

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6110416号
(P6110416)

(45) 発行日 平成29年4月5日(2017.4.5)

(24) 登録日 平成29年3月17日(2017.3.17)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 B 17/12 (2006.01) A 6 1 B 17/12
A 6 1 L 31/00 (2006.01) A 6 1 L 31/00

請求項の数 5 外国語出願 (全 36 頁)

(21) 出願番号	特願2015-4966 (P2015-4966)	(73) 特許権者	507387468
(22) 出願日	平成27年1月14日 (2015.1.14)		インセプト・リミテッド・ライアビリティ
(62) 分割の表示	特願2012-509890 (P2012-509890)		・カンパニー
原出願日	平成22年5月4日 (2010.5.4)		I N C E P T L L C
(65) 公開番号	特開2015-119979 (P2015-119979A)		アメリカ合衆国94043カリフォルニア
(43) 公開日	平成27年7月2日 (2015.7.2)		州マウンテン・ビュー、クライド・アベニ
審査請求日	平成27年2月13日 (2015.2.13)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	61/175, 220		弁理士 鮫島 睦
(32) 優先日	平成21年5月4日 (2009.5.4)	(74) 代理人	100138863
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 言上 恵一
(31) 優先権主張番号	61/265, 977	(74) 代理人	100145403
(32) 優先日	平成21年12月2日 (2009.12.2)		弁理士 山尾 憲人
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 軌道および穿刺部閉鎖用の生体材料

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医原性軌道および血管穿刺部の処置装置であって、
 付与装置および多孔性プラグを備え、
 付与装置が、軌道に配置されるような寸法でありかつ遠位開口部および遠位開口部で終端する内腔を有する遠位シース部と、内腔によって受け入れられる、シース遠位開口部を通してプラグを内腔から押し出すプッシャとを備え、
 プラグが、軌道内に配置されるように寸法が決められ、かつ、遠位部にコーティング部と、近位部に非コーティング部とを備え、
 コーティング部は、乾燥したコーティングが施されており、コーティングは、軌道内に配置された後に生理液内で溶解して、共有結合反応によりプラグを軌道および/または血管に付着させるマトリックス材料を形成する少なくとも1つの前駆体を含み、
 非コーティング部は、プラグの多孔性部分を軌道内の血液に曝露させ、多孔性部分が軌道内の血液を少なくとも部分的に乾燥させる、装置。

【請求項 2】

第1の前駆体が求電子性官能基を含み、
 前記乾燥コーティングが、求核性官能基を含む第2の前駆体をさらに含み、前記第1および第2の前駆体がともにポリマーである、請求項1に記載の装置。

【請求項 3】

経皮的血管アクセス部位を封止する装置であって、血管の穿刺部を部位で閉塞するため

の閉塞装置と、前記閉塞装置に接続される細長い部材と、前記細長い部材の上に通される付与装置と、を含み、

付与装置は、半径方向に膨張可能な部材に配置されたシートを備え、

シートが、生理液に晒されるとシートを組織に付着させるように組織粘着性マトリックスを形成する1種または複数種の前駆体でコーティングされた生分解性生体材料であり、

半径方向に膨張可能な部材が、シートを半径方向に膨張させ、その後、シートから完全に分離されるように動作可能である、装置。

【請求項4】

前記シートが、前記付与装置の中心軸方向ボアと同軸の開口部をさらに備え、前記付与装置が、約5mm以下の最大径を有し、前記細長い部材が前記ボアを通過する、請求項3に記載の装置。

10

【請求項5】

前記閉塞装置がバルーンであり、前記細長い部材が中空ワイヤであり、前記バルーンが前記ワイヤ内で膨張する、請求項3に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本特許出願は、2009年5月4日に出願された米国仮特許出願第61/175,220号明細書および2009年12月2日に出願された米国仮特許出願第61/265,977号明細書に対する優先権を主張し、それらは、あらゆる目的で参照により本明細書に援用される。

20

【0002】

本技術分野は、手術方法および穿刺部の閉鎖、たとえば大腿動脈アクセス(femoral access)穿刺部の経皮的閉鎖に関する。

【背景技術】

【0003】

臨床医は、血管を穿刺し、身体の他の部位まで誘導される小管を血管内に導入することにより、多くの医療処置を行う。一般的な穿刺部位は大腿動脈である。医療処置が完了すると、患者が手術室から出ることができるよう、動脈または他の血管を適切に閉鎖しなければならず、穿刺部は癒合する必要がある。

