリバリーカテーテルの穴に適合し得る最終の圧縮された状態へ完全に圧縮するために重要である。最終のインプラントのサイズは、スライド138が、固定された停止点に到達すると達成される。その後、プランジャ134が下げられて、装填器カートリッジから、プランジャ134と向かい合って位置された穴に置かれそして保持されたスプリット付きデリバリーカテーテルの先端または遠位端への圧縮されたインプラントの移動および装填を可能にする。

20

【0184】

インプラントのかなりの圧縮または中位の圧縮ですら、装填器からデリバリーカテーテルへの放出に抵抗するかなりの摩擦力を生じ得る。有用には、上記摩擦を軽減するために、インプラントを含むカートリッジまたは保持機構142が高度に磨かれおよび/またはコーティングされまたは低摩擦物質、例えばシリコンまたはポリテトラフルオロエチレン、で形成され得る。

30

【0185】

本発明のスプリット付きデリバリーカテーテルが図9に示され、それは、その長さに沿ってスリット146を有するシース144、先細の前方端148、止血バイパススリーブ150およびハンドル152から成る。好ましくは、スプリット付きデリバリーカテーテルが、最少のよじれおよび最大の追跡性を伴って曲がりくねった脈管を進むのに必要な強度を付与するために、強力な生体適合性物質、例えば高密度ポリエチレンで作られ、または編み設計 (braided design) である。インプラントが装填器を使用して、スプリット付きデリバリーカテーテル148の先端に装填された後、デリバリーカテーテルは、装填器から取り出される。止血バイパススリーブ150は、ハンドル152付近のその近位の位置からデリバリーカテーテル先端148の裂けた端の約1~2mm先までスライドされる。この作用は、デリバリーカテーテル先端148の先細を閉じ、デリバリーカテーテルの先端の適所にインプラントを固定し、そして患者の脈管系に前もって置かれた導入器または案内シースの弁を容易に通り返してデリバリーカテーテルをスライドさせる。

40

【0186】

適する導入器または案内シースは、当業者に公知であり、サイズが5Fr~約14Fr、好ましくは約9Fr以下の範囲であり得る。本発明の全てではないがいくつかの望ましい実施態様は、約6Fr~7Frのカテーテルを使用する。導入器の弁を通して本発明のスプリット付きデリバリーカテーテルが通過した後、止血バイパススリーブ150が、ハンドル152付近の近位の位地でのその最初の位置に引っ張り戻される。スプリット付き

50

デリバリーカテーテルは次いで、止血バイパススリーブ 150 が導入器ハブに寄り掛かるまで導入器の穴を通して前進される。このとき、スプリット付きデリバリーカテーテル 148 の先端は導入器シースの先端と並べられる。

【0187】

止血バイパススリーブ 150 の近位端は、図 10 に示されるように「固定された (keyed)」後方端を有する。本発明のスプリット付きデリバリーカテーテルが 1/4 回転されるとカテーテル 152 のハンドルは「鍵」として作用してデリバリーカテーテルを前方に押しやることを可能にする。このとき、スプリット付きデリバリーカテーテル 148 の先端になおも含まれるインプラントが、導入器シースの外に位置され、展開の準備がなされる。インプラントの実質的な圧縮は、デリバリーカテーテルからの放出に抵抗するかなりの摩擦力を生じ得る。有用には、デリバリーカテーテルが導入器シースの先端を超えて押されるとき、カテーテル 148 の裂けた端が開いて導入器シースの束縛から解放され、それによって、インプラント上の摩擦力を減少させ、そしてインプラントの脈管系への放出を容易にする。

10

【0188】

本発明の閉塞具または押し込み器が図 11 に示され、それは金属製シャフト 156、ハンドル 158 およびマーカー 160 から成る。閉塞具シャフト 156 は種々の物質で構成され得、それらに限定されないが、高密度および低密度ポリエチレンおよび金属、例えばステンレス鋼、ニチノールおよびチタン、が挙げられる。好ましい実施態様は、よじれ耐性、強度および放射線不透過性などの利点を提供する金属物質である。スプリット付きデリバリーカテーテルが導入器シースを通して前進されそしてインプラントが標的部位への展開の準備ができると、閉塞具が、閉塞具シャフト 156 上のマーカー 160 がデリバリーカテーテル 152 のハンドルと一線に並べられるまで、スプリット付きデリバリーカテーテルの穴に導入される。この位置は、閉塞具の端が、デリバリーカテーテル 148 の先端になおも含まれる圧縮されたインプラントの近位端と並べられることを示す。閉塞具のハンドル 158 は、そのとき、それがデリバリーカテーテルのハンドルとぴったり合うまで前方に押し進められ得、それによって、インプラントをデリバリーカテーテルから標的脈管部位中へ放出する。

20

【0189】

別の実施態様では、圧縮されたインプラントを案内カテーテルの近位端に導入し、その後閉塞具を使用してカテーテルの全長にわたって押しまたは前進させそして遠位端から放出することにより、インプラントがデリバリーされ得る。インプラントを圧縮しそして案内カテーテルに装填する工程は、インプラントが、減少する横断面を通され次いで案内カテーテルの弁を通して導入されるところのプラスチック製または金属製の漏斗または装填器を使用することによって達成され得る。プラスチック製または金属製の装填器の横断面の減少は、漸次かつ連続的であり得、または段階的であり得る。あるいは、インプラントは、止血バイパススリーブ中に手動で転がされまたは圧縮され得、それは次いで、案内カテーテルの弁に穴をあけるために使用される。圧縮されたフォームインプラントを案内カテーテルの近位端に導入した後、閉塞具を使用して、圧縮されたフォームをカテーテルの長さに沿って前進させそしてインプラントを遠位端から標的脈管部位へ放出することができる。

30

40

【0190】

本発明のデリバリー装置は、1 または多数のインプラントを動脈瘤嚢または他の標的体積中に当業者に一般に公知の方法を使用してデリバリーするために使用され得る。例えば、直接の経腰動脈注入または穿刺法が使用され得る。上記方法では、針が患者の皮膚に通されるために使用され、次いで、その針に導入器シース、案内シースまたは案内カテーテルが導入される。次いで、インプラントが、本明細書に記載されたように、遠位装填法、装填器、およびスプリット付きデリバリーカテーテルを使用して、または近位導入法および導入デバイスを使用して、導入器シース、案内シースまたは案内カテーテルを通してデリバリーされ得る。

50

【 0 1 9 1 】

導入器を標的部位へ前進させるための別の方法は、経皮的アクセスまたは経皮的デリバリーを伴う経動脈デリバリーを含む。この別法では、導入器または案内シースが大腿部動脈アクセス点から動脈瘤嚢または他の標的脈管部位の所望の位置へ前進させられ得る。標的部位が動脈瘤嚢であるならば、エンドグラフトがいったん展開されると、導入器は、移植されたエンドグラフトと隣接する血管壁との間の空間に前進させられ得る。標的部位が、エンドリーク源であるところの供給管、例えば、それらに限定されないが、腰動脈、下腸間膜動脈および内腸骨動脈、であるならば、導入器は、大腿動脈アクセス点から標的管へ、当業者に公知の方法によって前進させられ得る。インプラントは次いで、本明細書に記載されたように、遠位装填法、装填器、およびスプリット付きデリバリーカテーテルを使用して、または近位導入法および導入デバイスを使用して、導入器シース、案内シースまたは案内カテーテルを通してデリバリーされ得る。

10

【 0 1 9 2 】

デリバリーのためのインプラントのバルク体積の減少は、機械的力の適用を装填器によって補充するところの本発明の更なるインプラントの態様によって促進され得る。1実施態様では、実質的なまたは最大のバルク体積の減少を達成することが、カテーテル挿入サイクル数を減少させるように標的脈管体積を最少のインプラントで満たすことを可能にするために望ましい。1実施態様は、インプラントを装填器およびデリバリーカテーテル内で、例えば伸ばす、撚るまたはその両方によって、伸長して、適するデリバリーカテーテル中に適合するために十分適合された細長い構成をインプラントに与えることを含む。何ら特定の理論に縛られることなく、網目状のインプラント物質のエラストマー性（およびその関連するポアソン比）は、インプラントが伸ばされまたは撚られまたはその両方に付されると、ソリッド状筋交いの厚さにおける減少をもたらし、それによって、インプラントにおける一層高い圧縮比を得るための圧縮され得る追加の体積を作るであろう。これは、より大きいインプラントのデリバリーを可能にするであろう。

20

【 0 1 9 3 】

インプラントをデリバリーするための好ましいデバイスでは、図 1 2 に示されるように、インプラント 2 0 2 がシースまたはカテーテル 2 0 8 の近位端（図示せず）の穴 2 0 4 中に導入され、押し込み器棒または閉塞具 2 1 0 がインプラント 2 0 2 をカテーテル 2 0 8 の穴 2 0 4 を通って前進させる。圧縮されたインプラント 2 0 2 が穴 2 0 4 内でカテーテル 2 0 8 の遠位部分 2 1 2 に位置され、閉塞具 2 1 0 の遠位端 2 1 6 がインプラント 2 0 2 の近位部分 2 1 8 に隣接して位置される。カテーテル 2 0 8 の遠位端 2 2 0 は、放射線不透過性マーカー 2 2 2 を有する。好ましくは、閉塞具の遠位端 2 1 6 に放射線不透過性マーカー 2 2 4 が置かれ、別の放射線不透過性マーカー 2 2 6 がマーカー 2 2 4 より近位に、好ましくはマーカー 2 2 4 からインプラント 2 0 2 の長さに匹敵する隔たりで置かれて、インプラントの位置を示す。

30

【 0 1 9 4 】

3つの放射線不透過性マーカー 2 2 2、2 2 4 および 2 2 6 の全てが、等距離で離れた X 線または超音波上に認識されると、それは、インプラント 2 0 2 がカテーテル 2 0 8 の先端に位置し、展開の準備ができていることを意味する。これは、操作する人が有すると有用な「警報」情報である。制御された展開は、インプラント 2 0 2 をゆっくり前進させ、放射線不透過性マーカー 2 2 2 および 2 2 4 を観察し、インプラント 2 0 2 のフォームが回復して体積を満たすのに十分な時間を可能にすることにより達成され得る。マーカー 2 2 2 および 2 2 4 間の距離の変化は、インプラント 2 0 2 のどれだけがまだカテーテル 2 0 8 の中にあり、どれだけが放出されているかを示すであろう。図 1 3 に示されるように、閉塞具 2 0 2 が遠位方向に動かされてインプラント 2 0 2（膨張されたものが図示されている）を放出すると、放射線不透過性マーカー 2 2 2 および 2 2 4 が一列に並び、インプラント 2 0 2 が放出されたことを操作人に示す。所望により、インプラント 2 0 2 中のフォームの回復を、それがまだ部分的にカテーテル 2 0 8 中にある間、フォームを加圧することによって助けるために、対照物（contrast）が閉塞具 2 1 0 を通って遠位方向に

