

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-537353

(P2004-537353A)

(43) 公表日 平成16年12月16日(2004.12.16)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/06	A 6 1 F 2/06	4 C 0 6 0
A 6 1 B 17/00	A 6 1 B 17/00	3 2 0 4 C 0 8 1
A 6 1 L 27/00	A 6 1 L 27/00	P 4 C 0 9 7
A 6 1 L 29/00	A 6 1 L 29/00	W 4 C 1 6 7
A 6 1 M 29/00	A 6 1 M 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 68 頁)

(21) 出願番号 特願2003-513399 (P2003-513399)
 (86) (22) 出願日 平成14年7月12日 (2002. 7. 12)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年1月16日 (2004. 1. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/022242
 (87) 国際公開番号 W02003/007785
 (87) 国際公開日 平成15年1月30日 (2003. 1. 30)
 (31) 優先権主張番号 09/906, 415
 (32) 優先日 平成13年7月16日 (2001. 7. 16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

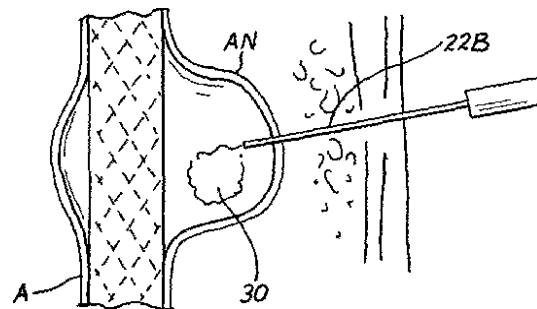
(71) 出願人 500285576
 マイクロ ベンション インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 9 2 6 5 6 カリフォルニア、アリソ ヴィエホ、コロンビア75、スイートエイ
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (72) 発明者 ローゼンブルース、ロバート エフ.
 アメリカ合衆国 9 2 6 7 7 カリフォルニア州 ラグナ ヒルズ チェリー ヒルズ プレイス 2 4 1 6 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管内移植片の植設に続く内部漏出を阻止もしくは防止する方法、材料および装置

(57) 【要約】

患者または患畜の血管系内に（動脈瘤、動静脈フィステル、動静脈奇形、血管壁穿孔などの血管障害部内への血液流に影響し、制限または防止するステント、管状移植片、ステント/移植片、被覆ステント、有蓋ステント、血管内流れ変更器または他の血管内インプラントなどの）血管内移植片が植設された後で内部漏出を治療もしくは防止する方法および装置。（たとえばヒドロゲルなどの）膨潤可能ポリマ、（たとえばシリコン、ポリウレタンなどの）撓曲可能もしくは弾性的なポリマ発泡体などの膨張性ポリマ材料、または、所定量の斯かる膨張性ポリマを担持する（たとえばコイル、フィラメント、ワイヤなどの）担体部材は、上記ポリマ材料が原位置で膨張することで移植片周縁空間（すなわち上記血管内移植片と周囲の血管壁との間の空間）もしくはその一部を実質的に充填する如く該移植片周縁空間内へと投入される。上記膨張性ポリマ材料は、上記血管内移植片の植設に先立ち、その間にもしくはその後に載置されるカテーテルおよび/またはカニューレを介して上記移植片周縁空間内へと投入される。本発明は、既に植設された移植



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A) i) 最初は所定量のポリマ材料が第 1 体積を占有する非膨張状態であり、且つ、b) 上記量の上記ポリマ材料が上記第 1 体積より大きな第 2 体積を占有して血液を吸収する膨張状態へと膨張する、という膨張性ポリマ材料を配備する段階と、

(B) 上記血管内移植片と血管壁との間の移植片周縁空間内へとカニューレを挿入する段階と、

(C) 上記膨張性ポリマ材料を、その非膨張状態に在る間に、上記カニューレを介して上記移植片周縁空間内へと導入する段階と、

(D) 上記移植片周縁空間内において上記ポリマ材料がその膨張状態へと膨張することで上記移植片周縁空間を実質的に充填するのを許容する段階と、 10

を備える、患者または患畜の血管の内孔内に植設された血管内移植片と血管壁の近傍部分との間における移植片周縁空間内への漏出を防止する方法。

【請求項 2】

i) 前記血管壁の前記近傍部分は動脈瘤であり、ii) 前記血管内移植片は、該移植片が前記血管の動脈瘤部分を貫通延在して該移植片と上記血管の動脈瘤壁部との間に移植片周縁空間を画成する如く上記血管内に植設され、且つ、iii) 前記膨張性ポリマ材料は上記移植片周縁空間内に導入され、其処でそれは膨張することで、膨張されたポリマ材料により上記移植片周縁空間を実質的に充填する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

段階 C において導入される膨張性ポリマ材料の前記量は、該ポリマ材料が段階 D において膨張するのを許容された後に動脈瘤の内部かつ前記血管内移植片の外側の前記空間を実質的に充填すべく事前設定される、請求項 2 記載の方法。 20

【請求項 4】

前記膨張性ポリマ材料は放射線不透過性である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記膨張性ポリマ材料は放射線不透過モノマを取入れることで放射線不透過性とされる、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

前記ポリマ材料は、その環境の pH が約 7.4 の生理学的 pH であるときに該材料の膨張状態へと膨張する、請求項 1 記載の方法。 30

【請求項 7】

前記ポリマ材料は前記カニューレを通して導入されるときにペレットの形態である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

前記ポリマ材料は植設部位へと投入されるときに長尺状のフィラメントもしくは管の形態である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

前記ポリマ材料は植設部位へと投入されるときに粒子の形態である、請求項 1 記載の方法。 40

【請求項 10】

前記ポリマ材料はカテーテルを介して植設部位へと投入される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

前記カテーテルはマイクロ・カテーテルである、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

前記マイクロ・カテーテルは約 0.0127 乃至 0.127 cm (0.005 乃至 0.050 インチ) 直径の内孔を有し、これを通して前記ポリマ材料が投入される、請求項 11 記載の方法。

【請求項 13】

前記ポリマ材料は液体担体と混合され、且つ、液体担体/ポリマ材料混合物は次に前記カ 50

テーテルの内孔を介して注入される、請求項 10 記載の方法。

【請求項 14】

前記ポリマ材料は取外し可能な送達部材に最初に取り付けられ、上記ポリマ材料が取り付けられた上記送達部材は前記植設部位へと経腔的に前進され、且つ、その後、上記ポリマ材料は、上記送達部材が引込められて引き抜かれた後に該ポリマ材料が上記植設部位に植設されて残存する如く、上記送達部材から取り外される、請求項 10 記載の方法。

【請求項 15】

前記ポリマ材料はその環境の pH が増大するにつれて更に迅速に膨張する、請求項 2 記載の方法。

【請求項 16】

前記ポリマ材料はヒドロゲルである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 17】

前記ポリマ材料は孔性である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 18】

前記孔性ポリマ材料は、実質的に完全に膨張されたとき、約 50 乃至 1,000 マイクロメートルの直径の細孔を有する、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

前記ポリマ材料の多孔率は、実質的に完全に膨張されたとき、少なくとも約 50% である、請求項 17 記載の方法。

【請求項 20】

前記ポリマ材料の多孔率は、実質的に完全に膨張されたとき、約 50% 乃至約 95% である、請求項 17 記載の方法。

【請求項 21】

前記移植片は段階 B の実施に先立ち植設される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 22】

段階 B は、前記移植片の一部を貫通することにより、前記カニューレの遠位端を前記移植片周縁空間内に進入させる段階を更に備えて成る、請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

段階 B は、患者身体 of 組織を貫通し、前記移植片の近傍の血管の壁部を貫通し、且つ、前記移植片周縁空間内へと前進させることにより、前記カニューレの遠位端を上記移植片周縁空間内に進入させる段階を更に備えて成る、請求項 21 記載の方法。

【請求項 24】

段階 B は、患者身体 of 組織を貫通し且つ前記移植片周縁空間の近傍の血管の壁部を貫通してニードルを通過させる段階と、前記カニューレの遠位端が上記移植片周縁空間内に進入する如く上記ニードルを通して上記カニューレを前進させる段階と、を更に備えて成る、請求項 23 記載の方法。

【請求項 25】

前記カニューレは可撓カテーテルである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 26】

前記カニューレは金属管である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 27】

前記カニューレはプラスチック管である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 28】

当該方法は、内部漏出が検出された後に内部漏出を治療する手段として実施される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 29】

当該方法は、内部漏出が検出される前に内部漏出が生ずるのを防止する手段として実施される、請求項 1 記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 30】

段階 B は、

患者の血管系内の第 1 位置へとカテーテルを前進させる段階と、

前記カニューレの遠位端が前記移植片周縁空間に入る第 2 位置へと、上記カテーテルを介して上記カニューレを前進させる段階と、

を備える、請求項 1 記載の方法。

【請求項 31】

(A) 遠位端部分を有するカニューレを、血管内移植片が植設されるべき箇所内に該カニューレの遠位端部分が位置する如く、血管内に位置決めする段階と、

(B) 上記カニューレの上記遠位端部分が上記血管内移植片と血管の壁部との間の移植片周縁空間内に捕捉される如く、上記箇所にて上記血管内移植片を植設する段階と、 10

(C) a) 最初は所定量のポリマ材料が第 1 体積を占有する非膨張状態であり、且つ、b) 上記量の上記ポリマ材料が上記第 1 体積より大きな第 2 体積を占有して血液を吸収する膨張状態へと膨張する、という膨張性ポリマ材料を配備する段階と、

(D) 上記膨張性ポリマ材料を、その非膨張状態に在る間に、上記カニューレを介して上記移植片周縁空間内へと導入する段階と、

(E) 上記移植片周縁空間内において上記ポリマ材料がその膨張状態へと膨張することで上記移植片周縁空間を実質的に充填するのを許容する段階と、

(F) 上記カニューレを引き抜く段階と、

を備える、患者または患者において血管内移植片と近傍の血管壁との間の移植片周縁空間内への漏出を防止する方法。 20

【請求項 32】

i) 前記血管壁の前記近傍部分は動脈瘤であり、ii) 前記血管内移植片は、該移植片が前記血管壁の動脈瘤部分を貫通延在して該移植片と上記血管の動脈瘤壁部との間に移植片周縁空間を画成する如く上記血管内に植設され、且つ、iii) 前記膨張性ポリマ材料は上記移植片周縁空間内に導入され、其処でそれは膨張することで、膨張されたポリマ材料により上記移植片周縁空間を実質的に充填する、請求項 31 記載の方法。

【請求項 33】

段階 D において導入される膨張性ポリマ材料の前記量は、該ポリマ材料が段階 E において膨張するのを許容された後に動脈瘤の内部と前記血管内移植片の外側との間の前記空間を実質的に充填すべく事前設定される、請求項 2 記載の方法。 30

【請求項 34】

前記膨張性ポリマ材料は放射線不透過性である、請求項 31 記載の方法。

【請求項 35】

前記膨張性ポリマ材料は放射線不透過モノマを取入れることで放射線不透過性とされる、請求項 34 記載の方法。

【請求項 36】

前記ポリマ材料は、その環境の pH が約 7.4 の生理学的 pH であるときに該材料の膨張状態へと膨張する、請求項 31 記載の方法。

【請求項 37】

前記ポリマ材料は前記カニューレを通して導入されるときにペレットの形態である、請求項 31 記載の方法。 40

【請求項 38】

前記ポリマ材料は植設部位へと投入されるときに長尺状のフィラメントもしくは管の形態である、請求項 31 記載の方法。

【請求項 39】

前記ポリマ材料は植設部位へと投入されるときに粒子の形態である、請求項 31 記載の方法。

【請求項 40】

当該カニューレを介して前記ポリマ材料が投入される前記カニューレはカテーテルを備え 50

る、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 4 1】

前記カテーテルはマイクロ・カテーテルである、請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 4 2】

前記マイクロ・カテーテルは約 0 . 0 1 2 7 乃至 0 . 1 2 7 c m (0 . 0 0 5 乃至 0 . 0 5 0 インチ) 直径の内孔を有し、これを通して前記ポリマ材料が投入される、請求項 4 1 記載の方法。

【請求項 4 3】

前記ポリマ材料は液体担体と混合され、且つ、液体担体 / ポリマ材料混合物は次に前記カテーテルの内孔を介して注入される、請求項 4 0 記載の方法。

10

【請求項 4 4】

前記ポリマ材料は取外し可能な送達部材に最初に取り付けられ、上記ポリマ材料が取り付けられた上記送達部材は前記植設部位へと経腔的に前進され、且つ、その後、上記ポリマ材料は、上記送達部材が引込められて引き抜かれた後に該ポリマ材料が上記植設部位に植設されて残存する如く、上記送達部材から取り外される、請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 4 5】

前記ポリマ材料はその環境の p H が増大するにつれて更に迅速に膨張する、請求項 4 2 記載の方法。

【請求項 4 6】

前記ポリマ材料はヒドロゲルである、請求項 4 1 記載の方法。

20

【請求項 4 7】

前記ポリマ材料は孔性である、請求項 4 1 記載の方法。

【請求項 4 8】

前記孔性ポリマ材料は、実質的に完全に膨張されたとき、約 5 0 乃至約 3 0 0 マイクロメートルの直径の細孔を有する、請求項 4 7 記載の方法。

【請求項 4 9】

前記ポリマ材料の多孔率は、実質的に完全に膨張されたとき、少なくとも約 1 0 % である、請求項 4 7 記載の方法。

【請求項 5 0】

前記ポリマ材料の多孔率は、実質的に完全に膨張されたとき、約 2 0 % 乃至約 9 5 % である、請求項 4 7 記載の方法。

30

【請求項 5 1】

段階 A は、

前記血管内移植片が植設されるべき箇所近傍の位置へとカテーテルを前進させる段階と

、

上記血管内移植片が植設されるべき箇所内に前記カニューレの遠位端部分が来る位置へと

、上記カテーテルを介して上記カニューレを前進させる段階と、

を更に備えて成る、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 5 2】

前記カニューレの遠位端部分が前記血管内移植片と前記血管の壁部との間に捕捉されたときに上記カニューレの内孔が実質的に折り畳まれない様に、上記カニューレは十分に堅固である、請求項 5 1 記載の方法。

40

【請求項 5 3】

吐出ポートと、長手方向に当該カテーテルを通りかつ上記吐出ポートを通り延在する内孔とを有する長寸カテーテルであって、患者の血管系内に挿入可能であり、且つ、植設された血管内移植片の壁部にて上記吐出ポートが導向される如く上記血管内移植片内に位置され得るカテーテルと、

上記カテーテルの上記内孔を介し、上記吐出ポートから出て、上記血管内移植片の壁部を貫通し、且つ、移植片周縁空間内に前進可能なカニューレと、

上記カニューレが上記血管内移植片の壁部を貫通して前進されるときに、上記カニューレ

50

が前進されつつある方向とは逆の方向に上記カテーテルが反動しない様に、上記吐出ポートの領域において上記カテーテルを安定化すべく上記カテーテル上に形成された安定化部材と、

i) 最初は所定量のポリマ材料が第1体積を占有する非膨張状態であり、且つ、b) 上記量の上記ポリマ材料が上記第1体積より大きな第2体積を占有して血液を吸収する膨張状態へと膨張する、という所定量の膨張性ポリマ材料であって、上記カニューレが上記移植片周縁空間内へと前進された後に該カニューレを介して注入可能であり且つその後には上記移植片周縁空間内でその膨張状態へと膨張する所定量の膨張性ポリマ材料と、を備えて成る、壁部を有する血管内移植片が植設される患者または患者における内部漏出を防止または治療するシステム。

10

【請求項54】

前記カテーテルは偏向可能な遠位端を有する可撓カテーテルであり、操作者は、前記カニューレの前進に先立ち前記血管内移植片の壁部に向けて上記カテーテルの吐出ポートを導向させるべく上記カテーテルの遠位端を意図的に偏向させ得る、請求項53記載のシステム。

【請求項55】

前記吐出ポートは前記カテーテルの側部に配置される、請求項53記載のシステム。

【請求項56】

前記血管内移植片は実質的に連続的な壁部を有し、且つ、前記カニューレは上記血管内移植片の上記壁部を貫通するに十分に鋭角的な遠位端を有する、請求項53記載のシステム。

20

【請求項57】

前記カニューレはマイクロ・カテーテルである、請求項53記載のシステム。

【請求項58】

前記安定化部材はバルーンである、請求項53記載のシステム。

【請求項59】

膨張されたときに前記バルーンは、前記吐出ポートが形成された前記カテーテルの部分を前記血管内移植片の壁部に対して押圧することから、上記吐出ポートは上記血管内移植片の壁部内へと導向される、請求項53記載のシステム。

【請求項60】

前記膨張性ポリマ材料は放射線不透過モノマを取入れることで放射線不透過性とされる、請求項53記載のシステム。

30

【請求項61】

前記ポリマ材料は、その環境のpHが約7.4の生理学的pHであるときに該材料の膨張状態へと膨張する、請求項53記載のシステム。

【請求項62】

前記ポリマ材料は前記カニューレを介して投入されるときにペレットの形態である、請求項53記載のシステム。

【請求項63】

前記ポリマ材料は前記カニューレを介して投入されるときに長尺状のフィラメントもしくは管の形態である、請求項53記載のシステム。

40

【請求項64】

前記ポリマ材料は前記カニューレを介して投入されるときに粒子の形態である、請求項53記載のシステム。

【請求項65】

前記膨張性ポリマ材料は放射線不透過性である、請求項53記載のシステム。

【請求項66】

前記カニューレは約0.0127乃至0.127cm(0.005乃至0.050インチ)直径の内孔を有し、これを通して前記ポリマ材料が投入される、請求項53記載のシステム。

50

【請求項 67】

前記ポリマ材料は液体担体と混合される、請求項 53 記載のシステム。

【請求項 68】

前記ポリマ材料は取外し可能な送達部材に最初に取り付けられ、

上記ポリマ材料が取り付けられた上記送達部材は前記カニューレを介して前記移植片周縁空間内へと前進され、且つ、

その後、上記ポリマ材料は、上記送達部材が上記カニューレを介して近位端方向に引込まれた後に該ポリマ材料が前記植設部位に植設されて残存する如く、上記送達部材から取り外される、請求項 53 記載のシステム。

【請求項 69】

前記ポリマ材料はその環境の pH が増大するにつれて更に迅速に膨張する、請求項 53 記載のシステム。

【請求項 70】

前記ポリマ材料はヒドロゲルである、請求項 53 記載のシステム。

【請求項 71】

前記ポリマ材料はその膨張状態において孔性である、請求項 53 記載のシステム。

【請求項 72】

前記孔性ポリマ材料は、実質的に完全に膨張されたとき、約 50 乃至約 300 マイクロメートルの直径の細孔を有する、請求項 53 記載のシステム。

【請求項 73】

前記ポリマ材料の多孔率は、実質的に完全に膨張されたとき、少なくとも約 10% である、請求項 53 記載のシステム。

【請求項 74】

前記ポリマ材料の前記多孔率は、実質的に完全に膨張されたとき、約 20% 乃至約 95% である、請求項 53 記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は概略的に、生医学的な方法、材料および装置に関し、より詳細には、血管内移植片 (endovascular graft) の回りにおける漏出 (すなわち “内部漏出”) を治療もしくは防止する方法、材料および装置に関する。

【背景技術】

【0002】

A. 血管内移植による動脈瘤の治療:

動脈瘤は血管内において脆弱化した領域であり、拡張して液嚢 (sac) を形成し、破裂する可能性がある。大動脈における動脈瘤の破裂は急激な出血に帰着し得るものであり、迅速に治療されなければ死に至り得る。