30

【0004】

大腿動脈に医原性(iatrogenic)穿刺部が形成された後に閉鎖を容易にするために多くの装置が作製されてきた。例には、Fowlerに対する特許文献1、Kensleyに対する特許文献2または特許文献3およびPaiに対する特許文献4に記載されている装置が挙げられる。1994年に導入されたPERCLOSEシステムは、米食品医薬品局(Food and Drug Administration)によって承認される最初の縫合装置(suture-mediated device)であった。PERCLOSE PROGLIDEは、2004年に導入された最新の世代である。それは、結び目の送達および強度ならびに縫合材料の容易さの改善を提供する。そのシステムは、シース、ガイド、結び目押しアクセサリおよび縫合系トリマーから構成されている。ANGIO-SEAL装置は、3つの部品、すなわち特別に設計されたポリマーアンカー、吸収性コラーゲンスポンジおよび吸収性自己締付(self-tightening)縫合系からなる。スポンジは、アンカーおよび縫合系によって形成されるプリーシステムにより動脈壁の外側の穿刺軌道に配置される。装置は、アンカーとコラーゲンプラグとの間で動脈切開部を封止し挟装する。STARCLOSEは、2005年に米食品医薬品局によって承認されたクリップを媒介とする閉鎖装置である。STARCLOSEは、大腿動脈の表面を合わせて機械的に結合する小型の周方向可撓性クリップを導入する。クリップは、一旦装置から解放されるとその元の形状に戻ることができる弾性特性を有する、ニチノール、すなわちニッケル-チタン合金からなる。その使用では、専用の適用を含む多段

40

50

階配置プロセスが必要である。クリップは、動脈の外側に残される。M Y N X は、穿刺軌道内に押し込まれ膨潤することができる巻かれた生分解性ポリマーシートである。膨潤により装置が固定され、血流が阻止される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第5,108,421号明細書

【特許文献2】米国特許第5,192,302号明細書

【特許文献3】米国特許第5,222,974号明細書

【特許文献4】米国特許出願公開第2006/0100664号明細書

10

【特許文献5】米国特許第5,410,016号明細書

【特許文献6】米国特許第5,410,016号明細書

【特許文献7】米国特許第6,149,931号明細書

【特許文献8】米国特許第6,958,212号明細書

【特許文献9】米国特許第7,597,882号明細書

【特許文献10】米国特許第6,605,294号明細書

【特許文献11】米国特許第6,566,406号明細書

【特許文献12】米国特許第6,703,047号明細書

【特許文献13】米国特許第7,220,270号明細書

【特許文献14】米国特許出願第11/406,791号明細書

20

【特許文献15】米国特許出願第11/465,891号明細書

【特許文献16】米国特許出願公開第2006/0100664号明細書

【特許文献17】米国特許出願公開第2006/0034930号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

血管の経皮的穿刺は、皮膚を通して軌道を形成することと、血管を穿刺することを含む。患者は従来、長時間用手圧迫されたままでいることが必要であったため、血管を閉鎖する必要性は広く認識されている。したがって、この時間を短縮化する装置が作製された。しかしながら、閉鎖および癒合プロセスに対する別の態様があり、それは、穿刺をもち

30

たらず軌道の封止である。軌道の組織壁からの血液が軌道内にしみ込む可能性がある。

【0007】

血管内部または血管においてプラグを必要とする従来の手法は、軌道からの血液漏出に対処していない。しかしながら、本明細書では、穿刺部閉鎖および軌道封止の両方に対処する装置について述べる。

【0008】

さらに、大口径穿刺部を効率的に閉鎖することができる血管閉鎖システムは、アクセス部位が大きいことから利益を得るさらなる経皮的医療器具の進歩および採用を可能にする。不都合なことに、血管内でプラグを変位させる傾向がある血圧の力は、プラグの表面積に比例し、それにより、プラグの面積が増大するに従い、プラグを穿刺部から押し出す傾向がある力が2倍で増大する。したがって、小口径穿刺部を塞ぐことに対する多くの従来

40

の手法は、中口径穿刺部および大口径穿刺部に拡大しない。本明細書では、中口径穿刺部を、11F~14F(両端値を含む)の口径で形成される穿刺部として定義する。大口径穿刺部は口径が14Fを上回る。小口径穿刺部は、口径が11F未満である。しかしながら、本明細書では、中口径封止および大口径封止を提供する装置について述べる。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本明細書におけるいくつかの実施形態は、生体材料タンポナーデおよび接着剤の組合せの組合せにより穿刺部を封止する技法を含む。別の実施形態は、軌道内腔への接着剤の付与を提供する。別のシステムは、軌道の内腔に対して封止するために粘着性コーティング

50

が施されたタンポナーデ生体材料を提供し、それにより、材料は、軌道および動脈の両方を封止することができる。説明する他のシステムは、大腿部ではなく表面のアクセス部位の閉鎖に対処する。たとえば、腕のアクセス部位には、従来の血管閉鎖装置を配置するのに十分な軌道を確保することができない。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1A】コーティングされた生体材料の実施形態を示す。