40

50

注入され得る。

【0195】

別の実施態様は、インプラントが血流に耐えることを可能にしながら圧縮性を高めるように選択された、中空のインプラントの使用を含む。インプラントの中空の内部体積は、それぞれのインプラント体積の任意の適する割合、例えば約10%～約90%の範囲を構成し得、他の有用な体積は例えば約30%～約50%の範囲である。膨張され、圧縮されていない状態のそのようなインプラントは、約2:1～約10:1、より好ましくは3:1～4.9:1の割合で圧縮され得る。

【0196】

本発明は、標的脈管部位の治療のための所望の群のインプラントを構成するのに十分なインプラントで装填されまたは必要ならば繰返し装填される1以上のデリバリーカテーテルを提供する。デリバリーを行うために、インプラントは、臨床医によって上記した装置および方法を使用してデリバリーカテーテルに手で装填され得る。あるいは、インプラントは、インプラントデリバリーカテーテルの先端に前装填され得、インプラントが「積まれて (onboard)」供給される。1または2のインプラントの各々、およびあり得るより多くのインプラントを適合させるために適するカテーテルは公知であり、その後この適用に利用できるようになる他の適するカテーテルも使用され得る。所望により、インプラント群をデリバリーするために多数のカテーテル挿入サイクルが必要である場合には、1以上のインプラントでのカテーテル装填、カテーテルの前進、1以上のインプラントの所望のやり方での標的部位での放出および再装填に備えてのカテーテルを引っ込めることのサイクルは、機械化されまたは自動化され得る。あるいは、インプラントは、圧縮された状態で生物吸収性シースに含まれまたは収縮包装され得、そのシースまたは収縮包装パッケージは、デリバリーカテーテルまたは導入器シースに容易に装填され、そして標的部位にデリバリーされる。標的部位では、シースまたはパッケージがインシチューで、例えば約6～約72時間の間に、加水分解されまたは他の方法で破壊されてインプラントを放出することができ、次いでインプラントは標的部位での体積中に膨張する。

【0197】

本発明の別の実施態様は、別のインプラント配置手順に関する。最初に、標準デリバリー法を使用して、案内カテーテルが前進されて案内カテーテルの遠位端を患者の脈管系の標的部位の近くにまたは隣に位置させる。次いで、デリバリー配置のためのフォームの最適な伸ばしおよび圧縮を行うために、インプラントが導入器の近位端で、完全に膨張した位置から、結び目を有する紐を使用して引っ張り挿入される。上記紐は、インプラントに取り付けられ、導入器の遠位端へ伸びそして上記遠位端から外へ出ている。インプラントは、結び目が導入器の遠位端を過ぎて前進するまで導入器の遠位領域中へゆっくり引っ張られる。刃またはメスを使用して、結び目を含む紐のできるだけ結び目の近くを導入器の先端で切断する。刃またはメスは次いで、過剰のフォームをそれが完全に内部に留まるまで導入器遠位端中に押し戻すために使用される。

【0198】

インプラントが装填された導入器は、案内カテーテルのハブ中に直接挿入され、または両方の穴の結合を安定化しそして並びをまっすぐにするためにサイドアームが使用される。導入器の近位端から押すことによりインプラントを案内カテーテルの穴へプランジャの全長を使用して完全に導入するためにプランジャが使用される。プランジャが引っ込められた後、押し込み器が案内カテーテル中にサイド口を通して導入される。

【0199】

次いで、インプラントが、押し込み器または閉塞具を使用して案内カテーテルの遠位端上の放射線不透過性マーカーの方に前進される。押し込み器の遠位端上の放射線不透過性マーカーは、医師がインプラントの案内カテーテル内での位置をモニターすることを可能にする。インプラントがカテーテル先端から外へ約70%～90%展開された(肉眼距離)ことを押し込み器上のマーカーが示したとき、インプラントの前進が停止される。所望により、インプラント展開中のより正確な距離制御を付与するために、押し込み器上の2

マーカースystemが使用される。次いで、インプラントが部分的に展開されている間、対照媒体が、中空の押し込み器または閉塞具の穴を通してゆっくり注入され、これは、インプラントを対照媒体で満たすために役立つ。インプラントを部分的に展開する方法は、2つの目的に役立つ。第1に、部分的展開は、インプラントを対照媒体で加圧することにより、完全なインプラント回復および管閉塞を促進する。第2に、部分的展開は、インプラントの遠位塞栓形成または移動の危険を最少にするところのゆっくりした制御されたデリバリーを可能にする。上記危険は、インプラントがまだ完全に回復されていない間に生じ得る。

【0200】

全閉塞が確認された後、インプラントの残りが案内カテーテルから展開されるべきである。押し込み器は、最終の血管造影図が実行され得るように取り除かれるべきである。

10

【0201】

図14に示すデリバリー導入器システムは、閉塞具240およびカニューレ部分242を含む。カニューレ部分242は、近位開口252を含む近位部分250まで伸びる管状中間部分248内に固定された遠位カニューレ部分244および小室(chamber)254を含む。脈管閉塞デバイスまたはインプラント256が小室254内に位置され、縫合系260がインプラント256から穴262を通して遠位端264まで伸びる。

【0202】

閉塞具240は遠位端266、シャフト268および、押し込み器ノブ274を有する近位部分270を有する。カニューレ部分242はインプラント256で前装填されることが意図され、ここで縫合系260は穴262を通して引っ張られるであろう。近位開口252は、インプラントが輸送、例えば船積みおよび取り扱い、の間、小室254内に留まるように非圧縮形状のインプラントよりも直径が小さくあるべきである。縫合系260は、インプラント256を穴262を通して図15に示される位置まで引っ張り、次いで取り除かれるように機能し得るように、インプラント256を通して「縫合される」べきである。特に、装填されたカニューレ部分242が生理的食塩水浴に浸され、縫合系260の端が矢印276の方向にゆっくりかつ一緒に連続運動で引っ張られてインプラント256を穴262を通して前進させることが好ましい。インプラント256が図15に示される位置に置かれると、縫合系260は一端を一度に引っ張ることにより取り除かれ得る。

20

【0203】

導入器がインプラント256で「装填」されると、閉塞具240の遠位端266がインプラント256の外側端280に対して停止するまで、矢印278の方向に開口252を通してカニューレ部分242に挿入される。インプラント256をデリバリーするために、閉塞具240が矢印278の方向に押され、ノブ274が近位開口252に接触するまで閉塞具242が前進される。

30

【0204】

カニューレ部分244は典型的には、剛性の生理学的に許容され得る物質、例えばステンレス鋼、で構成され、好ましくは約1インチ~約3インチの長さおよび約0.010インチ~約0.250インチの内径(i.d.)を有する。中間部分248は好ましくは、剛性のまたは実質的に剛性のポリマーまたはコポリマー、例えばポリカーボネートまたはポリエチレンであり、約1インチ~約3インチの長さおよび約0.010インチ~約0.250インチの内径を有する。閉塞具240は好ましくは、剛性物質、例えばステンレス鋼、で構成され、カニューレ部分242の長さより約1インチ~約5インチ長い。

40

【0205】

本発明の1局面は、エンドグラフトが移植された後、例えば展開後1ヶ月~2年、に確認された後発性のまたは術後のエンドリークの治療を提供する。そのような後発性エンドリークの存在は、一般にエンドグラフト処置の後に定期的に行われる術後コンピューター断層X線写真法、「CT」スキャン、において確認され得る。本発明によれば、後発性エンドリークを治療する1方法が、個々の成形されたインプラントの一連の占有体を動脈瘤嚢またはエンドリークの原因である供給管に導入することを含む。インプラントの一連の

50

占有体は、血流を減少させ、それによって、動脈瘤または他の脈管壁に作用する血行力学的力を減少させるために、エンドリークによって占有されたグラフト周辺空間における動脈瘤嚢の部分を満たすように選択され得る。デリバリーを行うために、インプラントが、圧縮された状態で、インプラントデリバリーカテーテルの先端に装填され得る。装填されたインプラントデリバリーカテーテルは次いで、動脈瘤嚢または他の標的とする患者内体積、例えば脈管系における体積、内に適切に置かれた、遠位端または先端を有する導入器シース、案内シースまたは案内カテーテルの穴を通して前進され得る。インプラントデリバリーカテーテルが導入器シースを通して動脈瘤嚢または他の標的部位における所望の位置に前進されると、網目状エラストマーインプラントが展開され得る。あるいは、圧縮されたインプラントを案内カテーテルの近位端に導入し、次いで閉塞具を使用してカテーテルの全長にわたって押しまたは前進させそして遠位端から放出することによりインプラントがデリバリーされ得る。インプラントの案内カテーテル中への導入は、プラスチックまたは金属の漏斗または装填器あるいは止血バイパススリーブを使用して達成され得る。圧縮されたフォームインプラントを案内カテーテルの近位端に導入した後、閉塞具を用いてインプラントを前進させそして標的脈管部位中へ放出することができる。本発明の1の好ましい実施態様では、そのような治療は、拡張する動脈瘤嚢の存在下でのみ起こるのである。

10

【0206】

本発明の別の局面は、脈管内修復処置を行うときに、適する数の網目状エラストマーインプラントを予防的に移植することによる、脈管内修復後に起こり得るエンドリークの予防を提供する。本発明によれば、エンドリーク予防の1方法は、エンドグラフトが展開された後であるがその処置が完了する前に、複数のインプラントをエンドグラフト周辺空間にカテーテルによって導入することを含む。インプラントの数、従ってカテーテル挿入サイクルの数を最少にすることが望ましいが、少しの大きいフォームインプラントを導入することは、そのような処置において通常使用される導入器の穴を通して大きいインプラントを圧縮しデリバリーすることに伴う技術的障害故に、ありそうにない。導入器の穴の大きさは4～9Frの範囲であるが、より好ましくは5～7Frの範囲である。サイズまたは直径がより大きいカテーテルまたは導入器は、特にエンドグラフトの存在下では、標的エンドリーク部位への接近の問題がある。このより小さいサイズのカテーテルまたは導入器は、長くて狭いまたは直径の小さいカテーテルを通して少しの大きいインプラントをデリバリーする上での極度の困難および大変な挑戦を必然的に伴う。エンドリーク治療部位は、既に存在しているエンドグラフトまたは脈管系問題のための予防的治療または手術周辺治療のためにインプラントが挿入される前に置かれたエンドグラフトの周囲の空間における狭い通路および操作性の欠如故に、接近することが困難である。