【0003】

大動脈の動脈瘤は珍しいものではなく、生命を脅かし得る。大動脈のいずれの領域が関与するかに依存し、動脈瘤は二分岐部 (すなわち大動脈が回腸動脈へと二分岐する下方端部) の領域へと、または、小寸の “分岐” 動脈が延在する大動脈のセグメントへと延在し得る。この点に関し、種々の形式の大動脈瘤は動脈瘤関与の領域に基づいて以下の如く分類可能であり; 且つ、斯かる大動脈瘤は以下の如く幾つかの範疇に分類され得る:

A. 胸部大動脈瘤: 上行胸部大動脈および/または大動脈弓、および、一定の場合には其処から出る分岐動脈 (すなわち鎖骨下動脈) も含む、胸腔を貫通延在する大動脈の部分に影響する動脈瘤。

【0004】

B. 胸腹部大動脈瘤: 下行胸部大動脈および其処から出る分岐動脈 (すなわち胸部肋間動脈) ならびに腹部大動脈および其処から出る分岐動脈 (すなわち腎臓、上腸間膜、腹腔および/または肋間動脈) などの大動脈の部分を含む、胸腔および腹腔の両者内へと延在す

10

20

30

40

50

る大動脈の部分に影響する動脈瘤。

【0005】

C. 腹部大動脈瘤：腎傍大動脈および其処から出る分岐動脈（すなわち腎動脈）に影響する動脈瘤、および/または、回腸動脈を包含するもしくは包含しない腎内大動脈に影響する動脈瘤。

【0006】

大動脈瘤の治療に対する習用の“開腹手術的”手法は、患者の腹部および/または胸部における大寸の切開部の形成、大動脈の切開および露出、動脈瘤の外科的切除、ならびに、切除された動脈瘤の部位の上下における健康な大動脈に対する合成もしくは生来の管状移植片の吻合を必要とする。この種の手術には、死亡、または、感染、出血、腎不全症などの術後合併症の相当のリスクが伴う。

10

【0007】

血管内移植は、習用の開腹手術による大動脈瘤の修復に対して侵襲性の少ない代替策である。血管内移植においては、管状移植片がカテーテル上にもしくはカテーテル内に装填され、動脈瘤血管内に前進され、且つ、大動脈の動脈瘤セグメント内に植設される如く径方向に拡開されることで、動脈瘤液嚢を貫通する人工流管路が形成されると共に、血管壁の脆弱化部分は流動する血液の血行力および圧力から効率的に遮断される。

【0008】

先行技術には、種々の設計態様の多数の血管内移植片が在る。血管内移植方法およびデバイスの例としては、米国特許第4,577,631号（クリーマ（Kremer））；第5,211,658号（クラウセ（Clouse））；第5,219,355号（パロディ等（Parodi et al.））；第5,316,023号（パルマ等（Palma et al.））；第5,360,443号（パロネ等（Barone et al.））；第5,425,765号（ティフェンブルン等（Tifenbrun et al.））；第5,609,625号（ピプラニ等（Piplani et al.））；第5,591,229号（パロディ等（Parodi et al.））；第5,578,071号（パロディ（Parodi））；第5,571,173号（パロディ（Parodi））；第5,562,728号（ラザルス等（Lazarus et al.））；第5,562,726号（シュータ（Chuter））；第5,562,724号（フォルヴェルク等（Vorwerk et al.））；第5,522,880号（パロネ等（Barone et al.））；および、第5,507,769号（マン等（Mann et al.））、米国特許第5,984,955号（ウッセリンク（Wisselink））が挙げられる。

20

30

【0009】

典型的な血管内移植片は、a) 発泡ポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）もしくは織成ポリエステルなどの可撓材料で形成された管状移植片と、b) 動脈瘤の上下に位置する大動脈の健康部分に対して上記管状移植片の各端部を繫止すべく作用する（たとえばステント、フレーム、一連のワイヤリング、フック、逆棘、クリップ、ステーブルなどの）移植片繫止要素とを備える。上記移植片繫止要素は径方向拡開可能なステントもしくはフレームを備え得るものであり、これは、管状移植片の本体内に取入れられるか、または、移植片とは別体的に形成されて移植片内孔内に展開される。血管内移植片が大動脈内に前進されてその企図位置へと操作された後、上記移植片繫止要素は径方向に拡開されて外向きの径方向圧力を周囲の大動脈壁に及ぼすことで、移植片を摩擦的に所定位置に保持する。一定の実施例においては、移植片繫止要素上に形成されたフック、逆棘もしくは他の突起が大動脈の壁内に挿入されることで、移植片が植設の後で長手方向に移動しないことが確実とされる。これらの径方向拡開可能な移植片繫止デバイスは概略的に、a) 自己拡開式またはb) 圧力拡開可能式のいずれかに分類され得る。“自己拡開式”の移植片繫止デバイスは通常、（たとえば周囲の管状鞘体もしくはカテーテル壁などの）周囲の拘束から解かれたときに、径方向に折り畳まれた形態から径方向に拡開された形態へと自動的に拡開する（たとえばスプリング用金属などの）弾性材料または形状記憶合金で形成される。

40

50

他方、“圧力拡開可能式”の種類のもは典型的に、バルーンの膨張により、または、移植片繫止デバイス内に位置された別の圧力付与装置の起動により及ぼされる外向き圧力に応じて径方向拡開形態へと変形する、展性ワイヤまたは他の塑性変形可能材料で形成される。

【0010】

B. 血管内移植片の植設後に生ずる内部漏出：

大動脈瘤を治療するための血管内移植片の使用に伴う主な合併症は、管状移植片と動脈瘤大動脈壁との間の空間（以下においては“移植片周縁空間（perigraft space）”と称する）内への血液の漏出である。この漏出は“内部漏出”と称されると共に移植片周縁空間内における動脈圧の蓄積に帰着し、結果的には最悪な動脈瘤の破裂を伴う。

10

【0011】

内部漏出は多くの場合、管状移植片の端部を近傍の大動脈壁に堅固に接合すべく保持する移植片繫止要素の破損に由来し、これにより血液は移植片周縁空間内へと漏出する。内部漏出の別の原因は、移植片繫止デバイスの取付けのために移植片の壁部に作成された小寸孔を介し、または、植設の間において移植片の壁部に作成された医原性の穿孔を介するなどして、血管内移植片を貫通しての血液の外方への漏出である。

【0012】

これまでに、血管内移植片を再設計しまたは増強して内部漏出の発生を最小化すべく、幾つかの手法が提案されている。たとえば米国特許第6,015,431号（ソロントン等（Thornton et al.））は、耐漏出とされたシールを有する血管内移植片を記述している。また、他のものは内部漏出が生じた後でそれを修復する方法を記述している。たとえば米国特許第6,203,779 B1号（リッチ等（Ricci et al.））は内部漏出を封鎖するために、内部漏出が生じている領域内へと接着性ポリマもしくはプレポリマを注入することで内部漏出を原位置にてシールする方法を記述している。リッチ等（Ricci et al.）により記述された方法は実行可能ではあるが、斯かる方法は一定の制限もしくは欠点がある。第1に、当該注入カテーテルが内部漏出部内へと接着性ポリマもしくはプレポリマを注入し得る位置へと注入カテーテルを載置するためには、先ず内部漏出部を正確に位置決めする必要がある。しかし内部漏出部を正確に位置決めする血管造影X線研究または他の処置の遂行は、面倒であると共に時間が掛かるものである。第2に、もし内部漏出が拡散して、限定可能な箇所特に制限されなければ、内部漏出を実効的に停止する必要がある各箇所に対して接着性ポリマもしくはプレポリマを送給することは困難もしくは不可能であり得る。第3に、内部漏出を実効的に停止すべく接着性ポリマもしくはプレポリマは血管内移植片に対し且つ近傍の血管壁に対して付着する必要があるが、斯かる接着が確立されずまたは斯かる接着が不首尾ならば、内部漏出は再発生し得る。第4に、リッチ等（Ricci et al.）は内部漏出が生ずる前に内部漏出を防止すべく接着性ポリマもしくはプレポリマを用いる何らの手法も記述せず、寧ろ、内部漏出が生じてそれが発見された後に内部漏出を修復する手法に対して記述を制限している。

20

30

【0013】

同様に米国特許第5,785,679号（アボルフアチ等（Abolfathi et al.））は、先ず膨張可能なバルーンのカフス部（cuff）を有するカテーテルを患部血管内に位置し、上記カフス部を膨張させ、膨張されたバルーン・カテーテルのカフス部の近傍の動脈瘤液嚢（もしくは動静脈フィステル（a-vフィステル））内へと経皮的にニードルを挿入し、動脈瘤液嚢（もしくはa-vフィステル）内へと合成成形材料もしくは生物学的硬化剤を注入し、その様に注入された材料もしくは作用物質を硬化させ、上記バルーン・カテーテルのカフス部を収縮させ、且つ、最終的には合成成形材料もしくは生物学的硬化剤の硬化塊を貫通して血液流チャネルが形成される如くバルーン・カテーテルを取り外すことで、動脈瘤およびa-vフィステルを治療する方法および装置を記述している。この技術は内部漏出の傾向は無いものとされている、と言うのも、所定位置には血管内管状移植片が留まらず且つ注入された材料もしくは作用物質は動脈瘤もしくはa-

40

50

v フィステルを完全に充填することが企図されるからである。

【0014】

同様に、米国特許第5769882号(フォガーティ等(Fogarty et al.))は、血管内移植片が植設された後に移植片と近傍の血管壁との間に拡開可能シール層がシールを形成する如く、血管内移植片の外部の回りにおける円周帯内に上記シール層を配設することを記述している。フォガーティ等(Fogarty et al.)により記述された上記シール層は、血管内移植片に先立ちまたはそれと同時に導入され得る。リッチ等(Ricci et al.)の方法と同様に、フォガーティ等(Fogarty et al.)により記述された“シール層”は、血管内移植片が既に拡開されて植設された後では移植片と血管壁との間に載置され得ない。寧ろ、フォガーティ等(Fogarty et al.)の試みは、血管内移植片の載置に先立つもしくはそれと同時的な予防措置である。

10

【0015】

またPCT国際公開WO 01/21108A1号は、血管内移植片を囲繞する動脈瘤空間を実質的に充填する拡開可能インプラントを記述している。PCT国際公開WO 01/21108A1号は動脈瘤を橋絡する血管内移植片の植設に先立ちまたはそれと同時に動脈瘤空間内にインプラントを載置する方法を記述しているが、該公開は、血管内移植片が植設された後で動脈瘤空間内にインプラントを載置する一切の手段もしくは方法を開示していない。残念乍ら、内部漏出が診断されるのは動脈瘤を橋絡する血管内移植片が植設された数日、数週または数ヶ月も後であり、この点に関してPCT国際公開WO 01/21108A1号に記述されたシステムは、血管内移植片が載置された後に内部漏出が診断される場合などの如く、内部漏出を治療する上で全ての場合には適していない。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

故に、上記で論じられた制限および欠点に鑑みると当業界においては依然として、a) 内部漏出の正確な知見を必要とせず、b) 血管内移植片または血管壁のいずれかに対して付着するための接着剤を必要とせず、且つ、c) 血管内移植片が患者内に植設された後でさえも任意の時点にて、内部漏出を防止もしくは治療し得る新規な材料、方法およびデバイスの開発に対する要望が在る。

30

【0017】

C. 生体的に適合性のあるヒドロゲル

概略的に“ヒドロゲル(hydrogel)”という語句は、水もしくは他の水性流体を吸収し得ると共にポリマ・マトリクスを蒙らずに膨潤し得るポリマ材料を指す。典型的には、ヒドロゲルが膨潤するにつれ、そのポリマ・マトリクス内の細孔のサイズは増大する。これらの特性の故にヒドロゲルはこれまで、薬剤の制御式放出のための薬剤投与材料として、且つ、血液もしくは他の体液を吸収する吸収剤の外側材料もしくはスポンジとして使用されてきた。

【0018】

典型的に、水性流体に露出されたときにヒドロゲルが膨潤する速度は、ヒドロゲルのガラス状ポリマ・マトリクス内へとその水性流体が吸収され得る速度により制限される。習用の乾燥されたヒドロゲルは比較的の小寸の細孔サイズを有することから、比較的到低速の膨潤を呈する。米国特許第5,750,585号(パーク等(Park et al.))およびPCT国際公開WO 98/00000号(パーク(Park))には、習用のヒドロゲルよりも迅速な液体吸収と更に大きな膨張比率とを可能とする“超膨張性ヒドロゲル(super-expansile)”が記述されている。これらの超膨張性ヒドロゲルは概略的に、a) 発泡体安定剤と、c) 約0.1乃至約10重量%の多重オレフィン官能性架橋剤により架橋されたb) 遊離基重合可能な親水性オレフィン・モノマのポリマもしくはコポリマから成るマクロ孔質固体として形成された、水膨潤可能な発泡体マトリクスから成る。

40

50

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明は、血管内移植片が植設された後で内部漏出を治療もしくは防止する方法を提供する。以下において且つ各請求項において使用される如く、“血管内移植片”という語句は字義通りに、動脈瘤、動静脈フィステル、動静脈奇形、血管壁穿孔などの血管障害部内への血液流に影響し、制限または防止するステント、管状移植片、ステント/移植片、被覆ステント、有蓋ステント(covered stent)、血管内流れ改変器(intravascular flow modifier)または他の血管内インプラントを包含すべく広範囲に解釈されるべきである。本発明の方法は概略的に、ポリマ材料が原位置で膨張することで移植片周縁空間もしくはその一部を実質的に充填する如く、(たとえばヒドロゲルなどの)膨潤可能ポリマなどの膨張性ポリマ材料または(たとえばシリコン、ポリウレタンなどの)撓曲可能もしくは弾性的なポリマ発泡体などの膨張性ポリマ材料を、移植片周縁空間(血管内移植片と、周囲の血管壁との間の空間)内へと導入する段階を備える。その後、移植片周縁空間内において膨張されたポリマ材料の塊状体は、付加的な血液が斯かる移植片周縁空間内へと漏出もしくは流入するのを実質的に防止する。本発明において使用可能な血液吸収性で孔性の膨張性ポリマ材料の一例は米国特許第5,750,585号(パーク等(Park et al.))およびPCT国際公開WO 98/00000号(パーク(Park))において記述された超膨張性ヒドロゲルであり、それらの全体内容は言及したことにより本出願中に明示的に援用される。また上記膨張性ポリマ材料は、移植片周縁空間内への導入に先立ちもしくはその間に、任意の適切な形態(流れ可能な液体、固体、懸濁液など)とされ得る。

10

20

【0020】

本発明に依れば、上記膨張性ポリマ材料は任意の適切な手段により移植片周縁空間内へと導入され得る。多くの用途において、上記膨張性ポリマ材料はカニューレもしくは管を介して移植片周縁空間内へと導入される。血管内移植片が既に位置決めされて少なくとも部分的に拡開された後で治療が行われているとき、カニューレまたは管は患者の血管系を介して経腔的に血管内移植片の箇所へと前進され、その後、a)移植片の壁部における開口を介してもしくは該壁部を貫通することでカニューレを前進させることにより、または、b)先行して位置された血管内移植片と近傍の血管壁との間にカニューレを前進させることにより、移植片周縁空間内へと前進され得る。代替的に非経腔的方法が採用され得るが、その場合には、ニードルまたは針入器(needle)が使用されて患者の皮膚を経皮的に貫通し、皮膚の下側に位置する組織を通り移植片周縁空間へと貫通し、その後、そのニードルもしくは針入器を介し、または、該ニードルもしくは針入器上を或いはそれらの内部を介して前進された別体のカニューレを介し、膨張性ポリマ材料が移植片周縁空間内へと導入される。

30

【0021】

本発明に依れば更に、膨張性ポリマ材料の(たとえばペレット、ビーズ、微粒子、粉末、断片などの)固体粒子(solid particle)が(ニードル、カテーテル、皮下管などの)カニューレを介して移植片周縁空間内へと導入され得ると共に、斯かる固体粒子はカニューレを通しての導入を促進すべく担体流体内に懸濁され得る。移植片周縁空間内へと導入された後、膨張性ポリマ粒子はその非膨張状態から膨張状態へと膨張する。一定の用途において、膨張性ポリマ材料の一個以上の固体粒子は、ワイヤもしくは他の適切な材料で作成された撓曲可能なまたはコイル状フィラメントまたは長寸部材などの担体部材に取付けられ得る。たとえば、その全体内容は言及したことにより本出願中に明示的に援用される米国特許第6,238,403号(グリーンジュニア等(Greene, Jr. et al.))に記述された如く、膨張性ポリマ材料の複数の固体片(たとえばペレットまたは小寸の円筒状断片)が複数の離間箇所にて長寸コイル状部材上に取付けられまたは該部材に対して取付けられ得る。または、その全体内容は言及したことにより本出願中に明示的に援用される米国特許出願第09/867,340号に記述された如く、膨張性ポリマ材料の連続的なカバーまたは連続的な塊状体が長寸コイル状部材の全ても

40

50

しくは一部上に配設され得る。上記膨張性材料が担体部材上に配設されまたは担体部材に結合されるといふ実施例においては、断絶可能連結により先ず上記担体部材を送給装置に接続し、且つ、上記担体部材および付随する膨張性材料が所望に応じて移植片周縁空間内へと導入された後、上記断絶可能な接続は切離もしくは断絶されることで、上記送給装置は引抜かれる一方で上記担体部材および付随する膨張性材料は所定位置に残置され得る。

【0022】

本発明によれば更に、上記膨張性材料の一定の実施例は移植片周縁空間内に注入されたときに好適には元の体積の少なくとも5倍（すなわち膨張後体積に対する膨張前体積の少なくとも1：5の比率）まで、更に好適には、元の体積の少なくとも10倍（すなわち膨張後体積に対する膨張前体積の少なくとも1：5の比率）まで膨張する。

10

【0023】

本発明に依れば更に、上記膨張性材料の一定の実施例は、移植片周縁空間内において完全に膨張され且つ/又は硬化された状態のときに孔性とされることで、血液もしくは体液が該材料内に浸透するのを許容し、且つ/又は、移植片周縁空間内に対する本来の肉芽組織の漸進的な充填の如き細胞内方成長および/または植設後の生体的プロセスが生ずるのを促進し得る。これらの実施例において、膨張性材料が完全に膨張されて硬化されたときに該材料に形成される細孔の好適サイズは約50乃至約300マイクロメートルである。またこれらの実施例においては、好適な多孔率（すなわち、ポリマの全体積に対する開放孔の全体積）は少なくとも約10%であり、好適には約20%乃至約90%である。

20

【0024】

本発明に依れば更に、上記膨張性材料は生分解可能または生分解不能とされ得る。当業者であれば、以下に示される代表的実施例の詳細な説明を読破することで本発明の更なる見地は明らかとなる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

以下の詳細な説明および各例は、本発明の代表的実施例を例示する限定的目的で提供されるものであり、発明の全ての可能的実施例を余すところなく記述する目的で提供されるのではない。

（内部漏出を治療もしくは防止する方法）

図1A乃至図1Eは、腎内大動脈Aおよび回腸動脈Iの一部を包含する腹部大動脈瘤ANを治療すべく人間患者に植設された大動脈-回腸血管内二分岐型移植片10に生じた内部漏出を治療する方法の一例を示している。この例において内部漏出は、血管内移植片10の二分岐脚部の一方の端部における移植片繫止デバイス14と患者の左側回腸動脈Iの壁部との間における不適切な接合またはシールから帰着している。最初に、図1Bに示された如く、患者の右側の大腿動脈内には案内ワイヤ18が挿入されると共に、公知の技術を用いて該案内ワイヤ18は移植片10の右側回腸脚部を介して該移植片10の主要大動脈部分内へと前進される。図1Cに示された如く上記案内ワイヤ上をカテーテル20は、該カテーテル20の遠位端吐出開口23が移植片10の壁部に導向される位置まで前進される。同様に図1Cに示された如く、次にカテーテル20の遠位端開口23からは鋭角的遠位端先端を有する中空貫通器カニューレ22が前進され、且つ、移植片の壁部を貫通して移植片周縁空間PGS内へと前進される。