20

30

【0207】

本発明のそのような予防的方法では、インプラントが、本明細書に記載されたように、遠位装填法、装填器、およびスプリット付きデリバリーカテーテルを使用して、または近位導入法および導入デバイスを使用して、導入器シース、案内シースまたは案内カテーテルを通してデリバリーされ得る。エンドグラフトの主体が展開された後、しかしエンドグラフト展開手順の終了前に、インプラントが、嚢内に適切に置かれた導入器シース、案内シースまたは案内カテーテルの穴を通してデリバリーされ得る。インプラントは、インプラントをカテーテル遠位端から動脈瘤嚢または他の標的体積中のグラフト周辺空間に放出するための閉塞具または押し込み器を使用して展開され得る。

40

【0208】

一般に、動脈瘤嚢に詰め込まれ、側枝または供給管を閉塞するために、および本発明に従う他の関連したエンドリーク治療のために使用される生物耐久性の網目状エラストマーインプラントが、例えばデリバリーカテーテルであり得るところの導入器具に関して実質的に過剰に大きいことが望ましい。インプラントは有用には、デリバリー器具の有効直径より小さい有効直径を有するのに適する任意の割合、例えば少なくとも約2:1の割合、好ましくは約4:3:1までの割合で圧縮され得る。別の実施態様では、インプラントが

50

有用には、約 5 . 8 : 1 またはそれより高い割合まで圧縮され得る。圧縮率は、圧縮方向におけるインプラントの 1 寸法、例えば円筒状インプラントの横断面の半径または直径、の非圧縮のものと圧縮されたものとの比を意味する。例えば、96% 空隙体積を有する網目状のエラストマー物質で形成された公称ソリッドの円筒状インプラントの場合には、半径方向の圧縮が約 4 . 9 X であり、これは、非圧縮の直径が圧縮された半径の約 4 . 9 倍であることを意味する。高度の圧縮は、所与の標的体積を満たすために必要とされるカテーテル挿入の繰返し数を減少させることにより、本発明方法を行う上で有用であり得る。1 実施態様では、デリバリー器具の直径より小さい直径を有するインプラントもデリバリーされ得る。

【0209】

10

実際に使用するのに望ましい圧縮の度合を制限するいくつかの考慮点は、圧縮されたインプラントを導入器から放出するのに必要な力に対する影響およびインプラントの体積回復性に対するありうる影響を包含する。本発明のいくつかの有用な実施態様は、標的部位へのデリバリーのためにインプラント 36 を導入器中に、約 1 . 5 : 1 ~ 約 10 : 1 の割合まで圧縮する。上記値は、緩和された体積の圧縮された体積に対する比を表す。特に有用なのは、約 2 : 1 ~ 約 4 . 8 : 1 の範囲の圧縮の度合である。

【0210】

本発明は、動脈瘤または、望ましくない血流または還流を停止するための塞栓形成または閉塞を必要とする他の脈管欠陥の治療のための方法およびデバイスおよびデリバリー装置を包含する。本発明は、標的脈管部位を満たしまたは閉塞するための 1 以上の網目状エラストマーインプラントを選択し、インプラントの一連の占有体を圧縮下で適する導入器具の遠位端に装填し、そして上記インプラントを標的脈管部位へ展開し、それによって、上記インプラントが血栓形成、線維形成および内皮形成などの機構による閉塞を達成することを包含する。

20

【0211】

下記実施例により本発明の局面を説明する。

【実施例 1】

【0212】

架橋された網目状ポリウレタンマトリックスの作製

芳香族イソシアネート RUBINATE 9258 (Huntsman 製) をイソシアネート成分として使用した。RUBINATE 9258 は 25 で液体であり、4, 4' - MDI および 2, 4' - MDI を含み、約 2 . 33 のイソシアネート官能性を有する。ジオール、すなわち約 2,000 ダルトンの分子量を有するポリ(1, 6 - ヘキサノールカーボネート) ジオール (POLY CDCD 220、Arch Chemicals 製) がポリオール成分として使用され、これは 25 で固体であった。蒸留水が発泡剤として使用された。使用された発泡触媒は、第 3 アミンであるトリエチレンジアミン (ジプロピレングリコール中 33%、DABCOC 33LV、AirProducts 製) であった。シリコーンに基づく界面活性剤が使用された (TEGOSTAB (商品名) BF 2370、Goldschmidt 製)。セルオープナー (cello opener) が使用された (ORTEGOL (商品名) 501、Goldschmidt 製)。粘度を低下させるために、粘度調整剤プロピレンカーボネート (Sigma-Aldrich 製) を存在させた。使用された成分の割合を下記表に示す。

30

40

【0213】

[表 1]

成分	重量部
ポリオール成分	100
粘度調整剤	5 . 80
界面活性剤	0 . 66
セルオープナー	1 . 00
イソシアネート成分	47 . 25
イソシアネート指数	1 . 00

50

蒸留水

2 . 3 8

発泡触媒

0 . 5 3

【 0 2 1 4 】

ポリオール成分は、循環空気オープン中で70 で液化され、その100 gをポリエチレンカップ中に量り取った。5 . 8 gの粘度調整剤をポリオール成分に添加して粘度を減少させ、これらの成分を3100 r p mで15秒間、ドリルミキサーの混合シャフトを用いて混合して「混合物1」を形成した。0 . 6 6 gの界面活性剤を混合物1に添加し、これらの成分を上記したように15秒間混合して「混合物2」を形成した。その後、1 . 0 0 gのセルオープナーを混合物2に添加し、これらの成分を上記したように15秒間混合して「混合物3」を形成した。47 . 2 5 gのイソシアネート成分を混合物3に添加し、これらの成分を60 ± 10秒間混合して「系A」を形成した。

10

【 0 2 1 5 】

2 . 3 8 gの蒸留水を小さいプラスチックカップ中で60秒間、ガラス棒を使用して0 . 5 3 gの発泡触媒と混合して「系B」を形成した。

【 0 2 1 6 】

系Bを、こぼれを回避しながらできるだけ素早く系A中に注いだ。これらの成分を上記したようにドリルミキサーを用いて10秒間激しく混合し、次いでその内部表面がアルミニウムホイルで被覆された22 . 9 c m x 20 . 3 c m x 12 . 7 c m (9 インチ x 8 インチ x 5 インチ) の厚紙の箱に注いだ。発泡プロファイルは、10秒間の混合時間、17秒間のクリーニング時間および85秒間の膨れ上がり時間 (risetime) であった。

20

【 0 2 1 7 】

発泡の開始の、すなわち系AおよびBと一緒にされたときの2分後に、フォームを、100 ~ 105 に維持された循環空気オープン中に入れて約55 ~ 約60分間硬化させた。次いで、フォームをオープンから取り出し、約25 で15分間冷却した。帯のこを使用して両側から外皮を取り除いた。その後、フォームの両側に手で圧力をかけてセル窓 (cellwindow) を開けた。フォームを循環空気オープン中に置き、100 ~ 1005 で更に4時間、あと硬化させた。

【 0 2 1 8 】

フォームの平均孔直径は、光学顕微鏡観察から決定されるとき、約275 μ mより大きかった。

30

【 0 2 1 9 】

下記の発泡試験をASTM D3574に従って行った。バルク密度を、50 mm x 50 mm x 25 mmの寸法の試験片を使用して測定した。密度を、サンプルの重量を試験片の体積で除することにより計算した。2 . 8 1 l b s / f t ³ (0 . 0 4 5 0 g / c c) の密度値が得られた。

【 0 2 2 0 】

発泡が生じた方向に平行にまたは垂直に切断されたサンプルに関して引張試験を行った。フォーム塊からダンベル形状の引張試験片を切り取った。各試験片は、厚さ約12 . 5 mm、幅約25 . 4 mmおよび長さ約140 mmであった。各試験片のゲージ長さは35 mmであり、各試験片のゲージ幅は6 . 5 mmであった。引張特性 (引張強度および破断時の伸び) を、INSTRONユニバーサル試験器具モデル1122を使用してクロスヘッド速度を500 mm / 分 (19 . 6 インチ / 分) として測定した。発泡が生じた方向に垂直方向での平均引張強度は29 . 3 p s i (20 , 6 3 0 k g / m ²) であると決定された。発泡が生じた方向に垂直方向での破断時の伸びは266 %であると決定された。

40

【 0 2 2 1 】

上記物質を通る液体流の測定値が、液体浸透性装置またはLiquid Permeameter (Porous Materials, Inc.、ニューヨーク州イサカ) を使用して以下の方法で測定される。フォームサンプルは、厚さ8 . 5 mmであり、水で満たされたLiquid Permeameterの底部に置かれた金属板の中央の直径6 . 6 mmの穴を覆った。その後、サンプル上の空気圧をゆっくり上げてサンプルから液体を押し出し、フォームを通る水の浸透性が0 . 1 1 リットル /

50

分 / p s i / c m² であると決定された。

【実施例 2】

【0222】

架橋されたポリウレタンフォームの網目状化

実施例 1 に記載されたフォームの網目状化を、下記手順によって行った。約 15 . 25 c m × 15 . 25 c m × 7 . 6 c m (6 インチ × 6 インチ × 3 インチ) の大きさの 1 塊のフォームを加圧室に置き、加圧室の扉を閉め、周囲の環境に対する気密シールを維持した。少なくとも約 2 分間排気することにより加圧室内の圧力を約 100 ミリトルより下に下げて、フォーム中の空気の実質的に全てを除去した。燃焼を支持するのに十分な割合で存在する水素および酸素ガスの混合物を少なくとも約 3 分間にわたって加圧室中に充填した。加圧室中の気体を次いで点火栓によって発火させた。発火がフォーム内の気体混合物を爆発させた。爆発は、隣接する孔の間のセル壁の多くを少なくとも部分的に除去し、それによって網目状エラストマーマトリックス構造を形成したと考えられた。

10

【0223】

網目状エラストマーマトリックスの平均孔直径は、光学顕微鏡観察から決定されるとき、約 275 μ m より大きかった。この実施例の網目状エラストマーマトリックスの走査電子顕微鏡写真画像 (図示しない) は、例えばその中での孔の連絡および相互連結性を示した。

【0224】

網目状フォームの密度が、実施例 1 において上記したように決定された。2 . 831 b s / f t³ (0 . 0453 g / c c) の網目状化後密度値が得られた。

20

【0225】

引張試験が、実施例 1 において上記したように、網目状フォームサンプルに対して行われた。発泡が生じた方向に垂直の平均の網目状化後引張強度は、約 26 . 4 p s i (18 , 560 k g / m²) と決定された。発泡が生じた方向に垂直の網目状化後の破断時の伸びは約 250 % であると決定された。発泡が生じた方向に平行の平均の網目状化後引張強度は、約 43 . 3 p s i (30 , 470 k g / m²) と決定された。発泡が生じた方向に平行の網目状化後の破断時の伸びは約 270 % であると決定された。

【0226】

圧縮試験が、50 mm × 50 mm × 25 mm の大きさの試験片を使用して行われた。試験は、I N S T R O N ユニバーサル試験器具モデル 1122 を使用してクロスヘッド速度を 10 mm / 分 (0 . 4 インチ / 分) として行われた。発泡が生じた方向に平行および垂直の方向での 50 % 圧縮での網目状化後圧縮強度は、それぞれ、1 . 53 p s i (1 , 080 k g / m²) および 0 . 95 p s i (669 k g / m²) であると決定された。発泡が生じた方向に平行および垂直の方向での 75 % 圧縮での網目状化後圧縮強度は、それぞれ、3 . 53 p s i (2 , 485 k g / m²) および 2 . 02 p s i (1 , 420 k g / m²) であると決定された。網目状サンプルを 25 で 22 時間 50 % 圧縮に付し、次いで圧縮応力を解放した後に測定される、発泡が生じた方向に平行の方向での網目状化後永久圧縮歪は約 4 . 5 % であると決定された。

30

【0227】

網目状フォームの弾力的回復が、1 インチ (25 . 4 mm) 直径および 0 . 75 インチ (19 mm) 長さの円筒状フォームをその長さ方向での 75 % 単軸圧縮に 10 または 30 分間付しそして最初の長さの 90 % (「 t - 90 % 」) および 95 % (「 t - 95 % 」) への回復に必要な時間を測定することにより測定された。10 分後での最初の長さの回復割合 (%) (「 r - 10 」) も測定された。発泡が生じた方向に平行なおよび垂直な長さ方向を有して個々のサンプルを切断しそして試験した。2 つの試験の平均から得られた結果を下記表に示す。

40

【0228】

[表 2]

表 2.