30

40

【0026】

その後、図1Dに示された如くその非膨張状態にある膨張性ポリマ材料30は、貫通器カニューレ22の内孔を介して移植片周縁空間PGS内へと導入される。移植片周縁空間PGS内に導入された後、図1Eに示された様式にて動脈瘤液嚢を実質的に充填すべく膨張性ポリマ材料30はその膨張状態へと膨張する。

【0027】

図2A乃至図2Dには、本発明に係る方法の別の例が示される。この例において動脈瘤ANは腎内大動脈Aのみを包含し、回腸動脈I内には延在しない。図2Aに示された如くカテーテル20は大腿動脈内へと経皮的に挿入されると共に、動脈瘤の僅かに下方の大動脈

50

内にカテーテル 20 が位置決めされる箇所まで前進される。次にカテーテル 20 の端部からは、大動脈の動脈瘤部分内へと鈍頭尖端カニューレ 22 A が前進される。図 2 B に示された如く、次に直線状血管内移植片 10 a が導入されると共に、業界公知の技術に従い径方向に拡開されて植設される。その様に植設されるとき、移植片 10 a は動脈瘤 A を貫通して橋絡もしくは延在し、且つ、各移植片繫止デバイス 14 は動脈瘤の上下の健康な大動脈壁と実質的に接合される。示された如く、鈍頭尖端カニューレ 22 A は、移植片 10 a の下側端部と大動脈壁との間に捕捉される。好適には鈍頭尖端カニューレ 22 A は、図 2 B に示された如くそれが近傍の移植片繫止デバイス 14 a と大動脈壁との間に圧縮されたときにその内孔の実質的な折り畳みもしくは閉成を回避すべく十分に堅固で耐崩壊性である金属性皮下管もしくはプラスチック管材で形成される。その後、図 2 C に示された如く、膨張性ポリマ材料 30 は次にカテーテル 20 を介し、カニューレ 22 A の内孔を介して、移植片周縁空間 P G S 内へと注入される。移植片周縁空間 P G S 内に導入された後、膨張性ポリマ材料 30 は動脈瘤液嚢を実質的に充填すべく膨張状態へと膨張する。カテーテル 20 およびカニューレ 22 は次に引き抜かれ、図 2 D に示された様式で移植片 10 および膨張されたポリマ材料 30 を所定位置に残置する。

10

【 0 0 2 8 】

図 3 は本発明を実施する更に別の方法の例を示しており、この場合に膨張性ポリマ材料は、近傍組織を貫通して動脈瘤液嚢内に非経腔的に挿入されたカニューレ 20 B を介して移植片周縁空間 P G S 内に注入される。この例において腹部大動脈瘤 A は、大動脈内への血管内移植片 10 の載置により治療されている。既存の内部漏出を治療すべく、または、引き続き生ずる内部漏出から生じ得る動脈瘤破裂もしくは他の合併症を防止すべく、動脈瘤 A 内の移植片周縁空間 P G S 内へと膨張性ポリマ材料 30 を導入するのが望ましい。図 3 に示された如く、カニューレ 20 B は典型的には患者の背中の中側の側面もしくは側部上で患者身体内へと経皮的に挿入されると共に、カニューレ 20 B の遠位端が動脈瘤 A 内の移植片周縁空間 P G S 内に載置される位置まで、皮膚、筋肉および他の介在組織を貫通して前進される。器官もしくは重要な解剖学的構造に対する損傷を回避すべくまたは他の理由によりカニューレの詳細な案内が望ましい用途においては、カニューレ 20 B の挿入および前進は業界公知の放射線透視誘導または定位固定を用いて実施され得るが、斯かる放射線透視誘導および/または定位固定の器具および方法の例としては、米国特許第 4, 733, 661 号; 第 4, 930, 525 号および第 5, 196, 019 号、第 5, 053, 042 号に記述されたものが挙げられ、且つ、AccuPlace (登録商標) ニードルガイド (インラッド社 (In-Rad Corporation)、Kentwood、MI)、Bard CT Guide # 550000 (シーアール・バード社 (C. R. Bard, Inc.)) Murray Hill, New Jersey)、Picker Venue (登録商標) (ピッカー社 (Picker Corp.))、Cleveland, Ohio); および、Toshiba Aspire (登録商標) C T - 蛍光透視システム (fluoroscopy system)、(東芝アメリカ・メディカル・システムズ (Toshiba America Medical Systems)、Tustin, California) などの様に種々の供給元から市販されたものが挙げられる。代替的にカニューレ 20 B は電気解剖学的マッピングおよび/または誘導デバイスおよび方法の助力により挿入して前進され得るが、それらの例は、米国特許第 5, 647, 361 号; 第 5, 820, 568 号; 第 5, 730, 128 号; 第 5, 722, 401 号; 第 5, 578, 007 号; 第 5, 558, 073 号; 第 5, 465, 717 号; 第 5, 568, 809 号; 第 5, 694, 945 号; 第 5, 713, 946 号; 第 5, 729, 129 号; 第 5, 752, 513 号; 第 5, 833, 608 号; 第 5, 935, 061 号; 第 5, 931, 818 号; 第 6, 171, 303 号; 第 5, 931, 818 号; 第 5, 343, 865 号; 第 5, 425, 370 号; 第 5, 669, 388 号; 第 6, 015, 414 号; 第 6, 148, 823 号および第 6, 176, 829 号に見られると共に、バイオセンス・ウェブスタ社 (Biosense-Webster, Inc.)、ジョンソン・アンド・ジョンソン社 (Johnson & Johnson

20

30

40

50

Company)、Diamond Bar, Californiaから入手可能なCarto(登録商標)もしくはNOGA(登録商標)システム、および/または、カードイック・パスウェイ社(Cardiac Pathways Corporation)、995 Benicia Avenue, Sunnyvale, CAおよび/またはステレオタキシス社(Stereotaxis, Inc.)、4041 Forrest Park Avenue, St. Louis, MOから入手可能な他のシステム、または、それらの改変物として市販されている。

【0029】

カニューレ20Bの遠位端先端が移植片周縁空間PGS内に位置された後、膨張性ポリマ材料30は上記カニューレを通して移植片周縁空間PGS内へと注入され、そこで動脈瘤液嚢を実質的に充填すべく膨張する。

10

(膨張性ポリマ材料)

上記膨張性ポリマ材料はヒドロゲルから成り得る。好適なヒドロゲルとしては、その全体内容は言及したことにより本出願中に明示的に援用される米国特許第5,750,585号(パーク等(Park et al.))に記述された如き生体適合性のあるマクロ孔質の親水性ヒドロゲル発泡体材料、ならびに、pHもしくは温度などの環境パラメータの変化に応じて制御様式で体積膨張を受ける他のヒドロゲルが挙げられる。環境の変化に応じて制御様式で体積膨張を受ける斯かるヒドロゲルのひとつの例は、その全体内容は言及したことにより本出願中に明示的に援用される米国特許出願第09/867,340号に記述される。これらのpH応答性ヒドロゲルは、(a)少なくともその一部が環境パラメータの変化に感応する少なくとも一種類のモノマおよび/またはポリマ; (b)架橋剤; および、(c)重合開始剤; を含む液体混合物を形成することで調製される。所望であれば、細胞内方成長を許容する十分な多孔性を備えたヒドロゲルを提供すべく、上記混合物に対しては(たとえばNaCl、氷結晶または蔗糖などの)孔発生剤(porosigen)が付加されると共に、結果的な固体ヒドロゲルから除去される。制御された膨張速度は、(たとえばアミン、カルボン酸などの)イオン化可能官能基を備えたエチレン性不飽和モノマを取入れることで提供される。たとえば、架橋されたネットワーク内へとアクリル酸が取入れられると、ヒドロゲルは低pH溶液内に温置されることでカルボン酸を陽子付加する。過剰な低pH溶液が濯ぎ除去されてヒドロゲルが乾燥された後、ヒドロゲルは生理学的なpHの塩水もしくは血液が充填されたマイクロ・カテーテルを介して導入され得る。上記ヒドロゲルは、カルボン酸基が陽子除去されるまでは膨張し得ない。逆に、架橋されたネットワーク内へとアミン含有モノマが取入れられると、上記ヒドロゲルは高pH溶液内に温置されてアミンを陽子除去する。過剰な高pH溶液が濯ぎ除去されてヒドロゲルが乾燥された後、ヒドロゲルは生理学的なpHの塩水もしくは血液が充填されたマイクロ・カテーテルを介して導入され得る。上記ヒドロゲルは、アミン基が陽子付加されるまで膨張し得ない。

20

30

【0030】

より詳細には上記ヒドロゲルの好適な組成においてモノマ溶液は、エチレン性不飽和モノマ、エチレン性不飽和架橋剤、孔発生剤および溶媒から成る。選択されたモノマの少なくとも一部、好適には約10%乃至約50%、更に好適には約10%乃至約30%がpH感応性とされねばならない。好適なpH感応性モノマはアクリル酸である。メタクリル酸、および、両方の酸の誘導体もまたpH感応性を与える。専らこれらの酸により調製されたヒドロゲルの機械的特性は不十分であることから、付加的な機械的特性を提供するモノマが選択されねばならない。機械的特性を提供するに好適なモノマはアクリルアミドであり、これは上述のpH感応性モノマのひとつ以上と組み合わせて用いられることで、付加的な圧縮強度または他の機械的特性を与え得る。溶媒内における上記モノマの好適な濃度は20%w/w乃至30%w/wの範囲である。

40

【0031】

上記架橋剤は任意の多官能性のエチレン性不飽和化合物であり、好適にはN,N'-メチレンビスアクリルアミドである。もし上記ヒドロゲル材料の生分解が所望であれば、生分

50

解可能な架橋剤が選択されねばならない。溶媒内における架橋剤の濃度は、約 1 % w / w 未満、好適には約 0 . 1 % w / w 未満とされるべきである。

【 0 0 3 2 】

上記ヒドロゲル材料の多孔性は、モノマ溶液内における孔発生剤の過飽和懸濁により提供される。モノマ溶液内では可溶でないが洗浄溶液内では可溶性孔発生剤もまた使用され得る。塩化ナトリウムは好適な孔発生剤であるが、塩化カリウム、氷、蔗糖および重炭酸ナトリウムもまた使用され得る。上記孔発生剤の粒子サイズは、約 25 マイクロメートル未満、更に好適には約 10 マイクロメートル未満に制御するのが好適である。小寸の粒子サイズによれば、溶媒内における孔発生剤の懸濁が助力される。上記孔発生剤の好適な濃度はモノマ溶液において、約 5 % w / w 乃至約 50 % w / w、更に好適には約 10 % w / w 乃至約 20 % w / w の範囲である。代替的に上記孔発生剤は省略され得ると共に、非孔性のヒドロゲルが作製され得る。

10

【 0 0 3 3 】

必要であれば上記溶媒は、モノマ、架橋剤および孔発生剤の溶解度に基づき選択される。(たとえば2ヒドロキシエチル・メタクリレートなどの)液体モノマが用いられるなら、溶媒は不要である。好適な溶媒は水であるが、エチルアルコールも使用され得る。溶媒の好適な濃度は、約 20 % w / w 乃至約 80 % w / w、更に好適には約 50 % w / w 乃至約 80 % w / w の範囲である。

【 0 0 3 4 】

架橋密度は実質的に、これらのヒドロゲル材料の機械的特性に影響する。架橋密度(故に機械的特性)は、モノマ濃度、架橋剤濃および溶媒濃度の変更により最良に操作され得る。上記モノマの架橋は、還元/酸化、放射線および加熱により達成され得る。モノマ溶液の放射線架橋は、適切な開始剤を以て紫外線光および可視光線により又は開始剤なしでイオン化放射線(たとえば電子ビームまたはガンマ線)により達成され得る。好適な種類の架橋開始剤は、還元/酸化を介して作用するものである。本発明のこの実施例において用いられ得る斯かる還元/酸化開始剤の特定例は、過硫酸アンモニウムおよび N , N , N ' , N ' - テトラメチルエチレンジアミンである。

20

【 0 0 3 5 】

重合が完了した後で上記ヒドロゲルは水、アルコールまたは他の適切な洗浄溶液により洗浄されることで、孔発生剤、一切の未反応の残留モノマおよび一切の非合体オリゴマが除去される。これは好適には、最初に蒸留水でヒドロゲルを洗浄することで達成される。

30

【 0 0 3 6 】

上記で論じられた如く上記ヒドロゲルの膨張速度の制御は、ヒドロゲル・ネットワーク上に存在するイオン化可能官能基の陽子付加/陽子除去により達成される。上記ヒドロゲルが調製されて過剰なモノマおよび孔発生剤が洗浄除去されたなら、膨張の速度を制御する各段階が実施され得る。

【 0 0 3 7 】

カルボン酸基を備えた pH 感応性モノマがヒドロゲル・ネットワークに取り入れられている実施例において、上記ヒドロゲルは低 pH 溶液内に温置される。上記溶液内の自由陽子は、ヒドロゲル・ネットワーク上のカルボン酸基を陽子付加する。温置の存続時間および温度ならびに溶液の pH は、膨張速度に関する制御の量に影響する。概略的に、温置の存続時間および温度は膨張制御の量に正比例する一方、溶液 pH は反比例する。処理溶液の水分もまた膨張制御に影響することが分かった。この点に関し、上記ヒドロゲルは処理溶液内で更に膨張し得ると共に、陽子付加に対して増大数のカルボン酸基が利用可能であると推定される。膨張速度に関する最大制御のためには、水分および pH の最適化が必要である。上記温置が終結した後、過剰な処理溶液は洗浄除去されてヒドロゲル材料は乾燥される。低 pH 溶液により処理されたヒドロゲルは乾燥されることにより、未処理ヒドロゲルよりも小さな寸法となることが観察された。これは望ましい効果である、と言うのも、これらのヒドロゲルはマイクロ・カテーテルを介しての投入が望ましいからである。

40

【 0 0 3 8 】

50

アミン基を備えた pH 感応性モノマがヒドロゲル・ネットワーク内に入入れられるという実施例において、ヒドロゲルは高 pH 溶液内に温置される。その場合、高 pH にてヒドロゲル・ネットワークのアミン基上に陽子除去が生ずる。温置の存続時間および温度ならびに上記溶液の pH は、膨張速度に関する制御の量に影響を与える。概略的に、温置の存続時間、温度および溶液 pH は膨張制御の量に正比例する。温置が終結した後、過剰な処理溶液が洗浄除去されてヒドロゲル材料は乾燥される。

【0039】

本発明において用いられ得る他の生分解可能な膨張性ヒドロゲルの例として、必ずしも限定的でなく、米国特許第 5,162,430 号 (リー等 (Rhee et al.))、第 5,410,016 号 (フベル等 (Hubbell et al.))、第 5,990,237 号 (ベントレー等 (Bentley et al.))、第 6,177,095 号 (ソーニー等 (Sawhney et al.))、第 6,184,266 BI 号 (ロナン等 (Ronan et al.))、第 6,201,065 BI 号 (パサック等 (Pathak et al.))、第 6,224,892 BI 号 (セアル (Searle))、第 5,980,550 号 (エダー等 (Eder et al.)) および PCT 国際公開 WO 00/44306 号 (村山等 (Murayama et al.))、WO 00/74577 号 (ワリス等 (Wallace et al.)) に記述されたものが挙げられる。

【0040】

ヒドロゲルであれ他の種類のポリマであれ、上記膨張性ポリマ材料は体内への投入を促進すべく担体流体と混合され得る。上記膨張性ポリマ材料が固体ペレットもしくは粒子の形態である場合、これらのペレットもしくは粒子は、塩水、ポリエチレングリコールもしくは放射線造影剤などの液体担体内に懸濁され得る。代替的に、動脈瘤液嚢内への膨張性ポリマ材料の導入を促進すべく、該ポリマ材料の一個以上の固体片が形成され、担体部材上に装着もしくは取付けられ得る。

【0041】

図 5 乃至図 6 E は、膨張性ポリマを備える植設可能な塞栓形成デバイス 100 または 200 を形成すべくコイル状担体フィラメント上に固体膨張性ポリマ材料が配設された実施例の例を示している。

【0042】

図 5 乃至図 5 B に示された特定例において塞栓形成デバイス 100 は、フィラメント状担体 140 に沿い離間間隔で配置された実質的に円筒状のペレット 120 として各々が構成された複数の塞栓形成体から成る。ペレット 120 の個数は、塞栓形成されるべき動脈瘤液嚢のサイズに依存する担体 140 の丈に依存して変化する。担体部材 140 は、各々が一對のペレット 120 の間に配設された高度に撓曲可能な複数のコイル・スペーサ 160 を備える。担体 140 は遠位端部分を有し、該遠位端部分上には、遠位端保持部材 201 により所定位置に保持される比較的長尺状の遠位端コイル・セグメント 18 が担持される。担体 140 は近位端部分を有し、該近位端部分上には、比較的長尺状の近位端マイクロコイル・セグメント 203 が担持される。デバイス 100 の近位端は、以下に記述されるべきヒドロゲル連結要素 203 により終結される。スペーサ 160、遠位端コイル・セグメント 180 および近位端コイル・セグメント 205 は全て高度に撓曲可能であり、且つ、それらは好適には、生体適合性で放射線不透過であるという利点を有する白金もしくは白金/タングステンで作成される。ペレット 120 は、担体 140 上に解除不能に担持される。それらは機械的にまたは適切な生体適合性の非水溶性の接着剤のいずれかによりフィラメント状担体 140 上の所定位置に固定され得るか、または、それらは連続的な各スペーサ 160 の間において担体 140 上に単に遊嵌的に配列され得る。

【0043】

ペレット 120 に対する別の適切な材料は、その開示内容は言及したことにより本明細書中に援用されるたとえば米国特許第 4,663,358 号 (ヒオン等 (Hyon et al.)) に記述された如く、水と、水混和可能な有機溶媒と、の混合溶媒中のポリビニ

10

20

30

40

50

ル・アルコール溶液から調製された孔性の水和ポリビニル・アルコール（PVA）である。他の適切なPVA構造は、それらの全体内容は言及したことにより本出願中に明示的に援用される米国特許第5,823,198号（ジョーンズ等（Jones et al.））および第5,258,042号（メータ（Meheta））に記述されている。別の適切な材料は、その全体内容もまた言及したことにより本出願中に明示的に援用される米国特許第5,456,693号（コンストン等（Conston et al.））に記述された種類のコーゲン発泡体である。更に別の適切な材料は、上記で引用された各公報中で論じられたPHEMAである。たとえば、上記のホーラック等（Horak et al.）およびラオ等（Raou et al.）を参照されたい。