圧縮時間(分)	試験サンプルの配向	t-90% (秒)	t-95% (秒)	r-10 (%)
10	平行	6	11	100
10	垂直	6	23	100
30	平行	9	36	99
30	垂直	11	52	99

10

【0229】

上記物質を通る液体流の測定値が、液体浸透性装置またはLiquid Permeameter (Porous Materials, Inc.、ニューヨーク州イサカ)を使用して以下の方法で測定される。フォームサンプルは、厚さ7.0~7.7mmであり、水で満たされたLiquid Permeameterの底部に置かれた金属板の中央の直径8.2mmの穴を覆った。重力下でサンプルから水を押し出させ、フォームを通る水の浸透性が発泡を生じた方向で180リットル/分/psi/cm²であり、発泡を生じた方向に垂直の方向で160リットル/分/psi/cm²であると決定された。

20

【実施例3】

【0230】

架橋されたポリウレタンマトリックスの作製

イソシアネート成分は、実施例1に記載されたRUBINATE 9258であった。1,6-ヘキサメチレンポリカーボネート(Desmohen LS2391、Bayer Polymers製)を含むポリオール、すなわちジオールは、約2,000ダルトンの分子量を有し、ポリオール成分として使用され、25で固体であった。蒸留水が発泡剤として使用された。実施例1の発泡触媒、界面活性剤、セルオープナーおよび粘度調整剤が使用された。使用された成分の割合を下記表に示す。

【0231】

30

[表3]

成分	重量部
ポリオール成分	150
粘度調整剤	8.72
界面活性剤	3.33
セルオープナー	0.77
イソシアネート成分	81.09
イソシアネート指数	1.00
蒸留水	4.23
発泡触媒	0.67

40

【0232】

ポリオール成分は、循環空気オープン中で70で液化され、その150gをポリエチレンカップ中に量り取った。8.7gの粘度調整剤をポリオール成分に添加して粘度を減少させ、これらの成分を3100rpmで15秒間、ドリルミキサーの混合シャフトを用いて混合して「混合物1」を形成した。3.3gの界面活性剤を混合物1に添加し、これらの成分を上記したように15秒間混合して「混合物2」を形成した。その後、0.77gのセルオープナーを混合物2に添加し、これらの成分を上記したように15秒間混合して「混合物3」を形成した。81.09gのイソシアネート成分を混合物3に添加し、これらの成分を60±10秒間混合して「系A」を形成した。

50

【0233】

4.23 g の蒸留水を小さいプラスチックカップ中で60秒間、ガラス棒を使用して0.67 g の発泡触媒と混合して「系B」を形成した。

【0234】

系Bを、こぼれを回避しながらできるだけ素早く系A中に注いだ。これらの成分を上記したようにドリルミキサーを用いて10秒間激しく混合し、次いでその内部表面がアルミニウムホイルで被覆された22.9 cm x 20.3 cm x 12.7 cm (9インチ x 8インチ x 5インチ)の厚紙の箱に注いだ。発泡プロファイルは、11秒間の混合時間、22秒間のクリーニング時間および95秒間の膨れ上がり時間 (risetime) であった。

【0235】

発泡の開始の、すなわち系AおよびBと一緒にされたときの2分後に、フォームを、100 ~ 105 に維持された循環空気オープン中に入れて1時間硬化させた。次いで、フォームをオープンから取り出し、約25 で15分間冷却した。帯のこを使用して両側から外皮を取り除き、フォームの両側に手で圧力をかけてセル窓 (cell window) を開けた。フォームを循環空気オープン中に置き、100 ~ 1005 で更に4時間30分間、あと硬化させた。

【0236】

フォームの平均孔直径は、光学顕微鏡観察から決定されるとき、約247 μm であった。

【0237】

フォームの密度を実施例1に記載したように測定した。2.91 lbs / ft^3 (0.046 g / cc) の密度値が得られた。

【0238】

発泡の引張特性が実施例1に記載されたように測定された。発泡が生じた方向に垂直に切断されたサンプルから測定された引張強度は、24.64 \pm 2.35 psi (17, 250 \pm 1, 650 kg / m^2) であった。発泡が生じた方向に垂直に切断されたサンプルから測定された破断時の伸びは、215 \pm 12 % であった。

【0239】

圧縮試験が実施例2に記載されたように行われた。発泡が生じた方向に平行に切断されたサンプルから測定された50%圧縮での圧縮強度は、1.74 \pm 0.4 psi (1, 225 \pm 300 kg / m^2) であった。サンプルを40 で22時間50%圧縮に付し、次いで圧縮応力を解放した後の、発泡が生じた方向に平行に切断されたサンプルから測定された永久圧縮歪は約2%であった。

【0240】

フォームの引裂き耐性強度が実施例2に記載されたように行われた。引裂き強度は、2.9 \pm 0.11 $\text{lbs} / \text{インチ}$ (1.32 \pm 0.05 kg / cm) であると決定された。

【0241】

孔の構造およびその相互連結性は、液体押し出しポロシメーター (Liquid Extrusion Porosimeter) (Porous Materials, Inc., ニューヨーク州イサカ) を使用して特徴付けられた。この試験では、直径25.4 mm、厚み4 mmの円筒状サンプルの孔が約19 dyn / cm の表面張力を有する湿潤性流体で満たされ、次いでそのサンプルがサンプル室に置かれ、ここで、直径約27 μm の孔を有するマイクロ多孔性膜がサンプルの下に置かれた。その後、サンプル上の空気圧がゆっくり増加されてサンプルから液体を押し出した。上記で使用されたような低い表面張力の湿潤性流体の場合、サンプルの孔を自然に満たした湿潤性液体は、サンプル上の圧力が増加し始めると、サンプルの下のマイクロ多孔性膜の孔をも自然に満たした。圧力が増加し続けると、サンプルの最大の孔が最も早く空になった。サンプル上の圧力が更に増加すると、圧力が増加し続けるにつれて、より小さいサンプル孔がだんだん空になった。押し出された液体が膜を通過し、その体積が測定された。すなわち、押し出された液体の体積が、液体に接近可能な内部体積、すなわち液体浸透体積を得ることを可能にした。フォームの液体浸透体積は、4 cc / g であると決定された。

10

20

30

40

50

【 0 2 4 2 】

上記物質を通る液体流の測定値が、液体浸透性装置またはLiquid Permeameter (Porous Materials, Inc.、ニューヨーク州イサカ)を使用して以下の方法で測定される。フォームサンプルは、厚さ7.5 mmであり、アダプタープレート中の穴(直径6.5 mm)の上に固定される。プレート/サンプルアッセンブリ全体がLiquid Permeameterの試験室中に挿入され、全シールが適所でしっかり固定される。試験室が水で満たされ、重力下で水がアダプタープレートの穴および上記穴を覆う試験サンプルを通して排出する。時間の経過による流速が測定され、ダルシー定数が下記を使用して計算される。

【 0 2 4 3 】

【 数 1 】

10

$$C = \frac{8ftv}{\pi D^2(P^2 - 1)}$$

ここで、C=ダルシーの浸透定数、f = 流速、t = 試験片の厚さ、v = 液体の粘度、D=液体流が通過するところの試験片の直径、アダプタープレートの穴の直径、およびP=圧力である。

【 0 2 4 4 】

20

フォームを通る水の浸透性は0.54リットル/分/psi/sqcmであると決定された。

【 実施例 4 】

【 0 2 4 5 】

架橋されたポリウレタンフォームの網目状化

実施例3に記載されたフォームの網目状化を、実施例2に記載された手順によって行った。

【 0 2 4 6 】

引張試験が、実施例2に記載されたように、網目状フォームサンプルに対して行われた。網目状フォームの密度が、実施例1に記載されたように決定された。2.461 lbs / ft³ (0.0394 g / cc)の網目状化後密度値が得られた。

30

【 0 2 4 7 】

発泡が生じた方向に垂直に切断されたサンプルに対して測定された網目状化後引張強度は、約20 psi (14,080 kg / m²)であった。発泡が生じた方向に垂直に切断されたサンプルに対して測定された網目状化後の破断時の伸びは、約189%であった。

【 0 2 4 8 】

網目状フォームの圧縮試験が、実施例2に記載されたように行われた。発泡が生じた方向に平行に切断されたサンプルに対して測定された、50%および75%圧縮での網目状化後の圧縮強度は、それぞれ、約1.36 psi (957 kg / m²)および約2.62 psi (1,837 kg / m²)であった。

40

【 0 2 4 9 】

フォームの引裂き耐性強度が、実施例2に記載されたように行われた。引裂き強度は、2.61 lbs / インチ (1.2 kg / cm)であると決定された。

【 0 2 5 0 】

孔の構造およびその相互連結性が、実施例3に記載されたように液体押し出しポロシメーターを使用して特徴付けられた。網目状フォームの液体浸透体積は28 cc / gであると決定され、網目状フォームを通る水の浸透性は184リットル/分/psi/sqcmであると決定された。これらの結果は、例えば、網目状フォームの相互連結性および連続した孔構造を示す。

【 0 2 5 1 】

50

75%単軸圧縮に10分間付された網目状フォームの弾力的回復が、実施例2に記載された方法によって測定された。結果を下記表に示す。

【0252】

[表4]

表 4.

圧縮時間(分)	試験サンプルの配向	t-90% (秒)	t-95% (秒)	r-10 (%)
10	平行	3	12	98.5
10	垂直	4	18	98.5

10

【実施例5】

【0253】

圧縮された架橋網目状ポリウレタンマトリックスの浸透性

圧縮に付された物質を通る液体流の測定が、液体浸透性装置またはLiquid Permeameter (Porous Materials, Inc.、ニューヨーク州イサカ)を使用して下記方法で行われた。試験のための物質は、実施例2における工程にしたがって作られた。同じ直径を有し高さの異なる4つの金属環が、特に設計された金属環に適合するシールおよび溝を有する2つのアダプタープレートに適合するように設計される。上記環の高さは、サンプルの0%圧縮(非圧縮)、25%、50%および75%圧縮に対応する。円筒状サンプルは、上記環の内径に等しい直径および最も高い環(0%圧縮)の高さに等しい高さを伴って切断される。サンプルの直径および高さが、上記2つのアダプタープレートにおける穴とともに測定される。サンプルが、試験されるべき圧縮状態で金属環の内部に置かれる。アッセンブリ全体(金属環、サンプルおよび2つのターミナルアダプタープレート)がPermeameterの試験室中に挿入され、全シールが適所でしっかり固定される。試験室が水で満たされ、その水が、穴および穴を覆う試験サンプルを通して重力下で排出する。時間経過にわたる流速が測定され、実施例3で定義されたダルシー定数が計算される。サンプルは、0%、25%、50%および75%圧縮で試験され、ダルシー浸透性定数が上記したように記録される。

20

30

【0254】

[表5]

表 5: 圧縮下での浸透性

ダルシー定数 [L/分/cm ² /psi]			
0% 圧縮	25% 圧縮	50% 圧縮	100% 圧縮
177	112	53	18

40

【0255】

こうして、物質を圧縮することにより、流動における有意な低下が得られた。上記データはまた、任意の導管を通る流動が、インプラントのサイズを変えることにより制御され得ることを示す。インプラントがより多く圧縮されると、より高い流動抵抗を示す。すなわち、サイズのより大きいインプラントは、同じサイズの導管に置かれると、より低い流速をもたらした。これらの結果は、本発明の物質によって作られたインプラントが、血液などの体液の流れに対する直接の抵抗を付与し、血流速度を低下させることを示す。

【実施例6】

50

【0256】

グラフト周辺空間に導入された複数のインプラントおよびイヌモデルでのAAAエンドグラフト移植後のエンドリーク治療のためのデリバリー法の有効性

エンドリークを予防し治療するための動脈瘤嚢の補助的治療の有効性を実証するためにインビボ実験を行った。実施例4に記載された方法にしたがって製造された物質からインプラントが切り取られ、インプラントの構成は、直径10mm、長さ20mmの寸法の両先細円筒であった。インプラントは、25キログレイの投与量のガンマ照射を使用して滅菌された。

【0257】

腹部大動脈瘤（AAA）の脈管内修復の成功は、動脈循環からの動脈瘤の排除に依存する。というのは、不完全な排除は動脈瘤壁を全身性動脈圧に曝すからである。動脈瘤内圧力は、動脈瘤壁に伝達され、連続した動脈瘤拡大ならびに破裂および死のかなりの危険をもたらし得る。この実験では、以下に述べるように、多数のフォームインプラントを使用してイヌの腹部大動脈瘤（AAA）の嚢を充填して、動脈瘤内圧に対する影響を決定した。

【0258】

AAAのための脈管内治療の有効性を測定するためのイヌAAAモデルが開発された。イヌモデルにおいて、腹部大動脈の腎動脈より下で大動脈分岐より上における縦方向の動脈切開にわたって、4×4cmのダクロンパッチを付属のソリッド状圧力変換器とともに移植することにより、腎臓下動脈瘤プロテーゼが外科的に作られた。圧力変換器は、医師が動脈瘤内圧またはIAPを測定することを可能にした。IAPは、嚢におけるグラフト周辺空間内の任意の血流からの動脈瘤管壁上での圧力として定義される。尾腸間膜動脈および多数の腰動脈は、持続するII型の逆行的エンドリークを発生させるためにそのままにされた。変換器ケーブルは、肩甲骨の間に存在するように皮下に通された。動脈瘤は、大動脈縫合線を治すことを可能にするために2週間適所に置かれたままにした。

【0259】

第2の放射線処置において、8mm×5cmの大きさのWL Gore ViaBahnステントグラフトが、動脈瘤への大腿アクセスポイントから脈管系中に、導入器シースを使用して展開された。ステントグラフトが適所に固定され、動脈瘤嚢を排除したことが脈管造影法によって決定されると、9Fr 30cm Cook Check-Flo導入器シースが大腿アクセスポイントから脈管系中に展開された。導入器シースが、移植されたステントグラフトと隣接する血管壁との間の空間に進むことにより、嚢内のグラフト周辺空間中へ前進させられた。

【0260】

嚢のグラフト周辺空間内にCook導入器シースが首尾よく配置された後、低密度ポリエチレンから作られた、その遠位にスプリットを有する、オーダーメイドの30cm 8Frのカテーテルが、スプリット付きデリバリーカテーテルのハンドルが更なる前進に抵抗するまで、Cook導入器シースの止血弁を通して前進させられた。スプリット付きデリバリーカテーテルをCook導入器シース中に挿入する前に、両先細円筒の構成の1のフォームインプラントが、使い捨てのAdsonステンレス鋼製4-3/4インチの柑子を使用した手動圧縮により、スプリット付きデリバリーカテーテルの先端に装填された。スプリット付きデリバリーカテーテルがCook導入器シース内に完全に前進されると、ポリエチレンから成るオーダーメイドの閉塞具がスプリット付きデリバリーカテーテルの穴に導入され、フォームインプラントを動脈瘤のグラフト周辺空間中に排出しまたは展開するために使用された。

【0261】

フォームインプラントの放出後、デリバリーカテーテルが抜き出され、カテーテルの先端に別のフォームインプラントを再装填するために使用された。装填の後、デリバリーカテーテルがCook導入器シース中に再導入され、その後、閉塞具がスプリット付きデリバリーカテーテルの穴に再導入されてフォームインプラントを展開した。医師が、追加のインプラントをデリバリーすることに関して抵抗を感じるまで、連続したインプラント装填およびデリバリーサイクルを繰返し、それによって、嚢が完全に充填されたことを決定した。フォームインプラントによるグラフト周辺空間の閉塞を血管造影により確認するために

、血管造影写真が撮られた。カテーテル挿入サイクル数を1に保つために、Cook導入器シーズは、連続したインプラント装填およびデリバリーサイクルの間、適所に維持された。

【0262】

合計4匹のイヌがフォームインプラントで処理され、側枝およびエンドリークを有しない4の対照動物と比較された。動脈瘤内圧および全身圧の両方が定期的にモニターされた。下記表6に示されるように、II型エンドリークは、全身圧から有意に減じられたかなりの動脈瘤内加圧を生じた ($P < 0.001$)。未処理のII型エンドリークは、平均して全身圧の70%~80%である動脈瘤内圧を生じる。ポリウレタンフォームによる処理は、全4匹の動物において、エンドリークおよび供給動脈の血栓形成を誘発した。それは、動脈瘤内圧の略完全な除去を生じ ($P < 0.001$)、エンドリークを有しない対照の動脈瘤から区別できなくする ($P = NS$)。CineMRA、Duplexおよび血管造影は、未処理のII型エンドリークに関して安楽死までの(平均64日間)持続する開通性を実証し、ポリウレタン処理されたエンドリークの血栓形成を確認した。

10

【0263】

[表6]

表6: AAAエンドリークの確立されたイヌモデルにおける治療動物および対照動物の圧力測定値

	収縮期圧*	平均圧*	脈拍圧*	エンドリーク 開放性
開放性II型エンドリーク	0.702	0.784	0.406	開放性
ポリウレタン処理されたII型エンドリーク	0.183	0.142	0.054	血栓形成
対照(エンドリークなし/ 側枝なし)	0.172	0.137	0.089	血栓形成
全身圧	1.0	1.0	1.0	NA
P-値(開放性対 ポリウレタン処理)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

20

30

* 列挙された全ての圧力は、前段階 (antegrade) AAA排除の後に測定され、全身圧に対する%として示される。

【0264】

上記結果は、ポリウレタンフォームインプラントによるエンドリークの血栓形成が急速に生じ、動脈瘤内圧がほぼなくなることを示す。上記実験は、エンドリークの予防/治療のための網目状の多孔性の弾力的インプラントの有用性を実証する。

【実施例7】

40

【0265】

ウサギの頸動脈に置かれた単一インプラントの治療および生物学的組織応答

ウサギの頸動脈に外科的に置かれた単一の過大サイズの閉塞的インプラントに対する生物学的組織応答を評価するためのインビボ実験を行った。実施例4に記載された方法にしたがって製造された物質からインプラントが切り取られた。インプラント構成は、直径3mm、長さ10mmの寸法の円筒状であった。インプラントは、25キログレイの投与量でガンマ照射することにより滅菌された。

【0266】

単一のフォームインプラントが直接の外科的移植により頸動脈に置かれたウサギモデルが使用された。1群3匹 ($n = 3$) とし、3群のウサギを使用した。1群のウサギが、術

50

後 3 つの時点、すなわち 24 時間後、2 週間後および 4 週間後の各々で犠牲にされた。上記研究の主要目的は、インプラントへの組織応答の組織学的説明であった。

【0267】

ウサギを麻酔した。体毛をクリップし、無菌手術のための皮膚を準備した。右頸動脈の上で皮膚を切開した。軟組織切開および動脈隔離の後、動脈切開を行い、動脈切開に対して近位の（すなわち心臓により近い）脈管にフォームインプラントを置いた。動脈切開部位を閉じた。皮下組織および皮膚を縫合糸で閉じた。インプラント配置の合併症はなかった。

【0268】

全 9 匹の動物は、安楽死されそして埋め込まれたインプラントを有する関心のある動脈が取り除かれるところのそれぞれの研究終点まで生き残った。組織がトリミングされ、パラフィンに包埋され、6 ミクロン厚さに切断された。組織学評価のために必要ならば、組織をヘマトキシリン - エオシン（H&E）およびマッソンの三色染色で染色した。内皮細胞の存在および分布を評価するために、凍結した部分が vWF に関して染色された。

10

【0269】

試験物品が置かれた全ての管が、インプラントの配置および動脈切開部位の縫合の直後に血流の全閉塞を示した。移植された頸動脈の全てが大いに閉塞され、そして移植時には閉鎖性であるようにみえた。

【0270】

インプラントが置かれた管は、インプラントの表面上にホスト細胞の内部成長を示した。24 時間の群に存在する細胞は、多形核白血球および単核細胞の混合物から成った。2 週間および 4 週間の群に存在する細胞は、単核細胞および、多孔性インプラントの筋交いに沿って増殖すると思われる内皮細胞と一致する紡錘形細胞で排他的に構成される。2 週間および 4 週間の群では、所々血液が満たされたチャネルが認められた。これらの、血液が満たされたチャネルは、内皮細胞によって内側を覆われた。