【0044】

パーク等（Park et al.）に対する上記特許に記述された如き好適な発泡体材料は少なくとも約90%の空隙率を有し、且つ、その親水特性は、それが完全に水和されたときに少なくとも約90%の水分を有する如きものである。好適実施例において塞栓形成用マイクロペレット12の各々は原位置での膨張に先立ち約0.5mm以下の初期直径を有し、少なくとも約3mmの膨張直径を有する。斯かる小寸サイズを達成すべくマイクロペレット120は、相当に大きな初期形態から所望サイズへと圧縮され得る。上記圧縮は、マイクロペレット120を適切な用具もしくは固定具に把持してから、加熱および/または乾燥によりそれを圧縮形態へと“固める”ことで実施される。マイクロペレット120の各々は、第1には水溶液（たとえば常在する血漿および/または注入された食塩水）からの水分子の親水性吸収により、第2には血液によるその細孔の充填により、その初期（圧縮）体積へと（少なくとも約25回、好適には約70回、且つ、約100回まで）多数回に互り膨潤可能または膨張可能である。同様にマイクロペレット120は澱粉などの（不図示の）水溶性被覆物により被覆され、時間遅延された膨張を提供し得る。別の代替策は、通常の人体温度に応じて分解する温度感応被覆物によりマイクロペレット120を被覆することである。たとえば、それらの開示内容は言及したことにより本出願中に援用される米国特許第5,120,349号（スチュワート等（Stewart et al.））および第5,129,180号（スチュワート（Stewart））を参照されたい。

【0045】

塞栓形成用ペレット120の発泡体材料は習用の撮像技術によりデバイス100を可視とすべく、添加剤により改変され、または、添加剤を備え得る。たとえば上記発泡体は、タノー等（Thanoo et al.）の“放射線不透過ヒドロゲル微小球体（Radiopaque Hydrogel Microspheres）”、J. Microencapsulation、第6巻、第2号、第233～244頁（1999）により記述された如き硫酸バリウムなどの非水溶性の放射線不透過材料により含浸され得る。代替的に上記ヒドロゲル・モノマは、ホーラック等（Horak et al.）、“新たな放射線不透過ポリHEMA系ヒドロゲル粒子（New Radiopaque PolyHEMA-Based Hydrogel Particles）”、J. Biomedical Materials Research、第34巻、第183～188頁（1997）に記述された放射線不透過材料と共重合され得る。

【0046】

本発明の任意の実施例においては患者に対して所望の医学的効果（治療的、診断的、薬理的もしくは他の生理学的な効果）を引き起こすべく上記膨張性ポリマ材料は、（たとえば薬剤、生物学的製剤、遺伝子、遺伝子治療調製剤、診断薬、撮像可能な造影材料、成長因子、他の生物学的因子、ペプチドまたは他の生物活性化合物、治療用または診断用物質などの）医薬品を更に含み、包含し、備えまたは取入れ得ることは理解される。

【0047】

フィラメント状担体140は好適には、“Nitinol”の商品名で販売される如き所定長さのニッケル/チタン・ワイヤである。この合金のワイヤは高度に撓曲可能であり、且つ、それは良好な“弾性記憶”を有することから、変形されたときに復帰する所望形状

10

20

30

40

50

へと形成され得る。本発明の好適実施例において担体 140 を形成するワイヤは約 0.04 mm の直径を有すると共に、それは（たとえば、その開示内容は言及したことにより本明細書中に援用される米国特許第 5,766,219 号（ホートン（Horton））に開示された如く）螺旋、球面または卵形などの種々の 3 次元形状を取り得る多重ループ構造を形成すべく熱処理される。好適には、担体 14 の中間部分（すなわちマイクロペレット 12 を含む部分）および（近位端マイクロコイル・セグメント 22 を担持する）近位端部分は約 6 mm の直径を有するループへと形成される一方、（遠位端マイクロコイル・セグメント 18 を担持する）遠位端部分は幾分か大きな直径（たとえば約 8 ~ 10 mm）を有し得る。担体 14 は単一ワイヤで形成され得るか、それは幾つかの超小径ワイヤの太索（cable）もしくは編組構造で形成され得る。

10

【0048】

別実施例において担体 140 は、ループ構造で形成された PVA などの適切なポリマの小径フィラメントで作成され得る。上記ポリマは（たとえば硫酸バリウム、または、金、タンタルもしくは白金の粒子などの）放射線不透過材料で含浸され得る。代替的に担体 14 は、各マイクロペレット 120 を形成すべく離間間隔にてポリビニル・アルコール（PVA）などの膨張性ポリマのファイバを含む小径ポリマ・ファイバの“太索”として構築され得る。

【0049】

担体 140 に対する更に別の構成は、連続的な長さのマイクロコイルである。斯かる実施例においてマイクロペレット 120 は、担体 140 の丈に沿い離間間隔で取付けられる。

20

【0050】

ヒドロゲル連結要素 203 は、ペレット 120 と同一の材料で作成され得る。実際、マイクロペレット 120 の最近位端は連結要素 203 として機能し得る。

図 6A 乃至図 6E には、上記膨張性ポリマ材料を取入れた塞栓形成デバイス 200 の別実施例が示される。この実施例において塞栓形成デバイス 200 は、本明細書中で上述された任意の膨張性ポリマ材料などの適切な膨張性ポリマ材料で形成された塞栓形成要素 204 により実質的に覆われた長寸で撓曲可能なフィラメント状担体 202 を備える。塞栓形成要素 204 は、長寸担体部材 202 上に解除不能に担持される。担体部材 202 は好適には、白金、金、タングステンなどの適切な金属、または、ステンレス鋼もしくは Nitinol などの金属合金で作成された連続的な中空コイル 106 で形成される。これらの材料の内、白金および Nitinol が好適である。上記コイルは緊密に充填された包旋により形成されることから、該コイルの隣接する包旋間には間隔が殆どもしくは全くない。担体 202 はまた、コイル 206 を貫通して軸心方向に延在するフィラメント状コア 208 も含み得る。コア 208 は、Nitinol などの形状記憶金属から作成された小径金属ワイヤである。デバイス 200 は、コイル 206 を共軸的に囲繞する外側コイル 210 であって丸形遠位端尖端 212 にて終端する外側コイル 210 から成る遠位端部分を含む。担体部材 202 の近位端には、図 5 乃至図 5D に示された実施例に関して記述された種類の（不図示の）ヒドロゲル連結要素が好適に配備され得る。

30

【0051】

担体 202 は代替的に、第 1 好適実施例の担体に関して上述された各材料の任意のもので作成され得る。それは好適にはコイルの形態とされるが、金属ワイヤもしくはポリマ・フィラメントの単一撚線として、または、金属ワイヤもしくはポリマ・フィラメントの多重撚線編組もしくは太索としても形成され得る。上記担体は、上述された如くマイクロ・カテーテルを通して押圧され得るに十分な柱状強度を有さねばならない。

40

【0052】

塞栓形成デバイス 200 のこの実施例の更なる記述および一定の可能的な変形 / 改変は、その全体内容は言及したことにより本出願中に明示的に援用される同時係属の米国特許出願第 09/867,340 号に示され且つ記述される。

（膨張性ポリマ材料を動脈瘤液嚢内の移植片周縁空間内に投入するデバイス）

流動可能液体、粒子懸濁液またはペレットの形態のときに上記膨張性ポリマ材料は、二

50

ドル、皮下管、カテーテルもしくは他の管状路などの任意の適切なカニューレ 22、22 A、22 B を介して移植片周縁空間内へと導入され得る。但し上記膨張性ポリマ材料が上述のデバイス 100、200 などの植設可能な塞栓形成デバイス内に取り入れられたときには、上記塞栓形成デバイスを移植片周縁空間内へと投入するために更に特化した投入カニューレを用いるのが望ましい。

【0053】

図 4 A 乃至図 4 d には、(上述の塞栓形成デバイス 100、200 などの)長尺状の塞栓形成コイルもしくはデバイスを投入するために使用可能な投入デバイス 40 の一例が示される。この投入デバイス 40 は、当該カテーテル 20 の内孔内に同軸的に配設されて該内孔から摺動的に前進可能な投入カニューレ 22 を有するカテーテル 20 を備える。

10

【0054】

投入カニューレ 22 の近位端部内には、押圧ロッド 48 が挿入される。上記カニューレの近位端上には、ハンドピースが形成される。上記ハンドピースが遠位端方向に前進される時、図 4 C に示された如く投入カニューレ 22 の遠位端はカテーテル 20 の遠位端から外方に前進する。ハンドピース 42 が近位端方向に引込められたとき、図 4 B に示された如く投入カニューレ 22 はカテーテル 20 の内孔内に引込められる。

【0055】

近位端押圧部材 48 上にはノブ 49 が形成され、ハンドピース 42 上に形成された軌道 43 内で前進可能かつ後退可能である。ノブ 49 を遠位端方向に前進させると押圧部材 48 は遠位端方向に前進され、ノブ 49 を近位端方向に引込めると上記押圧部材は近位端方向に引込められる。ノブ 49 を、部分的に前進された種々の位置および完全に前進された位置で停止かつ繫止させるのを促進すべく、上記軌道にはノッチ 45 a、45 b および 45 c が形成される。

20

【0056】

図 4 d に示された如く上記押圧部材の遠位端側にて、投入カニューレ 22 の内孔内には、上記膨張性ポリマ材料の一連の断片もしくはペレット 30 a が位置される。押圧部材 48 が前進されるにつれ、ペレット 30 a は投入カニューレ 22 の遠位端から移植片周縁空間内へと排出される。同様に、上記膨張性ポリマ材料を取入れた塞栓形成デバイス 100、200 は実質的に線形の形態で載置されて押圧部材 48 の遠位端側の投入カニューレ 22 の内孔内に挿入され得ると共に、上記押圧部材を遠位端方向に前進させると上記塞栓形成デバイスは投入カニューレ 22 の遠位端から移植片周縁空間内へと排出される。コイル状態へと付勢されたなら、塞栓形成デバイス 100、200 は移植片周縁空間内へと導入された後でそのコイル状態を取り得る。

30

【0057】

一定の実施例においてペレット 30 a もしくは塞栓形成デバイス 100、200 は、当該連結が切離されるまで押圧部材 48 から分離されない様に断絶可能(たとえば切離可能、分離可能、解除可能もしくは破壊可能)な連結により押圧部材 48 に対して取付けられる。切離可能連結は、当該管の遠位端に挿入されたプラグ部材であって上記塞栓形成デバイスに取付けられたプラグ部材を有する管を備え得ることから、所望に応じて移植片周縁空間内へと上記塞栓形成デバイスが植設された後、上記管を通して流体が注入されて上記プラグ部材を該管から外方へ推進することで、塞栓形成デバイスは該管から分離される。この種類の断絶可能連結の例は、その開示内容は言及したことにより本明細書中に援用される同時係属の米国特許出願第 09/692248 号(フェレラ等(Ferrera et al))に見られる。代替的に、機械的手段、生分解、溶解、電気分解のいずれかによる、または、電気機械的な断絶装置による連結などの、他の任意の適切な種類の断絶可能連結が使用され得る。

40

【0058】

図 7 および図 7 A に示された如く一定の実施例においては、安定化カテーテル 20 c が使用され得る。この安定化カテーテルは、カニューレ 22 が貫通前進する吐出ポート 25 の近傍に配置された膨張可能バルーンもしくは展開可能側方部材などの安定化部材 63 を有

50

する。この安定化部材 23 は血管内移植片 10 の壁部を貫通するカニューレ 22 の前進に先立ち且つ前進の間において（たとえばバルーンが膨張されて）展開されることで、移植片 10 の壁部を貫通してカニューレ 22 が前進される前進方向 AD とは略々逆である反動方向 RD へとカテーテル 20A が反動することが防止される。これにより、移植片 10 の壁部を貫通して移植片周縁空間内へとカニューレが好適に貫通することが促進される。

【0059】

本発明の任意の実施例においては患者に対して所望の医学的効果（治療的、診断的、薬理的もしくは他の生理学的な効果）を引き起こすべく上記ヒドロゲルは、（たとえば薬剤、生物学的製剤、遺伝子、遺伝子治療調製剤、診断薬、撮像可能な造影材料、成長因子、他の生物学的因子、ペプチドまたは他の生物活性化合物、治療用または診断用物質などの）医薬品を更に含みまたは取入れ得ることは理解される。本発明のヒドロゲルに取入れられ得る医薬品の種類の幾つかの例は、それらの各々の全体内容は言及したことにより本出願中に明示的に援用される米国特許第 5,891,192 号（村山等（Murayama, et al.））、第 5,958,428 号（パートネーガ（Bhatnagar））および第 6,187,024 号（ボーク等（Boock et al.））ならびに PCT 国際公開 WO 01/03607 号（スレイコー等（Slaikeu et al.））に記述されている。特に一例としてペレット 120 は選択的に、血栓症、細胞内方成長および/または肉芽組織の沈着、治癒などを促進すべく生物活性的もしくは治療的な作用物質を含み得る。たとえば、ヴァカンチ等（Vacanti et al.）、“組織工学：外科的復元および移植のための生体置換デバイスの設計態様および作製（Tissue Engineering: The Design and Fabrication of Living Replacement Devices for Surgical Reconstruction and Transplantation）”、The Lancet（第 354 巻、増補 1）、第 32～4 頁（1999 年 7 月）；ランガ（Langer）、“組織工学：新分野およびその挑戦（Tissue Engineering: A New Field and Its Challenges）”、Pharmaceutical Research、第 14 巻、第 7 号、第 840～841 頁、（1997 年 7 月）；パーシディス（Persidis）、“組織工学（Tissue Engineering）”、Nature Biotechnology、第 17 巻、第 508～510 頁（1999 年 5 月）を参照。

10

20

30

【0060】

本明細書中において本発明は、幾つかの例および実施例に関してのみ記述された。但し本発明の全ての可能な例および実施例を余すところ無く記述する試みは行われていない。実際、当業者であれば、各請求項に記述されて意図された発明の精神および有効範囲から逸脱せずに上述の各例および各実施例に対して種々の付加、削除、改変および他の変更が為され得ることを理解し得よう。斯かる付加、削除、改変および他の変更の全ては、各請求項の有効範囲内に包含されることが企図される。

【図面の簡単な説明】

【0061】

【図 1a】患者の回腸動脈を部分的に包含する腎内大動脈瘤を治療すべく人間患者における大動脈 - 回腸血管内二分岐型移植片の植設に続き生じた内部漏出を治療する本発明のひとつの方法の例を段階的様式で示す図である。

40

【図 1b】患者の回腸動脈を部分的に包含する腎内大動脈瘤を治療すべく人間患者における大動脈 - 回腸血管内二分岐型移植片の植設に続き生じた内部漏出を治療する本発明のひとつの方法の例を段階的様式で示す図である。

【図 1c】患者の回腸動脈を部分的に包含する腎内大動脈瘤を治療すべく人間患者における大動脈 - 回腸血管内二分岐型移植片の植設に続き生じた内部漏出を治療する本発明のひとつの方法の例を段階的様式で示す図である。

【図 1d】患者の回腸動脈を部分的に包含する腎内大動脈瘤を治療すべく人間患者における大動脈 - 回腸血管内二分岐型移植片の植設に続き生じた内部漏出を治療する本発明のひとつの方法の例を段階的様式で示す図である。

50

とつの方法の例を段階的様式で示す図である。

【図 1 e】患者の回腸動脈を部分的に包含する腎内大動脈瘤を治療すべく人間患者における大動脈 - 回腸血管内二分岐型移植片の植設に続き生じた内部漏出を治療する本発明のひとつの方法の例を段階的様式で示す図である。

【図 2 a】腎内大動脈瘤を治療すべく大動脈用血管内移植片が植設された患者における内部漏出の発生を防止する本発明の別の方法の一例を段階的様式で示す図である。

【図 2 b】腎内大動脈瘤を治療すべく大動脈用血管内移植片が植設された患者における内部漏出の発生を防止する本発明の別の方法の一例を段階的様式で示す図である。

【図 2 c】腎内大動脈瘤を治療すべく大動脈用血管内移植片が植設された患者における内部漏出の発生を防止する本発明の別の方法の一例を段階的様式で示す図である。

【図 2 d】腎内大動脈瘤を治療すべく大動脈用血管内移植片が植設された患者における内部漏出の発生を防止する本発明の別の方法の一例を段階的様式で示す図である。

【図 3】動脈瘤を治療するための人間患者における大動脈用血管内移植片の植設に続き生じた内部漏出を治療する本発明の更に別の方法の例を示す図である。

【図 4 a】膨張性ポリマ材料の固体粒子を、または、膨張性ポリマ材料を取入れた塞栓形成デバイスを移植片周縁空間内に導入すべく使用可能な本発明に係る投入カテーテルのハンドピースの側面図である。

【図 4 b】カテーテル内孔内へと貫通 / 注入カニューレが引込まれた、図 3 に示された投入カテーテルの遠位端尖端の側面図である。

【図 4 c】カテーテル内孔から貫通 / 注入カニューレが遠位端方向に前進された、図 4 に示された投入カテーテルの遠位端尖端の側面図である。

【図 4 d】動脈瘤もしくは移植片周縁空間内への投入のために図 3 の投入カテーテル内に装填された本発明に係る複数の膨張性ポリマ材料粒子を示す図である。

【図 5】動脈瘤を充填すべく使用可能であると共に、撓曲可能な担体フィラメント上に取付けられて膨張性ポリマ材料で形成された複数の固体円筒を備える本発明に係る塞栓形成デバイスを示す図である。

【図 5 a】図 5 の 5 a - 5 a 線に沿った断面図である。

【図 5 b】図 5 の 5 b - 5 b 線に沿った断面図である。

【図 6 A】動脈瘤を充填すべく使用可能であると共に、膨張性ポリマ材料により完全にもしくは部分的に覆われた撓曲可能な担体フィラメントを備える本発明に係る別の塞栓形成デバイスを示す図である。

【図 6 B】図 6 A の 6 B - 6 B 線に沿った断面図である。

【図 6 C】図 6 A のデバイスの部分的長手断面図である。

【図 6 D】膨張性ポリマ材料がその膨張状態に到達した後における図 6 A の 6 B - 6 B 線に沿った断面図である。

【図 6 E】膨張性ポリマ材料がその膨張状態に到達した後における図 6 A のデバイスの部分的長手断面図である。

【図 7】人間患者における大動脈 - 回腸血管内二分岐型移植片の植設に続き移植片周縁空間内へと膨張性ポリマ材料を導入すべく本発明の安定化移植片周縁注入器システムが使用される様式を示す図である。

【図 7 A】図 7 の部分 7 A の拡大図である。

10

20

30

40

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/007785 A2

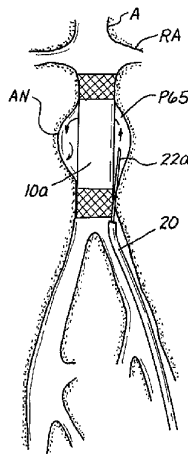
- (51) International Patent Classification: **A61B** J.; 3 Novilla, Laguna Niguel, CA 92677 (US); **LENKER, Jay, A.**; 408 Panorami, Laguna Beach, CA 92651 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/22242
- (22) International Filing Date: 12 July 2002 (12.07.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/906,415 16 July 2001 (16.07.2001) US
- (71) Applicant: **MICROVENTION, INC.** [US/US]; 72 Argonaut, Aliso Viejo, CA 92656 (US).
- (72) Inventors: **ROSENBLUTH, Robert, F.**; 24161 Cherry Hills Place, Laguna Hills, CA 92677 (US). **COX, Brian,**
- (74) Agent: **BUYAN, Robert, D.**; Stout, Uka, Buyan & Mullins LLP, 4 Venture, Suite 300, Irvine, CA 92618 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, P, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS, MATERIALS AND APPARATUS FOR DETERRING OR PREVENTING ENDOLEAKS FOLLOWING ENDOVASCULAR GRAFT IMPLANTATION



WO 03/007785 A2



(57) Abstract: Methods and apparatus for treating or preventing endoleaks after an endovascular graft (e.g., a stent, tubular graft, stent-graft, coated stent, covered stent, intravascular flow modifier or other endovascular implant that affects, limits or prevents blood flow into a vascular defect such as an aneurysm, arterio-venous fistula, arterio-venous malformation, vessel wall perforation, etc.) has been implanted in the vasculature of a human or veterinary patient. An expansible polymeric material, such as a swellable polymer (e.g., a hydrogel), a flexible or elastomeric polymer foam (e.g. silicone, polyurethane, etc.) or a carrier member (e.g. a coil, filament, wire, etc.) that carries a quantity of such expansible polymer is delivered into a perigraft space (i.e., space between the endovascular graft and the surrounding blood vessel wall) such that the polymeric material expands *in situ* to substantially fill the perigraft space or a portion thereof. The expansible polymeric material is delivered into the perigraft space through a catheter and/or cannula that is placed prior to, during or after the implantation of the endovascular graft. The invention includes an injector apparatus that is useable to deliver the expansible polymeric material through the wall of a previously implanted graft. After delivery into the perigraft space, the expanded polymeric material expands so as to fill all or an intended portion of the perigraft space in a manner that substantially prevents additional blood from leaking or flowing into such perigraft space. One type of blood-absorbing, porous, expansible polymeric material useable in this invention is a super-expansible hydrogel.