20

【0271】

管の閉塞された管腔のすぐ隣の管壁は、単核炎症細胞および、線維芽細胞と一致する紡錘細胞の蓄積を示した。単核細胞および紡錘細胞の数は、24 時間の群では非常に少なかったが、2 週間および 4 週間の群では顕著であった。

【0272】

閉塞された動脈の下筋肉質層は、その三次元構造を維持し、3 つの群のいずれにおいても変性、壊死または炎症の証拠を示さなかった。

30

【0273】

インプラントは、それが置かれた全ての管において生物学的閉塞を生じるのに有効であった。図 16、17 および 18 は、生物学的閉塞応答を示す。上記ホスト反応は、少量の線維性結合組織および単核炎症細胞から成った。特に、図 16 は、治療された管壁の 20 倍に拡大されたものであり、それは、元のままの筋肉質層（赤色染色）および管腔とインプラントとの間の統合された接触表面を示す。血液で満たされた構造、すなわち管が、インプラントの多孔性構造内に認められる。図 17 および 18 は、管壁とインプラントとの間の境界の 2 つの代表的な画像（それぞれ 20 倍および 40 倍）である。管の管腔において、細胞核および結合組織の間にインプラントが点在しているのが分かる。血液が満たされた毛管様構造も、インプラントの輪郭内に認められ得る。

40

【0274】

この研究は、インプラントが、それが置かれた動脈における血流に対する完全に閉塞的なバリアとして機能することを示した。インプラントに対するホスト組織応答は、予期された哺乳類応答、特に、低い段階の単核細胞応答を伴う少量の線維性結合組織、と一致した。

【実施例 8】

【0275】

ブタの末梢塞栓形成モデルにおける経皮的にデリバリーされたフォームインプラントの急

50

性および短期間の閉塞効力

経皮的にデリバリーされたフォームインプラントを使用したインビボ実験が、(i) 「フロントエンド」装填法による、誂えの装填器およびスプリット付きカテーテルデリバリーシステムを使用するインプラントデリバリー性を評価するため、(i i) インプラントの過大サイズ要件を立証するため、および(i i i) ブタの末梢塞栓形成モデルにおける急性および短期間の閉塞効力を立証するために行われた。インプラントが、実施例 2 に記載された方法にしたがって調製された物質から切り取られ、インプラント構成は、直径 6 mm、長さ 15 mm の寸法の両先細円筒状であった。インプラントは、25 キログレイの投与量のガンマ照射を使用して滅菌された。

【 0 2 7 6 】

インプラントをデリバリーするため、最初に、管穿刺およびアクセスのための標準的方法にしたがって、頸動脈での外科的切開を行った。頸動脈へのアクセスを確実にするために、9 F Terumo 導入器セットが使用された。次いで、Cook 7F 90cm Flexor (商品名) Check-Flo (商品名) 導入器シースが、ガイドワイヤ上を標的部位へ前進させられた。導入器を標的部位に配置した後、ガイドワイヤを抜き取り、導入器のみを適所に残した。

【 0 2 7 7 】

次いで、フォームインプラントが、下記のように、誂えの装填器中に装填された。最初に、装填器のアクセスキャップが取り除かれ、インプラントが、装填器の鋼性バンドによって形成された円筒の中に置かれた。次いで、アクセスキャップを装填器に戻した。装填器の端部の黒色ノブが、完全に止まるまで時計周りに回され、それによって、インプラントを、スプリット付きデリバリーカテーテルと呼ばれる、先端にスプリットを有するデリバリーカテーテル中に挿入するための目標直径に圧縮した。インプラント圧縮の後、装填器を、アクセスキャップが操作人の右方向に位置され、デリバリーシステムアラインメントハブが操作人の左方向に位置されるように操作台の上に置いた。プランジャが、アクセスキャップの穴に、圧縮されたインプラントと接触するまで置かれた。アクセスキャップの反対側で、スプリット付きデリバリーカテーテルの遠位端が、装填器のデリバリーシステムアラインメントハブ中に置かれた。スプリット付きデリバリーカテーテルをデリバリーシステムアラインメントハブ中に置く前に、止血バイパススリーブが、デリバリーカテーテルのスプリット端のすぐ近位に前もって置かれた。スプリット付きデリバリーカテーテルの遠位端を適所にしっかり保持しながら、プランジャが弱められ、それによって、インプラントをスプリット付きデリバリーカテーテルの遠位端中に放出した。次いで、止血バイパススリーブが、装填器のデリバリーシステムアラインメントハブに接触するまで、遠位方向にスライドされた。次いで、スプリット付きデリバリーカテーテルが装填器のデリバリーシステムアラインメントハブから止血バイパススリーブ中へ抜き取られ、それによって、スプリット付きデリバリーカテーテルの装填された先端を止血バイパススリーブ内に包囲した。

【 0 2 7 8 】

次いで、インプラントを以下のように標的脈管部位中に展開した。インプラントがスプリット先端に装填されたスプリット付きデリバリーカテーテルが、導入器シースの弁を突き抜けるためのバイパススリーブを使用して、Cook 導入器シースに導入された。スプリット付きデリバリーカテーテルは、2 cm だけ前方に進められ、次いで、止血バイパススリーブが、導入器バルブから外へ引き戻された。それによって、スプリット付きデリバリーカテーテル上で止血が達成された。次いで、近位コネクターが止血バイパススリーブに対して寄り掛かるまで、スプリット付きデリバリーカテーテルが導入器シースを通して押された。これは、スプリット付きデリバリーカテーテルの遠位端が、導入器シースの遠位端と一列に並べられることを示した。スプリット付きデリバリーカテーテルのハブが、約 1 / 4 回転されそして前方に押され、その結果、ハブが止血バイパススリーブのキー固定された後部端に完全に固定された。これは、インプラントが、導入器シースの先端のすぐ遠位におかれ、展開の準備ができていることを示した。インプラントをスプリット付きデリバリーカテーテルから管中へ展開するために、インプラントの後端が閉塞具によって押さ

10

20

30

40

50

れ、それによって、インプラントを標的脈管部位中に展開した。

【0279】

3.0 mm ~ 5.5 mmのサイズ範囲の5種類の管が、誂えた装填器、スプリット付きデリバリーカテーテルおよび閉塞具を使用して、「フロントエンド」デリバリー法によって、直径6 mm x 長さ15 mmの寸法の5つの両先細インプラントで閉塞された。この手法が、大腿動脈、外腸骨動脈、総腸骨動脈および総頸動脈の部分を含む5種類の管において首尾よく繰返された。これらの管は、結果として、上記した手法にしたがって各管に単一のインプラントを用いて閉塞された。全5つのインプラントが、慣用のデリバリーシステムおよび上記した「フロントエンド」装填手法を使用して首尾よくデリバリーされ、それによって、この方法を使用したエラストマーインプラントの経皮デリバリーを実証した。 10

【0280】

急性閉塞効力を実証するために、インプラント展開の後、血管造影が45秒~1分行われた。全ての管が、血管造影法による閉塞を示し、それによって、経皮的にデリバリーされたエラストマーインプラントの急性閉塞効力が実証された。管の直径は3.0 mm ~ 5.5 mmの範囲であった。これらの標的管直径に基づいて、10%~100%過大のサイズを有するインプラントが管閉塞を首尾よく生じることが決定された。この動物は、短時間で犠牲にされた。

【実施例9】

【0281】

ブタの末梢塞栓形成モデルにおける経皮的にデリバリーされたフォームインプラントの短期間の閉塞効力

実施例8で概説されたのと同じ手法にしたがって、実施例8と同様のやり方で作られた単一の6 mm x 15 mmのインプラントが、誂えた装填器、スプリット付きデリバリーカテーテルおよび閉塞具を使用して、「フロントエンド」装填法によって、外腸骨大腿動脈における標的脈管部位へ経皮的にデリバリーされた。動物は、1週間後に犠牲にされた。1週間での追跡血管造影分析は、管が100%閉塞されたことを示した（再疎通なし）。組織学分析は、上記脈管部位の全閉塞を支持した。

【0282】

このインビボ実験は、誂えた圧縮およびデリバリーシステムを使用した「フロントエンド」装填法によるエラストマーインプラントの経皮デリバリーを実証した。上記研究はまた、10%（標的管の直径に対するインプラント直径の過剰サイズ分として定義される）と少し過大のサイズを有するエラストマーインプラントの急性および短期間の閉塞効力を実証した。実施例8で概説されたのと同じ手法にしたがって、実施例8と同様のやり方で作られた単一の6 mm x 15 mmのインプラントが、誂えた装填器、スプリット付きデリバリーカテーテルおよび閉塞具を使用して、「フロントエンド」装填法によって、外腸骨大腿動脈における標的脈管部位に経皮的にデリバリーされた。対照として役立つために、ステンレス鋼の塞栓形成コイル（Cook Inc.）が対側動脈に置かれた。動物は、1週間後に犠牲にされた。1週間での追跡血管造影分析は、フォームインプラントを使用した管が、コイルを使用した管の50~60%再疎通に対して、100%閉塞（再疎通なし）であることを示した。 30 40

【0283】

組織分析が、フォームインプラントによる脈管部位の全閉塞ならびに、最少の炎症反応、脈管周辺組織の壊死がないこと、管壁との生物学的統合および網目状インプラントの構造への細胞浸入を支持した。これに対して、コイル対照は、管壁に対する危険な損傷（動脈穿孔）を最少の生物学的閉塞または細胞内部成長とともに示した。図19Aおよび19Bは、1週間でのフォームインプラント（図19A）対コイル（図19B）の組織学的対比を示す。図20は、内部弾力層（矢印）付近の病巣の最少慢性炎症細胞（*）を有する管腔表面のH&E染色であり、1週間までにフォームインプラントによって生じた細胞侵入および管壁密着を示す。

【0284】

このインビボ実験は、誂えた圧縮およびデリバリーシステムを使用した「フロントエンド」装填法によるエラストマーインプラントの経皮デリバリーを実証した。上記研究はまた、慣用の治療普及品、コイル、と比較したエラストマーインプラントの血管造影法によるおよび生物学的な閉塞優位性を実証した。

【実施例10】

【0285】

ブタの末梢塞栓形成モデルにおける経皮的にデリバリーされたフォームインプラント対ステンレス鋼コイルの評価

経皮的にデリバリーされたフォームインプラントを使用したインビボ実験が、(i)「フロントエンド」装填法による、誂えの止血バイパススリーブを使用するインプラントデリバリー性を評価するため、(ii)フォームインプラント対経皮塞栓形成のための慣用の治療普及品、ステンレス鋼コイル、に関する急性の処置結果を比較するため、および(iii)1ヶ月を通してのフォームインプラント対コイルに関する追跡の血管造影法による閉塞結果を比較するために行われた。インプラントが、実施例2に記載された方法にしたがって調製された物質から切り取られ、インプラント構成は、直径6mm、長さ15mmの寸法の両先細円筒状であった。インプラントは、25キログレイの投与量のガンマ照射を使用して滅菌された。

10

【0286】

動物に必要なに応じてフォームインプラントまたはステンレス鋼コイルのいずれかを移植して腸骨大腿部分の血管造影法による閉塞を生じた。全部で28頭のブタがフォームインプラント(n=22)またはコイル(n=6)の処置を受けた。フォームインプラントでは、6mm直径×1mm長さの寸法のインプラントが3~5mmの管部分において展開された。コイル対照では、3~5mm直径、2~5cm長さの範囲のCook塞栓形成コイルが、必要に応じて3~5mmの管部分において展開されて血管造影法による閉塞を生じた。動物は1週間および1ヶ月で犠牲にされた。終了点は、閉塞までの時間、展開後のインプラントの移動、処置時間および追跡時の血管造影法による閉塞を包含した。

20

【0287】

フォームインプラントをデリバリーするために、最初に、頸動脈における外科的切開が、管穿刺およびアクセスのための標準的方法にしたがって行われた。頸動脈へのアクセスを確実にするために、9FrCook導入器セットが使用された。次いで、Cook 7Fr 90cm Flexor(商品名) Check-Flo(商品名)導入器シースが、ガイドワイヤ上を標的部位へ前進させられた。導入器を標的部位に配置した後、ガイドワイヤを抜き取り、導入器のみを適所に残した。

30

【0288】

ついで、フォームインプラントが、以下のように止血バイパススリーブ中に装填された。インプラントは、滅菌された生理食塩水で湿らされた。インプラントは、静かに転がしそして止血バイパススリーブの金属管に挿入することにより手動で圧縮された。

【0289】

フォームインプラントが、以下のように標的脈管部位中へ展開された。導入器シースが滅菌生理食塩水で洗浄された。次いで、止血バイパススリーブの金属管が導入器シースの止血バルブの弁に挿入された。閉塞具を使用してインプラントを止血バイパススリーブから導入器シース中に押し込んだ。閉塞具を使用してインプラントを導入器の長さにならって押し続け、そして先端から標的脈管部位中へ出し、それによって、フォームインプラントを展開した。インプラントを展開した後、血管造影を1分ごとに行って血管造影法による閉塞を確認した。

40

【0290】

製造者の使用説明書(Cook Inc.)にしたがって、コイルを対照動物にデリバリーした。

【0291】

50

22の試験動物の各々に1のフォームインプラントを使用した。平均4のステンレス鋼コイルが、6の対照動物の各々に使用された。この実験からの急性の処置結果を下記表7に示す。フォームインプラントは、閉塞までのより短い時間、減少された遠位移動、および最少にされた処置時間の点で、コイル対照に対して優れた急性の処置結果を示す。

【0292】

[表7]

表 7: フォームインプラント対Cook塞栓形成コイルに関する急性の処置結果

研究部門	サンプル数	閉塞時間(分)	移動(mm)	処置時間(時間)
Biomerix 脈管閉塞デバイス	n=22	1.68+0.70 分	0.20+0.55 mm	0.88+0.24 時間
Cook 塞栓形成コイル	n=6	5.83+1.60 分	40.83+78.38 mm	1.25+0.44 時間
P-値	-	p<0.001	p=0.02	p=0.01

10

【0293】

1週間および1ヶ月での犠牲における血管造影法による閉塞を下記表に示す。

【0294】

[表8]

表 8.

研究部門	サンプル数	血管造影法で見た 1週間後の 閉塞成功率 ⁽¹⁾	血管造影法で見た 1ヶ月後の 閉塞成功率 ⁽¹⁾
Biomerix 脈管閉塞デバイス	N=6 / 1時点	83% (5/6)	100% (6/6)
Cook 塞栓形成コイル	N=2 / 1時点	75% (3/4) ⁽²⁾	

(1) 閉塞の成功は、血管造影法で見た90%+の閉塞として定義される。

(2) 少ないサンプル数故に結果を一括にした。

30

【0295】

これらの結果は、新規な網目状の多孔性ポリマーインプラント対慣用の治療用普及品、コイル、に関する優れた急性の処置結果および1ヶ月にわたる血管造影法で見た閉塞結果を支持する。上記実験はまた、誂えの止血バイパススリーブを使用した「バックエンド」装填法によるインプラントのデリバリー性を実証する。

【実施例11】

【0296】

インプラントの半径方向の圧縮

フォームがカテーテルによるデリバリーのために圧縮され得るところの最小直径を定量するためにフォームを調べた。フォームは実施例4にしたがって作られ、直径6mmおよび長さ15mmの円筒状のインプラントにされた。

【0297】

これらのインプラントは、円筒状インプラントの軸が発泡を生じた方向に平行であると

50

40

きには 1.35 mm の平均直径に圧縮され得 ($n = 4$)、円筒状インプラントの軸が発泡を生じた方向に垂直であるときには 1.40 mm の平均直径に圧縮され得た ($n = 4$)。これは、フォームインプラントが、円筒状インプラントの軸が発泡を生じた方向に平行および垂直であるときにそれぞれ、約 78% および 77% まで圧縮され得ると言い換えられる。

【実施例 12】

【0298】

架橋された生物耐久性フォームの放射線不透過性組成物

架橋された生物耐久性フォームの放射線不透過性組成物が、実施例 1 に記載された手順と同様の手順を使用して、下記表に示す成分の下記割合を用いて作られた。

10

【0299】

[表 9]

表 9.

成分	重量部
ポリオール成分 (Poly CD(TM) CD220	100
粘度調整剤 (プロピレンカーボネート)	5.80
タンタルナノ粒子粉末 (Aldrich)	12.67
界面活性剤 (Tegostab BF 2370)	0.66
セルオープナー (Ortegol 501)	1.00
イソシアネート成分 (Rubinate 9258)	47.25
イソシアネート指数	1.00
蒸留水	2.43
発泡触媒 (Dabco 33 LV)	0.53

20

【0300】

発泡プロファイルは以下の通りであった。10 秒の混合時間、16 秒のクリーム時間、および 76 秒の発泡時間。最初に、放射線不透過性要素が系 A の一部として混合された。

30

【0301】

発泡の開始から、すなわち系 A および B を一緒にした時から 2 分後に、フォームを、102 に維持された循環空気オープン中に置いて 50 分間硬化させた。その後、フォームをオープンから取り出し、約 25 で 15 分間冷却した。帯のこを使用して両側から表皮を除き、フォームの両側に手で圧力をかけてセル窓を開けた。フォームを循環空気オープンに再び戻し、100 で更に 3 時間、あと硬化させた。

【0302】

フォームの平均孔直径は、光学顕微鏡観察により決定されるとき、約 310 μm であった。

【0303】

40

フォームの密度は、実施例 1 に記載されたように決定された。2.831 $\text{lb s} / \text{ft}^3$ (0.045 g / cc) の密度値が得られた。

【0304】

フォームの引張特性が実施例 1 に記載されたように決定された。引張強度は、発泡を生じた方向に平行に切断されたサンプルから決定されるとき、38.9 psi (27,400 kg / m^2) であった。破断時の伸びは、発泡を生じた方向に平行に切断されたサンプルから決定されるとき、238% であった。

【0305】

圧縮試験が、実施例 2 に記載されたように行われた。圧縮強度は、発泡を生じた方向に平行に切断されたサンプルから 50% 圧縮で決定されるとき、2.0 psi (1,410

50

kg / m^2) であり、75%圧縮では4.4 psi ($3070 \text{ kg} / \text{m}^2$) であった。

【0306】

フォームを網目状化するために、実施例2に記載された網目状化法を使用することができる。

【0307】

先の特定の実施態様は、本発明の実施を示す。しかし、当業者に公知のまたは本明細書に開示された他の手段も、本発明の精神または特許請求の範囲から逸脱することなく使用され得ると理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0308】

【図1】図1は、エンドグラフトで治療された、十分発達した動脈瘤を有する下行ヒト大動脈の腹部領域の模式的断面図であり、エンドグラフトの周囲のグラフト周辺空間が、本発明の方法およびデバイスの実施態様に従う多孔性エラストマーインプラントで満たされている。

【図2】図2は、図1に関して記載された本発明の実施態様の方法における使用のために適するまたは上記実施態様のデバイスの要素として有用な網目状エラストマーインプラントの中空円筒状の実施態様を示す。

【図3】図3は、図2に類似した、中空の弾丸形状のインプラントの図である。

【図4】図4は、図2に類似した、中空の円錐台形状のインプラントの図である。

【図5】図5は、図1に類似した、本発明の方法およびデバイスによって治療され得る、エンドグラフトでバイパスされた別の腹部大動脈瘤の図であり、1の総腸骨動脈に沿って動脈瘤が伸びていることおよび枝動脈を閉塞するための1方法を示す。

【図6】図6は、本発明の方法の実施にしたがった、ホスト動物の標的部位でカテーテルから出ているインプラントの模式図である。

【図7】図7は、本発明にしたがって有用な装填器の透視図である。

【図8】図8は、図7に示した装填器の部分断面図である。

【図9】図9は、本発明にしたがって有用なスプリット付きデリバリーカテーテルの部分断面図である。

【図10】図10は、図9に示すカテーテルを10-10で切断した断面図である。

【図11】図11は、本発明に従う有用な閉塞具または押し込み器の側面図である。

【図12】図12は、閉塞具の使用によるインプラントの展開を示すインプラントデリバリーカテーテルの遠位端の断面図である。

【図13】図13は、閉塞具の使用によるインプラントの展開を示すインプラントデリバリーカテーテルの遠位端の断面図である。

【図14】図14は、本発明に従うデリバリーシステムの断面図である。

【図15】図15は、図14のデリバリーシステムがインプラントをデリバリーするときの上記デリバリーシステムの断面図である。

【図16】図16は、ウサギ頸動脈に1ヶ月間置かれた本発明のインプラントに対する生物学的組織応答を示す顕微鏡写真である。

【図17】図17は、ウサギ頸動脈に1ヶ月間置かれた本発明のインプラントに対する生物学的組織応答を示す顕微鏡写真である。

【図18】図18は、ウサギ頸動脈に1ヶ月間置かれた本発明のインプラントに対する生物学的組織応答を示す顕微鏡写真である。

【図19A】図19Aはブタの外腸骨動脈におけるフォームインプラントの1週間での断面図をあらわす。

【図19B】図19Bはブタの外腸骨動脈におけるステンレス鋼コイルの1週間での断面図をあらわす。

【図20】図20は、1週間で犠牲にされたブタ末梢モデルでの、最少の炎症応答を伴う、フォームインプラントの筋交い中への細胞内部成長を示す左腸骨動脈の40倍に拡大した断面図を表す。