WO 03/007785 A2 

ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BI, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). *For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

Published:

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

WO 03/007785

PCT/US02/22242

**METHODS, MATERIALS AND APPARATUS FOR DETERRING
OR PREVENTING ENDOLEAKS FOLLOWING ENDOVASCULAR
GRAFT IMPLANTATION**

5

Field of the Invention

The present invention relates generally to biomedical methods, materials and apparatus and more particularly to methods, materials and apparatus useable for treating or preventing leakage around endovascular grafts (i.e., "endoleaks").

10

Background of the Invention

A. *Treatment of Aneurysms by Endovascular Grafting:*

Aneurysms are weakened areas in blood vessels which become distended forming a sac, and can rupture. Rupture of an aneurysm on a major artery can result in rapid hemorrhage and death if not promptly treated.

15

Aneurysms of the aorta are not uncommon and can be life threatening. Depending on which region(s) of the aorta is/are involved, the aneurysm may extend into areas of bifurcation (i.e., the inferior end of the aorta where it bifurcates into the iliac arteries) or segments of the aorta from which smaller "branch" arteries extend. In this regard, the various types of aortic aneurysms may be classified on the basis of the region(s) of aneurysmic involvement, as follows: and such aortic aneurysms can be classified in several categories as follows:

20

A. Thoracic Aortic Aneurysms: (aneurysms involving the portion of the aorta that extends through the chest cavity, including the ascending thoracic aorta and/or the aortic arch and sometimes also involving branch arteries which emanate therefrom (i.e., the subclavian arteries)

25

B. Thoracoabdominal Aortic Aneurysms: (aneurysms involving the portions of the aorta that extend into both the chest cavity and the abdominal cavity, including the descending thoracic aorta and branch arteries which emanate therefrom (i.e., thoracic intercostal arteries) and the abdominal aorta and branch arteries which emanate therefrom (i.e., renal, superior mesenteric, celiac and/or intercostal arteries).

30

WO 03/007785

PCT/US02/22242

C. *Abdominal Aortic Aneurysms*: (aneurysms involving the pararenal aorta and the branch arteries which emanate therefrom (i.e., the renal arteries) and/or aneurysms involving the infrarenal aorta with or without involvement of the iliac arteries.

5 The traditional "open surgical" approach to treating aortic aneurysms requires the formation of a large incision in the patients abdomen and/or chest, dissection and exposure of the aorta, surgical excision of the aneurysm and the anastomosis of a synthetic or natural tubular graft to the healthy aorta above and below the site of the excised aneurysm. Surgeries of this type are associated with significant risks of mortality or post-surgical complications such as infection, hemorrhage, renal failure, etc.

10 Endovascular grafting is a less invasive alternative to the traditional open surgical repair of aortic aneurysms. In endovascular grafting, a tubular graft is loaded onto or into a catheter, advanced into the aneurysmic vessel and caused to radially expand such that it becomes implanted within the aneurysmic segment of the aorta to form a prosthetic flow conduit through the aneurysm sac, and to effectively isolate weakened portion of the blood vessel wall from the hemodynamic forces and pressures of the flowing blood.

15 The prior art has included numerous endovascular grafts of varying design. Examples of endovascular grafting methods and devices include those described in the following U.S. Pat. Nos. 4,577,631 (Kreamer); 5,211,658 (Clouse); 5,219,355 (Parodi et al.); 5,316,023 (Palmaz et al.); 5,360,443 (Barone et al.); 5,425,765 (Tifenbrun et al.); 5,609,625 (Piplani et al.); 5,591,229 (Parodi et al.); 5,578,071 (Parodi); 5,571,173 (Parodi); 5,562,728 (Lazarus et al.); 5,562,726 (Chuter); 5,562,724 (Vorwerk et al.); 25 5,522,880 (Barone et al.); and 5,507,769 (Marin et al.), U.S. Pat. No. 5,984,955 (Wisselink).

The typical endovascular graft comprises a) a tube graft formed of flexible material such as expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) or woven polyester and b) a graft anchoring component (e.g., a stent, a frame, a series of wire rings, hooks, barbs, clips, staples, etc.) which operates to anchor the ends of the tube graft to healthy portions of the aorta at located above and below the aneurysm. The graft anchoring component may comprise a radially expandable stent or frame which is either

WO 03/007785

PCT/US02/22242

incorporated into the body of the tubular graft or formed separately from the graft and deployed within the graft lumen. After the endovascular graft has been advanced into the aorta and maneuvered into its intended position, the graft anchoring component is radially expanded to exert outwardly-directed radial pressure against the surrounding aortic wall--thereby frictionally holding the graft in place. In some embodiments, hooks, 5 barbs, or other projections formed on the graft anchoring device, will insert into the wall of the aorta to ensure that the graft will not move longitudinally after implantation. These radially expandable graft anchoring devices are generally classifiable as either a.) self-expanding or b) pressure-expandable. Graft anchoring devices of the "self-expanding" are usually formed of a resilient material (e.g., spring metal) or shape 10 memory alloy which automatically expands from a radially collapsed configuration to a radially expanded configuration, when relieved of surrounding constraint (e.g., a surrounding tubular sheath or catheter wall). On the other hand, those of the "pressure-expandable" variety are typically formed of malleable wire or other plastically deformable material which will deform to a radially expanded configuration in response 15 to the exertion of outwardly directed pressure by inflation of a balloon or actuation of another pressure-exerting apparatus positioned within the graft anchoring device.

B. Endoleaks Occurring After Implantation of Endovascular Grafts:

A major complication associated with the use of endovascular grafts to treat 20 aortic aneurysms is the leakage of blood into the space between the tube graft and the aneurysmic aortic wall (hereinafter referred to as the "perigraft space"). These leaks are referred to as "endoleaks" and can result in the build up of arterial pressure within the perigraft space, with resultant catastrophic rupture of the aneurysm.

Endoleaks often result from a failure of the graft anchoring component to hold 25 an end of the tube graft in firm coaptation with the adjacent aortic wall, allowing blood to leak into the perigraft space. Another cause of endoleaks is leakage of blood outwardly through the endovascular graft, such as through small holes that have been made in the wall of the graft for attachment of the graft anchoring device(s) or through iatrogenic perforations made in the wall of the graft during implantation.

30 Several ways have heretofore been proposed for redesigning or augmenting endovascular grafts to minimize the occurrence of endoleaks. For example, United States Patent No. 6,015,431 (Thornton et al.) describes an endovascular graft that has

WO 03/007785

PCT/US02/22242

a purportedly leak-resistant seal. Also, others have described methods for repairing endoleaks after they occur. For example, United States Patent No. 6,203,779 B1 (Ricci et al.) describes methods for in situ sealing of endoleaks by injecting an adhesive polymer or prepolymer into the area where the endoleak is occurring in order to seal off the endoleak. While the methods described by Ricci et al. may be viable, such methods appear to have certain limitations or drawbacks. First, in order to place the injection catheter in a position where it can inject the adhesive polymer or prepolymer into the endoleak, it would first be necessary to precisely locate the endoleak. The performance of angiographic x-ray studies or other procedures to precisely locate the endoleak can be laborious and time consuming. Second, if the endoleak is diffuse and not specifically limited to definable location, it could be difficult or impossible to deliver the adhesive polymer or prepolymer to each location that would be required to effectively stop the endoleak. Third, it may be necessary for the adhesive polymer or prepolymer to *adhere* to the endovascular graft and to the adjacent blood vessel wall in order to effectively stop the endoleak and in the event such adhesion is not established or if such adhesion fails, the endoleak may re-occur. Fourth, Ricci et al. do not describe any way of using their adhesive polymer or prepolymer to prevent an endoleak before it occurs, but rather limit their description to ways of repairing endoleaks after they have occurred and after they have been located.

Also, United States Patent No. 5,785,679 (Abolfathi et al.) describes methods and apparatus for treating aneurysms and arterio-venous fistulas (a-v fistulas) by first positioning a catheter having an inflatable balloon cuff within the affected blood vessel, inflating the cuff, percutaneously inserting a needle into the aneurysm sac (or a-v fistula) adjacent to the inflated balloon catheter cuff, injecting a synthetic molding material or biological hardening agent into the aneurysm sac (or a-v fistula), allowing such injected material or agent to harden, deflating the cuff of the balloon catheter and, finally, removing the balloon catheter such that a blood flow channel is formed through the hardened mass of synthetic molding material or biological hardening agent. This technique is purportedly not prone to endoleaks, because no endovascular tube graft remains in place and the injected material or agent is intended to completely fill the aneurysm or a-v fistula.

WO 03/007785

PCT/US02/22242

Also, United States Patent No. 5769882 (Fogarty et al.) describes the disposition of an expansible sealing layer in a circumferential band about the exterior of an endovascular graft such that the sealing layer will form a seal between the graft and the adjacent vessel wall after the graft has been implanted. The sealing layer described by Fogarty et al. may be introduced prior to or simultaneously with the endovascular graft. Like the method of Ricci et al., the "sealing layer" described by Fogarty et al. can not be placed between the graft and the vessel wall after the endovascular graft has already been expanded and implanted. Rather, the Fogarty et al. approach is a preventative measure that is performed prior to or concurrently with the placement of the endovascular graft.

Also, PCT International Publication WO01/21108 A1 describes an expandable implant that substantially fills the aneurysmic space surrounding the endovascular graft. While PCT International Publication WO01/21108 A1 does describe methods for placing the implant within the aneurysmic space prior to or concurrently with the implantation of the aneurysm-bridging endovascular graft, it does not disclose any means or method(s) for placing the implant within the aneurysmic space *after* the endovascular graft has been implanted. Unfortunately, endoleaks are sometimes diagnosed days, weeks or even months after an aneurysm-bridging endovascular graft has been implanted and, in this regard, the system described in PCT International Publication WO01/21108 A1 may not be suitable for treating endoleaks in all cases, such as those wherein the endoleak is diagnosed *after* the endovascular graft has been placed.

Thus, in view of the above-discussed limitations and shortcomings, there remains a need in the art for the development of new materials, methods and devices capable of preventing or treating endoleaks a) without a need for knowledge of the precise location of the endoleak, b) without requiring adhesives to adhere to either the endovascular graft or the blood vessel wall and c) at any time, even after the endovascular graft has been implanted within the patient.

C. *Biologically Compatible Hydrogels:*

Generally, the term "hydrogel" refers generally to a polymeric material that is capable of absorbing water or other aqueous fluids and swelling without undergoing dissolution of the polymer matrix. Typically, as hydrogels swell, pores within their

WO 03/007785

PCT/US02/22242

polymer matrices will increase in size. Because of these properties, hydrogels have heretofore been used as drug delivery materials for controlled release of drugs and as absorbent dressings or sponges for absorbing blood or other body fluids.

Typically, the rate at which a hydrogel swells when exposed to an aqueous fluid is limited by the rate at which the aqueous fluid can be absorbed into the hydrogel's glassy polymer matrix. Conventional dried hydrogels have relatively small pore sizes and thus exhibit relatively slow swelling. "Super-expansile" hydrogels capable of more rapid absorption of liquids and greater ratios of expansion than conventional hydrogels have been described in United States Patent No. 5,750,585 (Park et al.) and PCT International Publication WO98/00000(Park). These super-expansile hydrogels generally comprise water swellable foam matrices formed as macroporous solids comprising a) a foam stabilizing agent and b) a polymer or copolymer of a free radical polymerizable hydrophilic olefin monomer crosslinked with c) about 0.1 to about 10% by weight of a multiolefin-functional crosslinking agent.

Summary of the Invention

The present invention provides methods for treating or preventing endoleaks after an endovascular graft has been implanted. As used hereafter and in the following claims, the term "endovascular graft" is to be broadly construed to literally include a stent, tubular graft, stent-graft, coated stent, covered stent, intravascular flow modifier or other endovascular implant that affects, limits or prevents blood flow into a vascular defect such as an aneurysm, arterio-venous fistula, arterio-venous malformation, vessel wall perforation, etc.) The method of the present invention generally comprises introducing an expansile polymeric material, such as a swellable polymer (e.g., a hydrogel) or a flexible or elastomeric polymer foam (e.g. silicone, polyurethane, etc.) into the perigraft space (the space between the endovascular graft and the surrounding blood vessel wall) such that the polymeric material expands *in situ* to substantially fill the perigraft space or a portion thereof. Thereafter, the expanded mass of polymeric material in the perigraft space substantially prevents additional blood from leaking or flowing into such perigraft space. One example of a blood-absorbing, porous, expansile polymeric material useable in this invention is a super-expansile hydrogel as described in United States Patent No. 5,750,585 (Park et al.) and PCT International Publication WO98/00000(Park), the entireties of which are expressly incorporated

WO 03/007785

PCT/US02/22242

herein by reference. Also, the expansile polymeric material may be in any suitable form (flowable liquid, solid, suspension, etc.) prior to and during its introduction into the perigraft space.

In accordance with the invention, the expansile polymeric material may be introduced into the perigraft space by any suitable means. In many applications, the expansile polymeric material will be introduced into the perigraft space through a cannula or tube. When the treatment is being administered after the endovascular graft has already been positioned and at least partially expanded, the cannula or tube may be advanced transluminally through the patient's vasculature to the location of the endovascular graft and, thereafter, into the perigraft space by a) advancement of the cannula through an opening in or by penetration through the wall of the graft or b) advancement of the cannula between the previously positioned endovascular graft and the adjacent blood vessel wall. Alternatively, a non-transluminal method may be employed wherein a needle or penetrator is used to penetrate percutaneously through the patient's skin, through tissues underlying the skin and into the perigraft space and then the expansile polymeric material is introduced into the perigraft space through that needle or penetrator or through a separate cannula that has been advanced over or through that needle or penetrator.

Still further in accordance with the invention, solid particles (e.g., pellets, beads, dust, powder, pieces, etc.) of the expansile polymeric material may be introduced into the perigraft space through a cannula (e.g., needle, catheter, hypo-tube, etc.) and such solid particles may be suspended in a carrier fluid to facilitate their introduction through the cannula. After being introduced into the perigraft space, the expansile polymer particles will expand from their non-expanded state to their expanded state. In some applications, one or more solid particles of expansile polymeric material may be attached to a carrier member, such as a flexible or coiling filament or elongate member made of wire or other suitable material. For example, a plurality of solid pieces (e.g., pellets or small cylindrical pieces) of the expansile polymeric material may be mounted on or attached to an elongate coiling member at spaced-apart locations as described in United States Patent No. 6,238,403 (Greene, Jr. et al.), the entirety of which is expressly incorporated herein by reference. Or, a continuous covering or continuous mass of the expansile polymeric material may be disposed on all or a portion of the

WO 03/007785

PCT/US02/22242

elongate coiling member as described in United States Patent Application Serial No. 09/867,340, the entirety of which is expressly incorporated herein by reference. In embodiments where the expansile material is disposed on or associated with a carrier member, a disconnectable linkage may initially connect the carrier member to a delivery apparatus and, after the carrier member and accompanying expansile material have been introduced as desired into the perigraft space, the disconnectable connection may be severed or disconnected, thereby allowing the delivery apparatus to be withdrawn while leaving the carrier member and accompanying expansile material in place.

Still further in accordance with the invention, some embodiments of the expansile material will preferably expand to at least 5 times their original volumes (i.e., a ratio of pre-expansion volume to post-expansion volume of at least 1:5) and more preferably at least 10 times their original volumes (i.e., a ratio of pre-expansion volume to post-expansion volume of at least 1:5) when injected into the perigraft space.

Still further in accordance with the present invention, some embodiments of the expansile material, when in their fully expanded and/or cured states within the perigraft space, may be porous to allow blood or body fluid to permeate thereinto and/or to promote cellular ingrowth and/or post-implantation biological processes to occur, such as the gradual filling in of the perigraft space with natural granulation tissue. In these embodiments, the preferred size of pores formed in the expansile material, when it is fully expanded and cured, are about 50 to about 300 microns. Also, in these embodiments, the preferred porosity (i.e., the total volume of open pores relative to the total volume of the polymer is at least about 10% and preferably between about 20% and about 90%.

Still further in accordance with the invention, the expansile material may be biodegradable or non biodegradable.

Even further aspects of this invention will be come apparent to those of skill in the art upon reading of the detailed description of exemplary embodiments set forth herebelow.

Brief Description of the Drawings

Figures 1a-1e are diagrams that show, in step-by-step fashion, an example of one method of the present invention for treating an endoleak that has occurred

WO 03/007785

PCT/US02/22242

following implantation of a bifurcated aorto-iliac endovascular graft in a human patient to treat an infra-renal aortic aneurysm that partially involves the patient's iliac arteries.

5 Figures 2a-2d are diagrams that show, in step-by-step fashion, an example of another method of the present invention for preventing the occurrence of an endoleak in a patient in whom an aortic endovascular graft has been implanted to treat an infra-renal aortic aneurysm.

Figure 3 is a diagram of an example of yet another method of the present invention for treating an endoleak that has occurred following implantation of a aortic endovascular graft in a human patient to treat an aneurysm.

10 Figure 4a is a side elevational view of the hand piece of a delivery catheter that is useable to introduce solid particles of expansile polymeric material or an embolization device that incorporates the expansible polymeric material, into a perigraft space in accordance with the present invention.

Figure 4b is a side elevational view of the distal tip of the delivery catheter shown in Figure 3 with its penetrating/injecting cannula withdrawn into the catheter lumen.

15 Figure 4c is a side elevational view of the distal tip of the delivery catheter shown in Figure 4 with its penetrating/injecting cannula advanced distally out of the catheter lumen.

20 Figure 4d is a showing of a plurality of expansile polymeric material particles loaded into the delivery catheter of Figure 3 for delivery into an aneurysm or perigraft space in accordance with the present invention.

Figure 5 is a showing of an embolization device useable to fill an aneurysm in accordance with the present invention, such apparatus comprising a plurality of solid cylinders formed of expansile polymeric material mounted on a flexible carrier filament.

25 Figure 5a is a sectional view through line 5a-5a of Figure 5.

Figure 5b is a sectional view through line 5b-5b of Figure 5a.

30 Figure 6A is a showing of another embolization device useable to fill an aneurysm in accordance with the present invention, such apparatus comprising a flexible carrier filament that is fully or partially covered with an expansile polymeric material.

Figure 6B is a cross section through line 6B-6B of Figure 6A.

WO 03/007785

PCT/US02/22242

Figure 6C is partial longitudinal sectional view of the device of Figure 6A.

Figure 6D is a cross section through line 6B-6B of Figure 6A after the expansile polymeric material has reached its expanded state.

5 Figure 6E is partial longitudinal sectional view of the device of Figure 6A, after the expansile polymeric material has reached its expanded state.

Figure 7 is a diagram showing the manner in which a stabilized perigraft injector system of the present invention may be used to introduce an expansile polymeric material into the perigraft space following implantation of a bifurcated aorto-iliac endovascular graft in a human patient.

10 Figure 7A is an enlarged view of segment 7A of Figure 7.

Detailed Description of the Invention

The following detailed description and examples are provided for the limited purpose of illustrating exemplary embodiments of the invention and not for the purpose of exhaustively describing all possible embodiments of the invention.

Methods for Treating or Preventing Endoleaks

15 Figures 1A through 1E show one example of a method for treating an endoleak that has occurred in a bifurcated aorto-iliac endovascular graft 10 that has been implanted in a human patient to treat an abdominal aortic aneurysm AN that involved the infrarenal aorta A and portions of the iliac arteries I. In this example, the endoleak has resulted from less than adequate coaptation or sealing between the graft anchoring device 14 at the end of one of the bifurcated legs of the endovascular graft 10 and the wall of the patient's left iliac artery I. Initially, as shown in Figure 1B, a guidewire 18 is inserted into the patient's right femoral artery and the guidewire 18 is advanced, using well known technique, through the right iliac leg of the graft 10 and into the main aortic portion of the graft 10. A catheter 20 is advanced over the guidewire to a position where the distal outlet opening 23 of the catheter 20 is directed at the wall of the graft 10 as shown in Figure 1C. A hollow penetrator cannula 22 having a sharpened distal tip is then advanced out of the distal end opening 23 of the catheter 20 and through the wall of the graft into the perigraft space PGS, as also shown in Figure 1C.

20
25
30 Thereafter, as shown in Figure 1D, the expansile polymeric material 30 is introduced, while in its non-expanded state, through the lumen of the penetrator cannula 22 and into the perigraft space PGS. After being introduced into the perigraft space

WO 03/007785

PCT/US02/22242

PGS, the expansile polymeric material 30 expands to its expanded state so as to substantially fill the aneurysmic sac in the manner shown in Figure 1E.

Another example of a method according to the present invention is shown in Figures 2A-2D. In this example, the aneurysm AN involves only the infrarenal abdominal aorta A and does not extend into the iliac arteries I. As shown in Figure 2A, a catheter 20 is percutaneously inserted into a femoral artery and advanced to a position where the distal end of the catheter 20 is located within the aorta slightly inferior to the aneurysm. A blunt tipped cannula 22A is then advanced out of the end of the catheter 20, into the aneurysmic portion of the aorta. As shown in Figure 2B, a straight endovascular graft 10a is then introduced, radially expanded and implanted, in accordance with technique well known in the art. When so implanted, the graft 10a bridges or extends through the aneurysm A and the graft anchoring devices 14a are in substantial coaptation with the healthy aortic wall above and below the aneurysm. The blunt tipped cannula 22a is captured between the inferior end of the graft 10a and the aorta wall, as shown. Preferably, the blunt tipped cannula 22a will be formed of metal hypotubing or plastic tubing that is sufficiently strong and crush resistant to avoid substantial collapsing or closing of its lumen when it is compressed between the adjacent graft anchoring device 14a and the aorta wall, as shown in Figure 2B. Thereafter, as shown in Figure 2C, the expansile polymeric material 30 is then injected through the catheter 20, through the lumen of the cannula 22A, and into the perigraft space PGS. After being introduced into the perigraft space PGS, the expansile polymeric material 30 expands to its expanded state so as to substantially fill the aneurysm sac. The catheter 20 and cannula 22 are then removed, leaving the graft 10a and expanded polymeric material 30 in place, in the manner shown in Figure 2D.

Figure 3 shows an example of yet another method for carrying out the present invention, wherein the expansile polymeric material is injected into the perigraft space PGS through a cannula 20B that has been non-transluminally inserted through adjacent tissues and into the aneurysm sac. In this example, an abdominal aortic aneurysm A has been treated by placement of an endovascular graft 10 within the aorta. To treat an existing endoleak or to prevent aneurysm rupture or other complication that could arise from a subsequently occurring endoleak, it is desired to introduce an expansile polymeric material 30 into the perigraft space PGS within the aneurysm A. As shown

WO 03/007785

PCT/US02/22242

in Figure 3, the cannula 20B is inserted percutaneously into the patient's body, typically on the flank or side of the patient's back, and is advanced through the skin, muscle and other intervening tissues to a position where the distal end of the cannula 20B is positioned within the perigraft space PGS, within the aneurysm A. In applications where specific guidance of the cannula is desired to avoid damage to organs or critical anatomical structures, or for other reasons, the insertion and advancement of the cannula 20B may be carried out under radiographic guidance or with the use of stereotaxis as known in the art, examples of such radiographic guidance and/or stereotaxis instruments and methods being found in United States patent Nos. described in United States Patent Nos. 4,733,661; 4,930,525 and 5,196,019, 5,053,042 and include those commercially available from various sources including the AccuPlace™ needle guide (In-Rad Corporation, Kentwood MI), the Bard CT Guide#550000 (C. R. Bard, Inc., Murray Hill, New Jersey), the Picker Venue™ (Picker Corp., Cleveland, Ohio); and the Toshiba Aspire™ CT-fluoroscopy system (Toshiba America Medical Systems, Tustin, California). Alternatively, the cannula 20B may be inserted and advanced with the aid of electro-anatomical mapping and/or guidance devices and methods, examples of which are found in United States Patent Nos. 5,647,361; 5,820,568; 5,730,128; 5,722,401; 5,578,007; 5,558,073; 5,465,717; 5,568,809; 5,694,945; 5,713,948; 5,729,129; 5,752,513; 5,833,608; 5,935,061; 5,931,818; 6,171,303; 5,931,818; 5,343,865; 5,425,370; 5,669,388; 6,015,414; 6,148,823 and 6,176,829 and are commercially available as the Carto™ or NOGA™ system available from Biosense-Webster, Inc., a Johnson & Johnson Company, Diamond Bar, California and/or other systems available from Cardiac Pathways Corporation, 995 Benicia Avenue, Sunnyvale, CA and/or Stereotaxis, Inc., 4041 Forrest Park Avenue, St. Louis, MO, or modifications thereof.

After the distal tip of the cannula 20B has been positioned within the perigraft space PGS, the expansile polymeric material 30 is injected through the cannula and into the perigraft space PGS, where it expands to substantially fill the aneurysm sac.

The Expansile Polymeric Material

The expansile polymeric material may comprise a hydrogel. Preferable hydrogels include a biocompatible, macroporous, hydrophilic hydrogel foam material as described in United States Patent No. 5,570,585 (Park et al.), the entirety of which

WO 03/007785

PCT/US02/22242

is expressly incorporated herein by reference as well as other hydrogels that undergo controlled volumetric expansion in response to changes in such environmental parameters as pH or temperature. An example of one such hydrogel that undergoes controlled volumetric expansion in response to changes in its environment is described in United States Patent Application Serial No. 09/867,340, the entirety of which is expressly incorporated herein by reference. These pH responsive hydrogels are prepared by forming a liquid mixture that contains (a) at least one monomer and/or polymer, at least a portion of which is sensitive to changes in an environmental parameter; (b) a cross-linking agent; and (c) a polymerization initiator. If desired, a porosigen (e.g., NaCl, ice crystals, or sucrose) may be added to the mixture, and then removed from the resultant solid hydrogel to provide a hydrogel with sufficient porosity to permit cellular ingrowth. The controlled rate of expansion is provided through the incorporation of ethylenically unsaturated monomers with ionizable functional groups (e.g., amines, carboxylic acids). For example, if acrylic acid is incorporated into the crosslinked network, the hydrogel is incubated in a low pH solution to protonate the carboxylic acids. After the excess low pH solution is rinsed away and the hydrogel dried, the hydrogel can be introduced through a microcatheter filled with saline at physiological pH or with blood. The hydrogel cannot expand until the carboxylic acid groups deprotonate. Conversely, if an amine containing monomer is incorporated into the crosslinked network, the hydrogel is incubated in a high pH solution to deprotonate amines. After the excess high pH solution is rinsed away and the hydrogel dried, the hydrogel can be introduced through a microcatheter filled with saline at physiological pH or with blood. The hydrogel cannot expand until the amine groups protonate.

More specifically, in a preferred formulation of the hydrogel, the monomer solution is comprised of ethylenically unsaturated monomers, an ethylenically unsaturated crosslinking agent, a porosigen, and a solvent. At least a portion, preferably about 10% to about 50%, and more preferably about 10% to about 30%, of the monomers selected must be pH sensitive. The preferred pH sensitive monomer is acrylic acid. Methacrylic acid and derivatives of both acids will also impart pH sensitivity. Since the mechanical properties of hydrogels prepared exclusively with these acids are poor, a monomer to provide additional mechanical properties should be selected. A preferred monomer for providing mechanical properties is acrylamide, which may be used in combination with one or more of the above-mentioned pH sensitive monomers to impart additional

WO 03/007785

PCT/US02/22242

compressive strength or other mechanical properties. Preferred concentrations of the monomers in the solvent range from 20% w/w to 30% w/w.

5 The crosslinking agent can be any multifunctional ethylenically unsaturated compound, preferably N, N'-methylenebisacrylamide. If biodegradation of the hydrogel material is desired, a biodegradable crosslinking agent should be selected. The concentrations of the crosslinking agent in the solvent should be less than about 1% w/w, and preferably less than about 0.1% w/w.

10 The porosity of the hydrogel material is provided by a supersaturated suspension of a porosigen in the monomer solution. A porosigen that is not soluble in the monomer solution, but is soluble in the washing solution can also be used. Sodium chloride is the preferred porosigen, but potassium chloride, ice, sucrose, and sodium bicarbonate can also be used. It is preferred to control the particle size of the porosigen to less than about 25 microns, more preferably less than about 10 microns. The small particle size aids in the suspension of the porosigen in the solvent. Preferred concentrations of the porosigen range from about 5% w/w to about 50% w/w, more preferably about 10% w/w
15 to about 20% w/w, in the monomer solution. Alternatively, the porosigen can be omitted and a non-porous hydrogel can be fabricated.

The solvent, if necessary, is selected based on the solubilities of the monomers, crosslinking agent, and porosigen. If a liquid monomer (e.g. 2-hydroxyethyl methacrylate)
20 is used, a solvent is not necessary. A preferred solvent is water, but ethyl alcohol can also be used. Preferred concentrations of the solvent range from about 20% w/w to about 80% w/w, more preferably about 50% w/w to about 80% w/w.

The crosslink density substantially affects the mechanical properties of these hydrogel materials. The crosslink density (and hence the mechanical properties) can
25 best be manipulated through changes in the monomer concentration, crosslinking agent concentration, and solvent concentration. The crosslinking of the monomer can be achieved through reduction-oxidation, radiation, and heat. Radiation crosslinking of the monomer solution can be achieved with ultraviolet light and visible light with suitable initiators or ionizing radiation (e.g. electron beam or gamma ray) without initiators. A
30 preferred type of crosslinking initiator is one that acts via reduction-oxidation. Specific examples of such red/ox initiators that may be used in this embodiment of the invention are ammonium persulfate and N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine.

WO 03/007785

PCT/US02/22242

After the polymerization is complete, the hydrogen is washed with water, alcohol or other suitable washing solution(s) to remove the porosigen(s), any unreacted, residual monomer(s) and any unincorporated oligomers. Preferably this is accomplished by initially washing the hydrogel in distilled water.

5 As discussed above, the control of the expansion rate of the hydrogel is achieved by protonation/deprotonation of the ionizable functional groups present on the hydrogel network. Once the hydrogel has been prepared and the excess monomer and porosigen have been washed away, the steps to control the rate of expansion can be performed.

10 In embodiments where pH sensitive monomers with carboxylic acid groups have been incorporated into the hydrogel network, the hydrogel is incubated in a low pH solution. The free protons in the solution protonate the carboxylic acid groups on the hydrogel network. The duration and temperature of the incubation and the pH of the solution influence the amount of control on the expansion rate. Generally, the duration and temperature of the incubation are directly proportional to the amount of expansion control, while the solution pH is inversely proportional. It has been determined that the water content of the treating solution also affects the expansion control. In this regard, the hydrogel is able to expand more in the treating solution and it is presumed that an increased number of carboxylic acid groups are available for protonation. An optimization of water content and pH is required for maximum control on the expansion rate. After the incubation is concluded, the excess treating solution is washed away and the hydrogel material is dried. The hydrogel treated with the low pH solution has been observed to dry down to a smaller dimension than the untreated hydrogel. This is a desired effect since delivery of these hydrogel materials through a microcatheter is desired.

25 In embodiments where pH sensitive monomers with amine groups were incorporated into the hydrogel network, the hydrogel is incubated in high pH solution. Deprotonation then occurs on the amine groups of the hydrogel network at high pH. The duration and temperature of the incubation, and the pH of the solution, influence the amount of control on the expansion rate. Generally, the duration, temperature, and solution pH of the incubation are directly proportional to the amount of expansion control. After the incubation is concluded, the excess treating solution is washed away and the hydrogel material is dried.

30

WO 03/007785

PCT/US02/22242

Examples of other biodegradable, expansile hydrogels that may be used in this invention include, but are not necessarily limited to those described in United States Patent Nos. 5,162,430 (Rhee et al.), 5,410,016 (Hubbell et al.), 5,990,237 (Bentley et al.), 6,177,095 (Sawhney et al.), 6,184,266 B1 (Ronan et al.), 6,201,065 B1 (Pathak et al.), 6,224,892 B1 (Searle), 5,980,550 (Eder et al.) and PCT International Patent Publication Nos. WO 00/44306 (Murayama et al.), WO 00/74577 (Wallace et al.).

The expansile polymeric material, whether a hydrogel or other type of polymer, may be mixed with a carrier fluid to facilitate delivery into the body. In cases where the expansile polymeric material is in the form of solid pellets or particles, those pellets or particles may be suspended in a liquid carrier, such as saline, polyethylene glycol or a radiographic contrast medium. Alternatively, one or more solid pieces of the expansile polymeric material may be formed, mounted on or attached to a carrier member to facilitate introduction of the polymeric material into the aneurysm sac.

Figures 5 through 6E show examples of embodiments where a solid expansile polymeric material is disposed on a coiled carrier filament to form an implantable embolizing device 100 or 200 that comprises the expansile polymer.

In the particular example shown in Figures 5-5B, the embolization device 100 comprises a plurality of embolizing bodies, each configured as a substantially cylindrical pellet 120, located at spaced intervals along a filamentous carrier 140. The number of pellets 120 will vary, depending on the length of the carrier 140, which, in turn, will depend on the size of the aneurysm sac to be embolized. The carrier member 140 comprises a plurality of highly flexible coil spacers 160, each of which is disposed between and separates a pair of pellets 12. The carrier 140 has a distal portion on which is carried a relatively long distal coil segment 18 that is retained in place by a distal retention member 201. The carrier 140 has a proximal portion on which is carried a relatively long proximal microcoil segment 203. The proximal end of the device 100 is terminated by a hydrogel linkage element 203, to be described below. The spacers 160, the distal coil segment 180, and the proximal coil segment 205 are all highly flexible, and they are preferably made of platinum or platinum/tungsten wire, which has the advantages of being biocompatible and radiopaque. The pellets 120 are non-releasably carried on the carrier 140. They may be fixed in place on the filamentous carrier 140, either mechanically or by a suitable biocompatible, water-insoluble adhesive, or they may be simply strung loosely on the carrier 140 between successive spacers 160.

WO 03/007785

PCT/US02/22242

Another suitable material for the pellets 120 is a porous hydrated polyvinyl alcohol (PVA) foam gel prepared from a polyvinyl alcohol solution in a mixed solvent consisting of water and a water-miscible organic solvent, as described, for example, in United States Patent No. 4,663,358 (Hyon et al.), the disclosure of which is incorporated herein by reference. Other suitable PVA structures are described in United States Patent Nos. 5,823,198 (Jones et al.) and 5,258,042 (Mehta), the entireties of which are also expressly incorporated herein by reference. Another suitable material is a collagen foam, of the type described in United States Patent No. 5,456,693 (Conston et al.), the entirety of which is also expressly incorporated herein by reference. Still another suitable material is PHEMA, as discussed in the references cited above. See, e.g., Horák et al., and Rao et al., *supra*.

The preferred foam material, as described in the above-referenced patent to Park et al., has a void ratio of at least about 90%, and its hydrophilic properties are such that it has a water content of at least about 90% when fully hydrated. In the preferred embodiment, each of the embolizing micropellets 12 has an initial diameter of not more than about 0.5 mm prior to expansion *in situ*, with an expanded diameter of at least about 3 mm. To achieve such a small size, the micropellets 120 may be compressed to the desired size from a significantly larger initial configuration. The compression is performed by squeezing or crimping the micropellets 120 in a suitable implement or fixture, and then "setting" them in the compressed configuration by heating and/or drying. Each of the micropellets 120 is swellable or expansible to many times (at least about 25 times, preferably about 70 times, and up to about 100 times) its initial (compressed) volume, primarily by the hydrophilic absorption of water molecules from an aqueous solution (e.g., resident blood plasma and/or injected saline solution), and secondarily by the filling of its pores with blood. Also, the micropellets 120 may be coated with a water-soluble coating (not shown), such as a starch, to provide a time-delayed expansion. Another alternative is to coat the micropellets 120 with a temperature-sensitive coating that disintegrates in response to normal human body temperature. See, e.g., United States Patent Nos. 5,120,349 (Stewart et al.) and 5,129,180 (Stewart), the entireties of which are incorporated herein by reference.

The foam material of the embolizing pellet 120 may advantageously be modified, or provided with additives, to make the device 100 visible by conventional imaging techniques. For example, the foam can be impregnated with a water-insoluble

WO 03/007785

PCT/US02/22242

radiopaque material such as barium sulfate, as described by Thanoo et al., "Radiopaque Hydrogel Microspheres", *J. Microencapsulation*, Vol. 6, No. 2, pp. 233-244 (1989). Alternatively, the hydrogel monomers can be copolymerized with radiopaque materials, as described in Horák et al., "New Radiopaque PolyHEMA-Based Hydrogel Particles", *J. Biomedical Materials Research*, Vol. 34, pp. 183-188 (1997).

5 It will be appreciated that in any embodiment of the invention, the expansile polymeric material may further include, contain, comprise or incorporate a medicament (e.g., drug, biological, gene, gene therapy preparation, diagnostic agent, imageable contrast material, growth factor, other biological factor, peptide or other bioactive
10 compound, therapeutic or diagnostic substance) to cause a desired medicament effect (a therapeutic, diagnostic, pharmacological or other physiological effect) in the patient.

The filamentous carrier 140 is preferably a length of nickel/titanium wire, such as that marketed under the trade name "Nitinol". Wire of this alloy is highly flexible, and it
15 has an excellent "elastic memory", whereby it can be formed into a desired shape to which it will return when it is deformed. In a preferred embodiment of the invention, the wire that forms the carrier 140 has a diameter of approximately 0.04 mm, and it is heat-treated to form a multi-looped structure that may assume a variety of three-dimensional shapes, such as a helix, a sphere, or an ovoid (as disclosed, for example, in U.S. Patent
20 No. 5,766,219 (Horton), the disclosure of which is incorporated herein by reference). Preferably, the intermediate portion of the carrier 14 (i.e., the portion that includes the micropellets 12) and the proximal portion (that carries the proximal microcoil segment 22) are formed into loops having a diameter of approximately 6 mm, while the distal portion (that carries the distal microcoil segment 18) may have a somewhat greater
25 diameter (e.g., approximately 8-10 mm). The carrier 14 may be formed of a single wire, or it may be formed of a cable or braided structure of several ultra-thin wires.