10

20

30

40

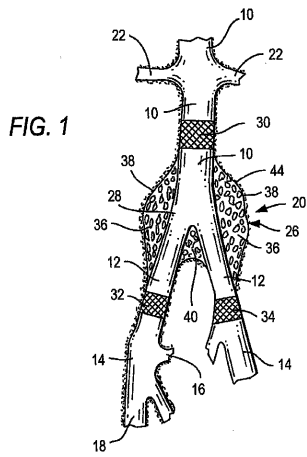
50

【符号の説明】

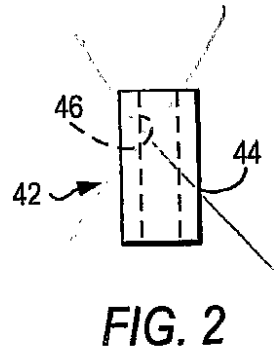
【0309】

1 0	大動脈	
1 2	総腸骨動脈	
1 4	外腸骨動脈	
1 6	内腸骨動脈	
1 0	大動脈	
2 0	大動脈瘤	
2 2	腎動脈	
2 6	動脈瘤壁	10
2 8	エンドグラフト	
3 6	インプラント	
3 8	動脈瘤体積	
1 3 2	ノブ	
1 3 4	プランジャ	
1 3 8	スライド	
1 4 2	カートリッジ	
1 4 6	スリット	
1 5 0	止血バイパススリーブ	
1 5 2	ハンドル	20
2 0 2	インプラント	
2 0 8	カテーテル	
2 1 0	閉塞具	
2 2 2	マーカー	
2 2 4	マーカー	
2 2 6	マーカー	
2 4 0	閉塞具	
2 4 2	カニユーレ部分	
2 5 6	インプラント	
2 6 0	縫合糸	30

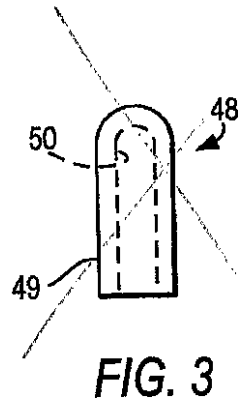
【 図 1 】



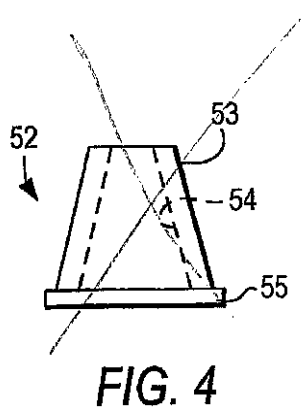
【 図 2 】



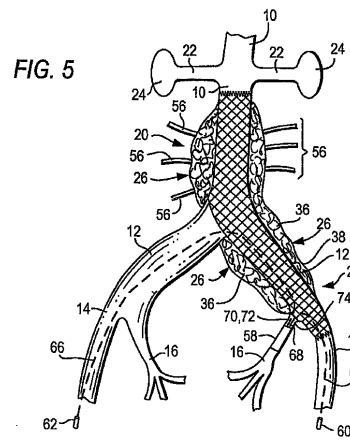
【 図 3 】



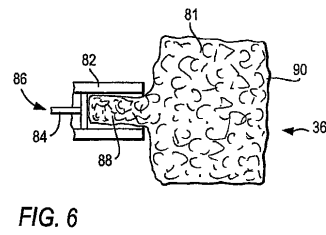
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】

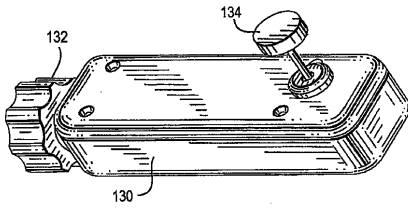


FIG. 7

【 図 8 】

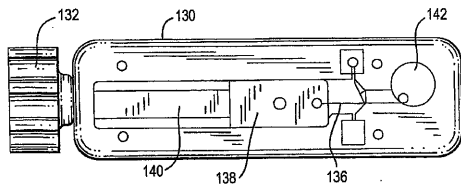
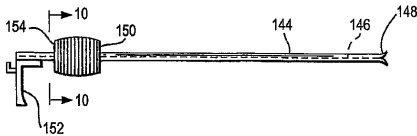


FIG. 8

【 図 9 】

FIG. 9



【 図 12 】

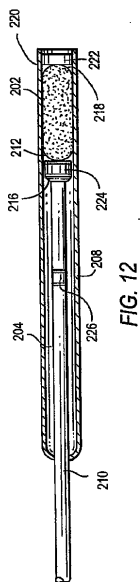


FIG. 12

【 図 10 】



FIG. 10

【 図 11 】



FIG. 11

【 図 13 】

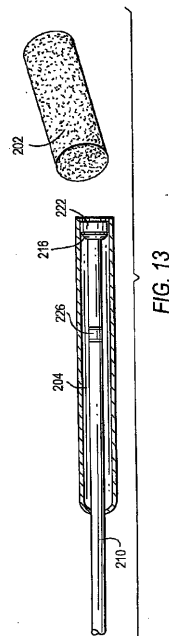


FIG. 13

【 図 1 4 】

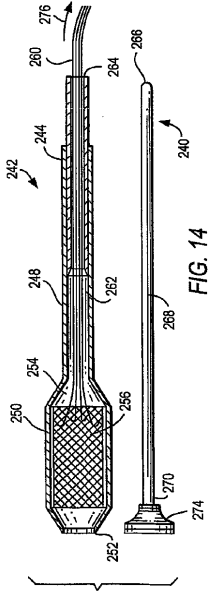


FIG. 14

【 図 1 5 】

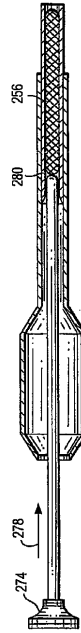


FIG. 15

【 図 1 6 】



FIG. 16

【 図 1 7 】

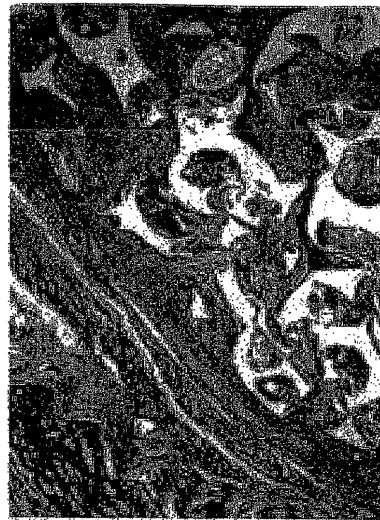


FIG. 17

【図 18】



FIG. 18

【図 19 A】

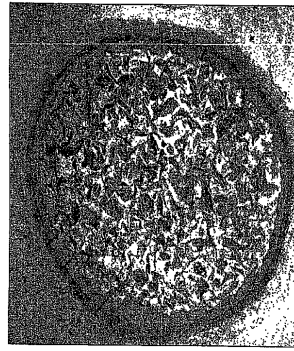


FIG. 19A

【図 19 B】



FIG. 19B

【図 20】



FIG. 20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 L 29/00 (2006.01) A 6 1 L 29/00 B

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

(72)発明者 フリードマン, クレイグ, ディー.
 アメリカ合衆国, コネチカット州 0 6 8 8 0, ウェストポート, クロス ハイウェイ 1 9

(72)発明者 サンダーソン, ジョージ
 アメリカ合衆国, ニュージャージー州 0 7 0 6 6, クラーク, ウェストオーバー ロード 1 7
 2 2 エー

(72)発明者 クラ, ジョン
 アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 1 9 5 0 8, バーズボロ, ピー.オー.ボックス 3 3 8

(72)発明者 スペッカ, イヴァン
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 2 4, ロス アルトス, コステッロ コート 3 4 6

F ターム(参考) 4C060 DD03 DD48

4C081 AC09 AC10 CA201 CA211 CA271 CB011 CC01 CC04 CF24 CG03
 CG07 DA01 DB03

4C097 AA15 BB01 CC01 DD02 DD04 EE09

4C167 AA44 BB01 BB06 BB11 BB12 BB15 BB38 CC08 DD08 GG02
 GG05 GG16 GG21 GG24 GG36 GG41 GG42 HH17

专利名称(译)	用于血管内治疗的装置和方法		
公开(公告)号	JP2007531560A	公开(公告)日	2007-11-08
申请号	JP2006551395	申请日	2005-01-24
申请(专利权)人(译)	生物菜单螺旋公司		
[标]发明人	ジョーダンメイベル ダッタアリンダム フリードマンクレイグディー サンダーソンジョージ クラジョン スペッカイヴァン		
发明人	ジョーダン,メイベル ダッタ,アリンダム フリードマン,クレイグ,ディー. サンダーソン,ジョージ クラ,ジョン スペッカ,イヴァン		
IPC分类号	A61F2/84 A61F2/82 A61F2/06 A61B17/12 A61L31/00 A61L29/00 A61F2/20 A61L31/06		
CPC分类号	A61B17/12022 A61B17/12118 A61B17/12181 A61B2017/1205 A61L31/06 C08L75/04		
FI分类号	A61M29/02 A61M29/00 A61F2/06 A61B17/12 A61L31/00.Z A61L29/00.B		
F-TERM分类号	4C060/DD03 4C060/DD48 4C081/AC09 4C081/AC10 4C081/CA201 4C081/CA211 4C081/CA271 4C081/CB011 4C081/CC01 4C081/CC04 4C081/CF24 4C081/CG03 4C081/CG07 4C081/DA01 4C081 /DB03 4C097/AA15 4C097/BB01 4C097/CC01 4C097/DD02 4C097/DD04 4C097/EE09 4C167/AA44 4C167/BB01 4C167/BB06 4C167/BB11 4C167/BB12 4C167/BB15 4C167/BB38 4C167/CC08 4C167 /DD08 4C167/GG02 4C167/GG05 4C167/GG16 4C167/GG21 4C167/GG24 4C167/GG36 4C167 /GG41 4C167/GG42 4C167/HH17		
代理人(译)	松井光夫		
优先权	60/538597 2004-01-23 US 10/900982 2004-07-27 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种用于治疗或预防哺乳动物血管部位中的血管疾病的装置，包括由可压缩网状弹性体基质形成的植入物，其形状有助于通过递送装置递送。一个或多个植入物以压缩状态输送到哺乳动物血管。这里，每个植入物在从递送仪器展开后基本上恢复到其未压缩状态。在优选的实施方案中，基质包含交联的聚碳酸酯聚氨酯-脲或聚碳酸酯聚脲-氨基甲酸酯。在另一个优选的实施方案中，基质包含交联的聚碳酸酯聚氨酯。在又一个实施方案中，基质包含热塑性聚碳酸酯聚氨酯或热塑性聚碳酸酯聚脲-脲。