In another embodiment, the carrier 140 may be made of a thin filament of a suitable polymer, such as a PVA, that is formed in a looped structure. The polymer may be impregnated with a radiopaque material (e.g., barium sulfate or particles of gold, tantalum, or platinum), or it may enclose a core of nickel/titanium wire. Alternatively, the
30 carrier 14 may be constructed as a "cable" of thin polymer fibers that includes fibers of an expansile polymer, such as polyvinyl alcohol (PVA), at spaced intervals to form the micropellets 120.

WO 03/007785

PCT/US02/22242

Still another alternative construction for the carrier 140 is a continuous length of microcoil. In such an embodiment, the micropellets 120 would be attached at spaced intervals along the length of the carrier 140.

5 The hydrogel linkage element 203 may be made of the same material as the pellets 120. Indeed, the most proximal of the micropellets 120 may function as the linkage element 203.

Another embodiment of an embolizing device 200 that incorporates the expansile polymeric material is shown in Figures 6A-6E. In this embodiment, the embolization device 200 comprises an elongate, flexible, filamentous carrier 202 which is substantially covered by an embolizing element 204 formed of a suitable expansile polymeric material such as any of those described hereabove. The embolizing element 204 is non-releasably carried on the elongate carrier member 202. The carrier member 202 is preferably formed from a continuous, hollow coil 106, made from a suitable metal such as platinum, gold, tungsten, or tantalum, or a metallic alloy, such as stainless steel or Nitinol. Of these materials, platinum and Nitinol are preferred. The coil is formed of tightly packed convolutions, so that there is little or no spacing between adjacent convolutions of the coil. The carrier 202 may also include a filamentous core 208 extending axially through the coil 206. The core 208 is a thin metal wire, preferably made of a shape memory metal such as Nitinol. The device 200 includes a distal portion comprising an outer coil 210 coaxially surrounding the coil 206, and terminating in a rounded distal tip 212. A hydrogel linkage element (not shown), of the type described in relation to the embodiment shown in Figures 5-5D and described above may advantageously be provided at the proximal end of the carrier member 202.

25 The carrier 202 may, alternatively, be made of any of the materials described above with respect to the carrier of the first preferred embodiment. While it is preferably in the configuration of a coil, it may also be formed as a single strand of metal wire or polymeric filament, or as a multi-strand braid or cable of metal wire or polymeric filament. The carrier should have a column strength sufficient to allow it to be pushed through a microcatheter, as mentioned above.

30 Further description and some possible variations/modifications of this embodiment of the embolization device 200 are shown and described in co-pending United States Patent Application Serial No. 09/867,340, the entirety of which is expressly incorporated herein by reference.

WO 03/007785

PCT/US02/22242

A Device For Delivering The Expansile Polymeric Material Into the Perigraft Space Within the Aneurysm Sac:

5 The expansile polymeric material, when in the form of a flowable liquid or suspension of particles or pellets, may be introduced into the perigraft space through any suitable cannula 22, 22A, 22B, including needles, hypotube, catheter or other tubular conduits. When, however, the expansile polymeric material is incorporated into an implantable embolization device such as the devices 100, 200 described above, it is desirable to use a more specialized delivery cannula for delivering the embolization device into the perigraft space.

10 One example of a delivery device 40 useable for delivering an elongate embolization coil or device (such as the embolization devices 100, 200 described above) is shown in Figures 4A-4d. This delivery device 40 comprises a catheter 20 that has a delivery cannula 22 coaxially disposed within and slidably advanceable from the lumen of the catheter 20.

15 A pusher rod 48 is inserted into the proximal portion of the delivery cannula 22. A handpiece is formed on the proximal end of the cannula. When the handpiece is advanced in the distal direction, the distal end of the delivery cannula 22 advances out of the distal end of the catheter 20 as shown in Figure 4C. When the handpiece 42 is retracted in the proximal direction, the distal tip of the delivery cannula 22 is retracted into the lumen of the catheter 20 as shown in Figure 4B.

20 A knob 49 is formed on the proximal end pusher member 48 and is advanceable and retractable within a track 43 formed on the handpiece 42. Advancement of the knob 49 in the distal direction will advance the pusher member 48 in the distal direction and retraction of the knob 49 in the proximal direction will cause the pusher member to retract in the proximal direction. Notches 45a, 45b and 45c are formed in the track to facilitate stopping and locking of the knob 49 in various partially advanced and fully advanced positions.

25 A series of pieces or pellets 30a of the expansile polymeric material may be positioned in the lumen of the delivery cannula 22, distal to the pusher member, as shown in Figure 4d. As the pusher member 48 is advanced, the pellets 30a will be expelled from the distal end of the delivery cannula 22, into the perigraft space. Similarly, an embolization device 100, 200 that incorporates the expansile polymeric material may be placed in a substantially linear configuration and inserted into the lumen

WO 03/007785

PCT/US02/22242

of the delivery cannula 22 distal to the pusher member 48 and advancement of the pusher member in the distal direction will expel the embolization device out of the distal end of the delivery cannula 22 and into the perigraft space. If biased to a coiled configuration, the embolization device 100, 200 may then assume its coiled configuration after it has been introduced into the perigraft space.

In some embodiments, the pellets 30a or embolization device 100, 200 may be attached to the pusher member 48 by a disconnectable (e.g., severable, separable, releasable or breakable) linkage so as not to become separated from the pusher member 48 until the linkage is severed. The severable linkage may comprise a tube having a plug member inserted in the distal end of the tube and attached to the embolization device such that, after the embolization device has been implanted in the perigraft space as desired, a fluid may be injected through the tube to propel the plug member out of the tube, thereby separating the embolization device from the tube. Examples of this type of disconnectable linkage are found in copending United States Patent Application 09/692248 (Ferrera et al), the entirety of which is incorporated herein by reference. Alternatively, any other suitable type of disconnectable linkages may be used, including linkages that disconnect by either mechanical means, biodegradation, dissolution, electrolysis or by way of an electro-mechanical disconnection apparatus.

As shown in Figures 7 and 7A, in some embodiments, a stabilized catheter 20c may be used. This stabilized catheter has a stabilization member 63, such as an inflatable balloon or deployable lateral member, located adjacent the outlet port 25 through which the cannula 22 is advanced. This stabilization member 23 is deployed (e.g., the balloon is inflated) prior to and during the advancement of the cannula 22 through the wall of the endovascular graft 10, thereby preventing the catheter 20A from recoiling in a recoil direction RD that is generally opposite to the advancement direction AD in which the cannula 22 is advanced through the wall of the graft 10. This facilitates the desired penetration of the cannula through the wall of the graft 10 and into the perigraft space.

It will be appreciated that in any embodiment of the invention, the hydrogel may further include or incorporate a medicament (e.g., drug, biological, gene, gene therapy preparation, diagnostic agent, imageable contrast material, growth factor, other biological factor, peptide or other bioactive compound, therapeutic or diagnostic substance) to cause a desired medicament effect (a therapeutic, diagnostic,

WO 03/007785

PCT/US02/22242

pharmacological or other physiological effect) in the patient. Examples of some of the types of medicaments that may be incorporated into the hydrogels of this invention are described in United States Patent Nos. 5,891,192 (Murayama, et al.), 5,958,428 (Bhatnagar) and 6,187,024 (Boock et al.) and in PCT International Publication WO 01/03607 (Slaikeu et al.), the entireties of each such document being expressly incorporated herein by reference. Specifically, by way of example, the pellets 120 may optionally include bioactive or therapeutic agents to promote thrombosis, cellular ingrowth, and/or deposition of granulation tissue, healing, etc. See, e.g. Vacanti et al., "Tissue Engineering: The Design and Fabrication of Living Replacement Devices for Surgical Reconstruction and Transplantation," *The Lancet* (Vol. 354, Supplement 1), pp. 32-34 (July, 1999); Langer, "Tissue Engineering: A New Field and Its Challenges," *Pharmaceutical Research*, Vol. 14., No. 7, pp. 840-841 (July, 1997); Persidis, "Tissue Engineering," *Nature Biotechnology*, Vol. 17, pp. 508-510 (May, 1999).

The invention has been described herein with reference to certain examples and embodiments only. No effort has been made to exhaustively describe all possible examples and embodiments of the invention. Indeed, those of skill in the art will appreciate that various additions, deletions, modifications and other changes may be made to the above-described examples and embodiments, without departing from the intended spirit and scope of the invention as recited in the following claims. It is intended that all such additions, deletions, modifications and other changes be included within the scope of the following claims.

WO 03/007785

PCT/US02/22242

Claims

What is claimed is:

- 1 1. A method for preventing leakage into a perigraft space between an endovascular
2 graft that has been implanted in the lumen of a blood vessel of a human or veterinary
3 patient and an adjacent portion of the blood vessel wall, said method comprising the
4 steps of:
5 (A) providing an expansile polymeric material that i) is initially in a non-
6 expanded state wherein a quantity of the polymeric material occupies a first volume and
7 b) expands to an expanded state wherein said quantity of the polymeric material
8 occupies a second volume larger than the first volume and absorbs blood;
9 (B) inserting a cannula into a perigraft space between the endovascular graft
10 and the blood vessel wall;
11 (C) introducing the expansile polymeric material, while in its non-expanded
12 state, through the cannula and into the perigraft space;
13 (D) allowing the polymeric material to expand to its expanded state within the
14 perigraft space, thereby substantially filling the perigraft space.
- 1 2. A method according to Claim 1 wherein i) the adjacent portion of the blood vessel
2 wall is aneurysmic; ii) the endovascular graft is implanted within the blood vessel such
3 that it extends through the aneurysmic portion of the blood vessel and defines a perigraft
4 space between the graft and the aneurysmic wall of the blood vessel; and, iii) the
5 expansile polymeric material is introduced into the perigraft space where it expands to
6 substantially fill the perigraft space with expanded polymeric material.
- 1 3. A method according to Claim 2 wherein the quantity of expansile polymeric
2 material that is introduced in Step C is predetermined to substantially fill the space within
3 the aneurysm and outside of the endovascular graft after the polymeric material has
4 been allowed to expand in Step D.

WO 03/007785

PCT/US02/22242

- 1 4. A method according to Claim 1 wherein the expansile polymeric material is
2 radiopaque.
- 1 5. A method according to Claim 4 wherein the expansile polymeric material is
2 rendered radiopaque by the incorporation of radiopaque monomers.
- 1 6. A method according to Claim 1 wherein the polymeric material expands to its
2 expanded state when the pH of its environment is a physiological pH of about 7.4.
- 1 7. A method according to Claim 1 wherein the polymeric material is in the form of
2 pellets when introduced through the cannula.
- 1 8. A method according to Claim 1 wherein the polymeric material is in the form of
2 an elongate filament or tube when delivered to the implantation site.
- 1 9. A method according to Claim 1 wherein the polymeric material is in the form of
2 particles when delivered to the implantation site.
- 1 10. A method according to Claim 1 wherein the polymeric material is delivered to the
2 implantation site through a catheter.
- 1 11. A method according to Claim 10 wherein the catheter is a microcatheter.
- 1 12. A method according to Claim 11 wherein the microcatheter has a lumen of 0.005-
2 0.050 inch diameter, through which the polymeric material is delivered.
- 1 13. A method according to Claim 10 wherein the polymeric material is mixed with a
2 liquid carrier and the liquid carrier/polymeric material mixture is then injected through a
3 lumen of the catheter.
- 1 14. A method according to Claim 10 wherein the polymeric material is initially
2 attached to a detachable delivery member, the delivery member with the attached

WO 03/007785

PCT/US02/22242

3 polymeric material is advanced transluminally to the implantation site and, thereafter, the
4 polymeric material is detached from the delivery member such that the polymeric
5 material remains implanted in the implantation site after the delivery member has been
6 withdrawn and removed.

1 15. A method according to Claim 2 wherein the polymeric material expands more
2 rapidly as the pH of its environment increases.

1 16. A method according to Claim 1 wherein the polymeric material is a hydrogel.

1 17. A method according to Claim 1 wherein the polymeric material is porous.

1 18. A method according to Claim 17 wherein the porous polymeric material, when
2 substantially fully expanded, has pores of about 50-1000 microns in diameter.

1 19. A method according to Claim 17 wherein the porosity of the polymeric material,
2 when substantially fully expanded, is at least about 50%.

1 20. A method according to Claim 17 wherein the porosity of the polymeric material,
2 when substantially fully expanded, is between about 50% and about 95%.

1 21. A method according to Claim 1 wherein the graft is implanted prior to
2 performance of Step B.

1 22. A method according to Claim 21 wherein Step B further comprises:
2 causing the distal end of the cannula to enter the perigraft space by penetrating
3 through a portion of the graft.

1 23. A method according to Claim 21 wherein Step B further comprises:
2 causing the distal end of the cannula to enter the perigraft space by advancing
3 through tissue of the patient's body, through the wall of the blood vessel adjacent to the
4 graft and into the perigraft space.

WO 03/007785

PCT/US02/22242

- 1 24. A method according to Claim 23 wherein Step B further comprises:
2 passing a needle through tissues of the patient's body and through the wall of the
3 blood vessel adjacent to the perigraft space; and,
4 advancing the cannula through the needle such that the distal end of the cannula
5 enters the perigraft space.
- 1 25. A method according to Claim 1 wherein the cannula is a flexible catheter.
- 1 26. A method according to Claim 1 wherein the cannula is a metal tube.
- 1 27. A method according to Claim 1 wherein the cannula is a plastic tube.
- 1 28. A method according to Claim 1 wherein the method is performed after an
2 endoleak has been detected as a means of treating the endoleak.
- 1 29. A method according to Claim 1 wherein the method is performed before an
2 endoleak has been detected as a means for preventing an endoleak from occurring.
- 1 30. A method according to Claim 1 wherein Step B comprises:
2 advancing a catheter to a first position within the patient's vasculature; and,
3 advancing the cannula through the catheter to a second position wherein the
4 distal end of the cannula is within the perigraft space.
- 1 31. A method for preventing leakage into a perigraft space between an endovascular
2 graft and an adjacent blood vessel wall in a human or veterinary patient, said method
3 comprising the steps of:
4 (A) positioning a cannula that has a distal portion within the blood vessel such
5 that the distal portion of the cannula is within the location where the endovascular graft
6 is to be implanted;

WO 03/007785

PCT/US02/22242

7 (B) Implanting the endovascular graft at said location such that the distal
8 portion of the cannula is captured in a perigraft space between the endovascular graft
9 and the wall of the blood vessel;

10 (C) providing an expansile polymeric material that a) is initially in a non-
11 expanded state wherein a quantity of the polymeric material it occupies a first volume
12 and b) expands to an expanded state wherein said quantity of the polymeric material
13 occupies a second volume larger than the first volume;

14 (D) introducing the expansile polymeric material, while in its non-expanded
15 state, through the cannula and into the perigraft space;

16 (E) allowing the polymeric material to expand to its expanded stated within the
17 perigraft space, thereby substantially filling the perigraft space; and,

18 (F) removing the cannula.

1 32. A method according to Claim 31 wherein i) the adjacent portion of the blood
2 vessel wall is aneurysmic; ii) the endovascular graft is implanted within the blood vessel
3 such that it extends through the aneurysmic portion of the blood vessel wall and defines
4 a perigraft space between the graft and the aneurysmic wall of the blood vessel; and,
5 iii) the expansile polymeric material is introduced into the perigraft space where it
6 expands to substantially fill the perigraft space with expanded polymeric material.

1 33. A method according to Claim 2 wherein the quantity of expansile polymeric
2 material that is introduced in Step D is predetermined to substantially fill the space
3 between within the aneurysm and outside of the endovascular graft after the polymeric
4 material has been allowed to expand in Step E.

1 34. A method according to Claim 31 wherein the expansile polymeric material is
2 radiopaque.

1 35. A method according to Claim 34 wherein the expansile polymeric material is
2 rendered radiopaque by the incorporation of radiopaque monomers.

WO 03/007785

PCT/US02/22242

- 1 36. A method according to Claim 31 wherein the polymeric material expands to its
2 expanded state when the pH of its environment is a physiological pH of about 7.4.
- 1 37. A method according to Claim 31 wherein the polymeric material is in the form of
2 pellets when introduced through the cannula.
- 1 38. A method according to Claim 31 wherein the polymeric material is in the form of
2 an
3 elongate filament or tube when delivered to the implantation site.
- 1 39. A method according to Claim 31 wherein the polymeric material is in the form of
2 particles when delivered to the implantation site.
- 1 40. A method according to Claim 31 wherein the cannula through which the polymeric
2 material is delivered comprises a catheter.
- 1 41. A method according to Claim 40 wherein the catheter is a microcatheter.
- 1 42. A method according to Claim 41 wherein the microcatheter has a lumen of 0.005-
2 0.050 inch diameter, through which the polymeric material is delivered.
- 1 43. A method according to Claim 40 wherein the polymeric material is mixed with a
2 liquid carrier and the liquid carrier/polymeric material mixture is then injected through a
3 lumen of the catheter.
- 1 44. A method according to Claim 40 wherein the polymeric material is initially
2 attached to a detachable delivery member, the delivery member with the attached
3 polymeric material is advanced transluminally to the implantation site and, thereafter, the
4 polymeric material is detached from the delivery member such that the polymeric
5 material remains implanted in the implantation site after the delivery member has been
6 withdrawn and removed.

WO 03/007785

PCT/US02/22242

- 1 45. A method according to Claim 42 wherein the polymeric material expands more
2 rapidly as the pH of its environment increases.
- 1 46. A method according to Claim 41 wherein the polymeric material is a hydrogel.
- 1 47. A method according to Claim 41 wherein the polymeric material is porous when
2 in its expanded state.
- 1 48. A method according to Claim 47 wherein the porous polymeric material, when
2 substantially fully expanded, has pores of about 50 to about 300 microns in diameter.
- 1 49. A method according to Claim 47 wherein the porosity of the polymeric material,
2 when substantially fully expanded, is at least about 10%.
- 1 50. A method according to Claim 47 wherein the porosity of the polymeric material,
2 when substantially fully expanded, is between about 20% and about 95%.
- 1 51. A method according to Claim 31 wherein Step A further comprises:
2 advancing a catheter to a position near the location where the endovascular graft
3 is to be implanted; and,
4 advancing the cannula through the catheter to a position where the distal portion
5 of the cannula is within the location where the endovascular graft is to be implanted.
- 1 52. A method according to Claim 51 wherein the cannula is sufficiently strong that the
2 lumen of the cannula does not become substantially collapsed when the distal portion
3 of the cannula is captured between the endovascular graft and the wall of the blood
4 vessel.
- 1 53. A system for preventing or treating endoleaks in a human or veterinary patients
2 in whom an endovascular graft having a wall has been implanted, said system
3 comprising:

WO 03/007785

PCT/US02/22242

1 an elongate catheter having an outlet port and a lumen that extends longitudinally
2 through the catheter and through the outlet port, said catheter being insertable into the
3 patient's vasculature and positionable within the implanted endovascular graft such that
4 the outlet port is directed at the wall of the endovascular graft;

5 a cannula that is advanceable through the lumen of the catheter, out of the outlet
6 port, through the wall of the endovascular graft and into the perigraft space;

7 a stabilization member formed on the catheter to stabilize the catheter in the area
8 of the outlet port such that, as the cannula is advanced through the wall of the
9 endovascular graft, the catheter will not recoil in a direction opposite the direction in
10 which the cannula is being advanced; and,

11 a quantity of an expansile polymeric material that i) is initially in a non-expanded
12 state wherein a quantity of the polymeric material occupies a first volume and b)
13 expands to an expanded state wherein said quantity of the polymeric material occupies
14 a second volume larger than the first volume and absorbs blood, said polymeric material
15 being injectable through the cannula after the cannula has been advanced into the
16 perigraft space and thereafter expanding to its expanded state within the perigraft space.

1 54. A system according to Claim 53 wherein the catheter is a flexible catheter having
2 a distal end that is deflectable, wherein the operator may volitionally deflect the
3 catheter's distal end to cause the so as to direct the catheter's outlet port toward the wall
4 of the endovascular graft prior to advancement of the cannula.

1 55. A system according to Claim 53 wherein the outlet port is located in the side of
2 the catheter.

1 56. A system according to Claim 53 wherein the endovascular graft has a
2 substantially continuous wall and the cannula has a distal end that is sufficiently sharp
3 to penetrate through the wall of the endovascular graft.

1 57. A system according to Claim 53 wherein the cannula is a microcatheter.

1 58. A system according to Claim 53 wherein the stabilizing member is a balloon.

WO 03/007785

PCT/US02/22242

- 1 59. A system according to Claim 53 wherein the balloon, when inflated, pushes the
2 portion of the catheter wherein the outlet port is formed against the wall of the
3 endovascular graft such that the outlet port is directed into the wall of the endovascular
4 graft.
- 1 60. A system according to Claim 53 wherein the expansile polymeric material is
2 rendered radiopaque by the incorporation of radiopaque monomers.
- 1 61. A system according to Claim 53 wherein the polymeric material expands to its
2 expanded state when the pH of its environment is a physiological pH of about 7.4.
- 1 62. A system according to Claim 53 wherein the polymeric material is in the form of
2 pellets when delivered through the cannula.
- 1 63. A system according to Claim 53 wherein the polymeric material is in the form of
2 an elongate filament or tube when delivered through the cannula.
- 1 64. A system according to Claim 53 wherein the polymeric material is in the form of
2 particles when delivered through the cannula.
- 1 65. A system according to Claim 53 wherein the expansile polymeric material is
2 radiopaque.
- 1 66. A system according to Claim 53 wherein the cannula has a lumen of 0.005-0.050
2 inch diameter, through which the polymeric material is delivered.
- 1 67. A system according to Claim 53 wherein the polymeric material is mixed with a
2 liquid carrier.
- 1 68. A system according to Claim 53 wherein the polymeric material is initially attached
2 to a detachable delivery member, the delivery member with the attached polymeric

WO 03/007785

PCT/US02/22242

3 material is advanced through the cannula and into the perigraft space and, thereafter,
4 the polymeric material is detached from the delivery member such that the polymeric
5 material remains implanted in the implantation site after the delivery member is then
6 withdrawn proximally through the cannula.

1 69. A system according to Claim 53 wherein the polymeric material expands more
2 rapidly as the pH of its environment increases.

1 70. A system according to Claim 53 wherein the polymeric material is a hydrogel.

1 71. A system according to Claim 53 wherein the polymeric material is porous when
2 in its expanded state.

1 72. A system according to Claim 53 wherein the porous polymeric material, when
2 substantially fully expanded, has pores of about 50 to about 300 microns in diameter.

1 73. A system according to Claim 53 wherein the porosity of the polymeric material,
2 when substantially fully expanded, is at least about 10%.

1 74. A system according to Claim 53 wherein the porosity of the polymeric material,
2 when substantially fully expanded, is between about 20% and about 95%.

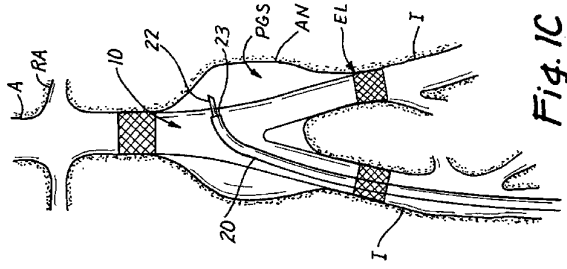


Fig. 1C

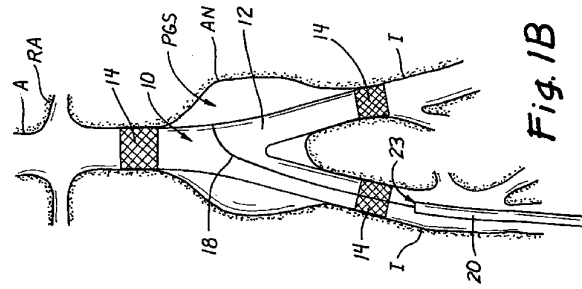


Fig. 1B

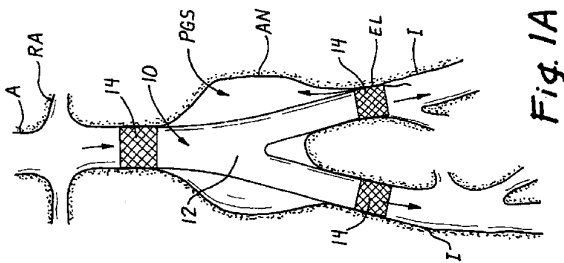


Fig. 1A

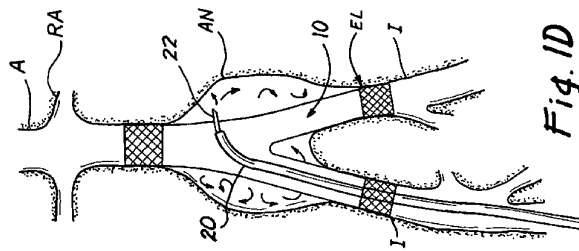
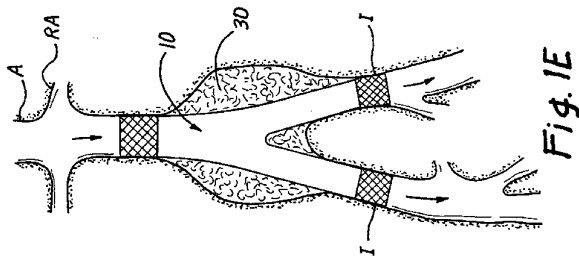
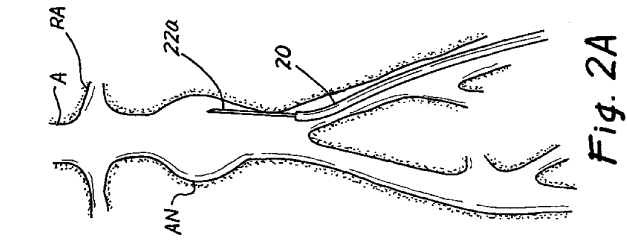


Fig. 2A

Fig. 1E

Fig. 1D

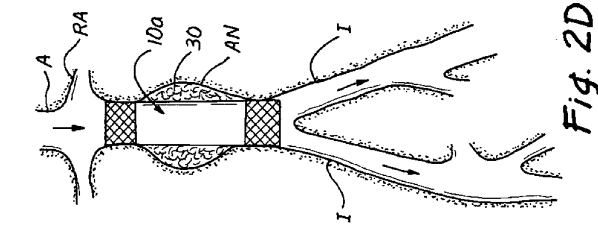


Fig. 2D

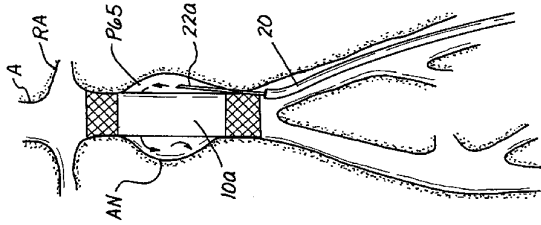


Fig. 2C

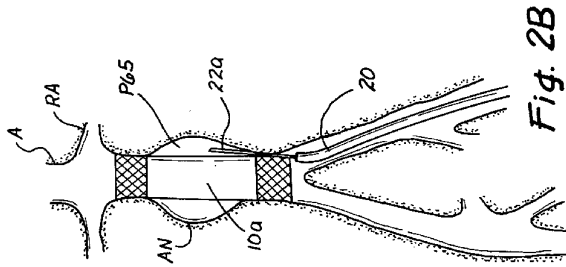


Fig. 2B

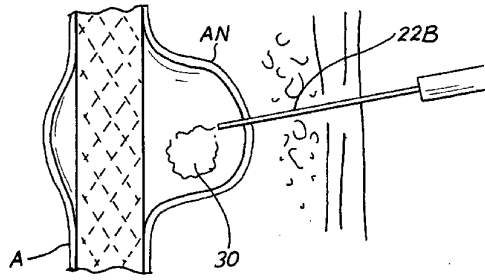
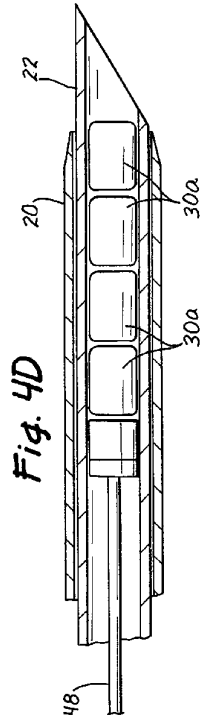
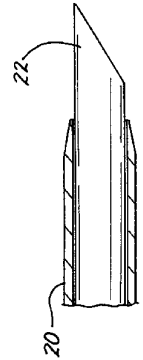
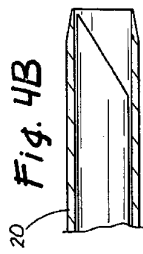
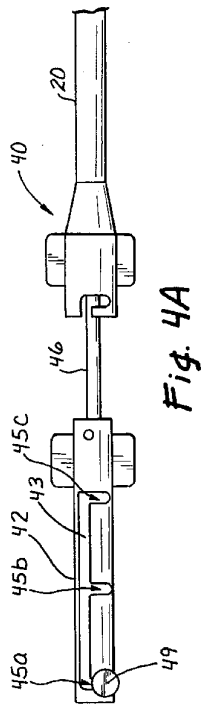
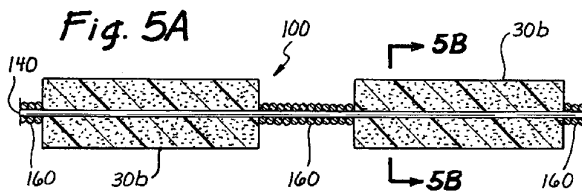
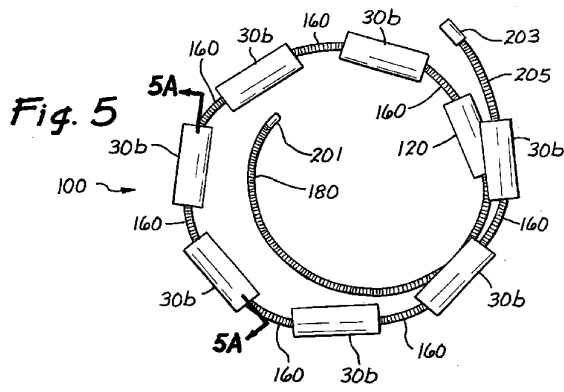


Fig. 3





WO 03/007785

7/8

PCT/US02/22242

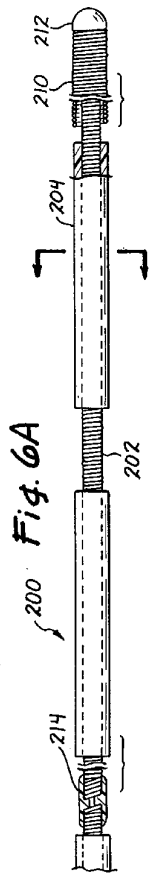


Fig. 6A

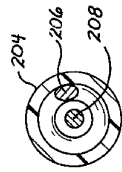


Fig. 6B

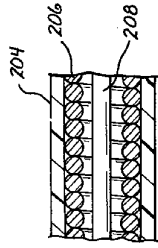


Fig. 6C

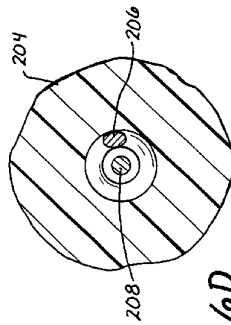


Fig. 6D

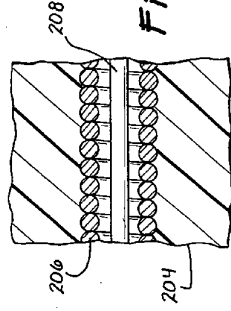
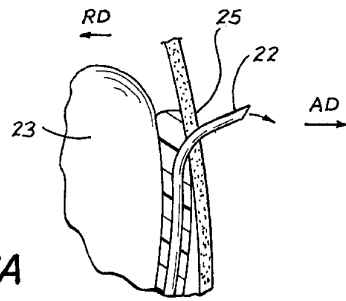
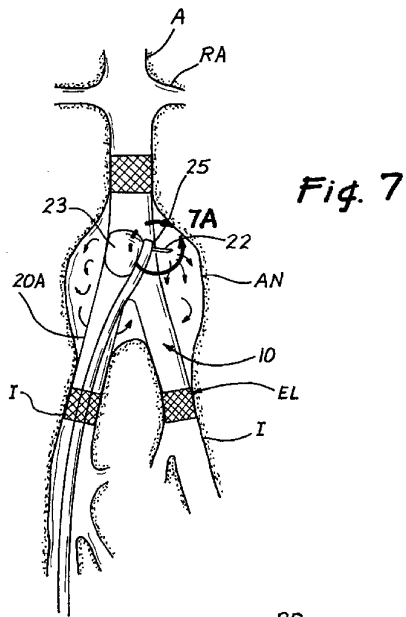


Fig. 6E



【 国際公開パンフレット (コレクトバージョン) 】

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

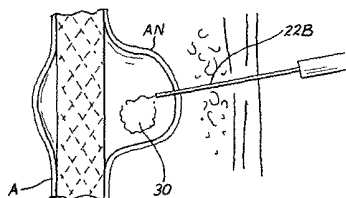
(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/007785 A3

- (51) International Patent Classification⁷: A61B 17/08
- (21) International Application Number: PCT/US2002/022242
- (22) International Filing Date: 12 July 2002 (12.07.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/906,415 16 July 2001 (16.07.2001) US
- (71) Applicant: MICROVENTION, INC. [US/AU]; 72 Argonaut, Aliso Viejo, CA 92656 (US).
- (72) Inventors: ROSENBLUTH, Robert, F.; 24161 Cherry Hills Place, Laguna Hills, CA 92677 (US); COX, Brian, J.; 3 Novilla, Laguna Niguel, CA 92677 (US); LENKER, Jay, A.; 408 Panorama, Laguna Beach, CA 92651 (US).
- (74) Agent: BUYAN, Robert, D.; Stout, Usa, Buyan & Mullins LLP, 4 Venture, Suite 300, Irvine, CA 92618 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NG, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report: 19 February 2004
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHODS, MATERIALS AND APPARATUS FOR DETERRING OR PREVENTING ENDOLEAKS FOLLOWING ENDOVASCULAR GRAFT IMPLANTATION



(57) Abstract: Methods and apparatus for treating or preventing endoleaks after an endovascular graft (e.g., a stent, tubular graft, stent-graft, coated stent, covered stent, intravascular flow modifier or other endovascular implant that affects, limits or prevents blood flow into a vascular defect such as an aneurysm, arterio-venous fistula, arterio-venous malformation, vessel wall perforation, etc.) has been implanted in the (a) vasculature of a human or veterinary patient. An expansible polymeric material (30), such as a swellable polymer (e.g., a hydrogel), a flexible or elastomeric polymer foam (e.g., silicone, polyurethane, etc.) or a carrier member (e.g., a coil, filament, wire, etc.) that carries a quantity of such expansible polymer is delivered into a perigraft space (i.e., space between the endovascular graft and the surrounding blood vessel wall) such that the polymeric material expands *in situ* to substantially fill the perigraft space or a portion thereof.

WO 2003/007785 A3

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/22242															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER																	
IPC(7) : A61B 17/08 US CL. : 606/213, 215 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED																	
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 606/213, 215																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
Y	US 6,203,779 B1 (RICCI et al) 20 March 2001 (20.03.2001), see entire patent.	1-7, 10-21, 23, 25, 28, 30, 31-37, 40-52															
Y	US 5,750,585 A (PARK et al) 12 May 1998 (12.05.1998), see entire patent.	1-7, 10-21, 23, 25, 28, 30, 31-37, 40-52															
A	WO 01/21108 A1 (DEHDASHTIAN et al) 29 March 2001 (29.03.2001), see entire document.	1-7, 10-21, 23, 25, 28, 30, 31-37, 40-52															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td style="width: 33%;">"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		"O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family		"P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																
"O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family																
"P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 22 September 2003 (22.09.2003)		Date of mailing of the international search report 05 DEC 2003															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Paul A Roberts Telephone No. (703) 308-0858															

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/22242
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)		
This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/>	Claim Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input type="checkbox"/>	Claim Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input type="checkbox"/>	Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: Please See Continuation Sheet		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input checked="" type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 1-8, 10-26, 28, 30-38, 40-52, and 63
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	<input checked="" type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/22242

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

I Claims 1-52 drawn to a method of using a bioabsorbable sealant
II Claims 53-74 drawn to the sealing apparatus

This application contains claims directed to more than one species of the generic invention. These species are deemed to lack unity of invention because they are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

In order for more than one species to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid. The species are as follows:

Species of Polymeric Material:

1. Pellets claims 7, 25, 37, and 62
2. Elongate filament 8, 26, 38, 63
3. Particles 9, 27, 39, 64

When the surgery is performed

1. The method is performed after an endoleak has been detected. Claims 28
2. The method is performed before an endoleak has been detected. Claims 29

The species listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, the species lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

A special technical feature is a feature that defines a contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art. The extensive search in the corresponding US application, 09/906,415, revealed that the technical feature, the bioabsorbable compound, is well known in the art and thus does not constitute a special technical feature. The following patents disclose the aforementioned technical feature and methods and apparatus for the compound's insertion into the body:

US 6372248 B1
US 4857602 A
US 5851229 A
US 6179862 B1
US 6165201 A
US 6162241 A

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, 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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 コックス、ブライアン ジェイ .

アメリカ合衆国 9 2 6 7 7 カリフォルニア州 ラグナ ニゲル ノビラ 3

(72) 発明者 レンカー、ジェイ エイ .

アメリカ合衆国 9 2 6 5 1 カリフォルニア州 ラグナ ビーチ パノラマ 4 0 8

Fターム(参考) 4C060 MM25

4C081 AB13 AC08 AC10 CA051 CA081 CA101 CE01 CG01 DA01 DA02

DA12 EA13

4C097 AA15 BB01 CC01 CC05 CC14 DD01 EE02 MM04

4C167 AA06 AA46 CC08 DD08 FF05 GG06 GG42 HH08

【要約の続き】

片の壁部を貫通して上記膨張性ポリマ材料を投入すべく使用可能な注入装置を含む。上記移植片周縁空間内への投入の後で、膨張された上記ポリマ材料は、斯かる移植片周縁空間内へと付加的血液が漏出もしくは流入するのを実質的に防止する様式で上記移植片周縁空間の全てもしくは企図部分を充填すべく膨張する。本発明において使用可能な血液吸収性で孔性の膨張性ポリマ材料のひとつの種類は、超膨張性ヒドロゲルである。