【図1B】巻かれている図1Aの実施形態を示す。

【図1C】巻かれた後の図1Bの実施形態の断面図である。

【図2A】コーティングが複数の縞として配置されている部分的にコーティングされた生体材料を示す。 10

【図2B】コーティングが複数の泡状物 (b l e b) として配置されている部分的にコーティングされた生体材料を示す。

【図2C】コーティングが複数の輪として配置されている部分的にコーティングされた生体材料を示す。

【図3A】2つの面の各々がコーティングされている生体材料を示す。

【図3B】2つの面の各々が部分的にコーティングされている生体材料であり、コーティングは複数の泡状物である。

【図3C】2つの面の各々が部分的にコーティングされている生体材料であり、コーティングは複数の縞である。 20

【図4A】縦半分が部分的にコーティングされている生体材料シートを示す。

【図4B】巻かれた形態の図4Aの材料を示す。

【図5A】軌道および血管内に配置された閉塞装置に取り付けられた細長い部材を示す。

【図5B】半分に部分的かつ不連続コーティングが施されているプラグを示す。

【図5C】送達装置と図5Aの細長い部材の上に配置された図5Bのプラグとを示す。

【図5D】図5Bのプラグを送達するプロセスにおける図5Cの装置を示す。

【図5E】図5Bのプラグを送達するプロセスのさらなる段階における図5Cの装置を示す。

【図5F】軌道内に配置される図5Bのプラグの代替実施形態である。

【図6A】実質的に平面形状である生体材料プラグのための送達装置を示す。 30

【図6B】図6Aの装置の縦断面図である。

【図6C】生体材料シートが除去され半径方向に膨張する部材が格納 (未配置) 位置にある、図6Aおよび図6Bの送達装置を示す。

【図6D】配置 (半径方向膨張) 位置にある図6Cの装置を示す。

【図6E】軌道および血管内に配置された閉塞装置に取り付けられた細長い部材を示す。

【図6F】図6Eの細長い部材の上に配置された図6Aおよび図6Bの装置の断面を示す。

【図6G】生体材料を軌道内に配置するように図6Fの実施形態の半径方向膨張部材を膨張させるプロセスを示す。

【図6H】生体材料を軌道内に配置するように図6Fの実施形態を使用するプロセスを示す。 40

【図6I】生体材料を軌道内に配置するように図6Fの実施形態を使用するさらなるプロセスを示す。

【図6J】生体材料を軌道内に配置するように図6Fの実施形態を使用するさらなる任意のプロセスを示す。

【図6K】図6Jに示すプロセスの結果を示す。

【図7】手持ち式綿棒 (s w a b a p p l i c a t o r) の実施形態を示す。

【図8A】血管アクセス部位に配置されたプラグを示す。

【図8B】図8Aの部位において図7の実施形態を使用するプロセスを示す。

【図8C】図8Aの部位において図7の実施形態を使用するさらなるプロセスを示す。 50

【図 8 D】図 8 C のプロセスの結果を示す。

【図 9 A】裏当てを備えたコーティングされたプラグと患者の皮膚にプラグを押し付ける圧迫装置とを示す。

【図 9 B】患者の皮膚の適所にある図 9 A のプラグを示す。

【図 10 A】付与装置を示す。

【図 10 B】前駆体およびプラグの送達のために血管アクセス部位で使用される図 10 A の付与装置を示す。

【図 10 C】前駆体を送達するプロセスにおける図 10 B の付与装置を示す。

【図 10 D】前駆体を送達するプロセスにおける図 10 C の付与装置を示す。

【図 10 E】プラグを送達するプロセスにおける図 10 B の付与装置を示す。

【図 11】実施例 2 で使用するプラグシステムの実施形態である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の実施形態は、医源性経路 (iatropic tract) に配置されるように寸法が決められた粘着性プラグである。外科手術用アクセス処置の場合、経路は、血管穿刺部で終端する組織を通る軌道である。軌道は、組織壁によって画定される内腔である。粘着性プラグは、軌道内に入るのに十分小さくなければならない。プラグは、1種または複数種の前駆体でコーティングされた部分を有し、1つまたは複数の前駆体は、実質的に乾燥しており、生理液と反応することにより溶解してマトリックス材料を形成する。その材料は、プラグと組織との間に粘着力を形成するのに役立ち、組織は、穿刺部のまたはその近くの組織の軌道の壁であり得る。コーティングにより、血管の閉鎖および軌道自体の封止もまた促進される。これらおよび他の実施形態により、大口径穿刺部または他の穿刺部を閉鎖し、本来血液を滲み出させる傾向がある軌道を封止し、短い軌道を封止する新たなオプションがもたらされる。本明細書で述べる実施形態は、プラグまたはシートを含む、軌道内に配置される前駆体またはコーティングされたマトリックスを含む。

【0012】

コーティングおよび前駆体

図 1 A は、実質的に乾燥している時は非粘着性であるが、生理溶液 (たとえば創傷内の流体または間質液) に晒されると粘着性である、実質的に乾燥している粘着性コーティング 104 が施された生体材料シート 102 を示す。シートという用語は、厚さが表面積よりはるかに小さい略平面構造を指す。シート 102 は矩形として示されているが、他の形状であってもよい。図 1 B は、シート 102 をいかに巻くことができるかの概念図である。図 1 C は、完全に巻かれた形態の同じシートの断面図である。したがって、シートを、拘束されない時に真っ直ぐになることによって開くように付勢されるように巻くことができる。

【0013】

コーティングを、互いに反応してマトリックス材料を生成する前駆体で作製することができる。マトリックスを、前駆体に応じて共有結合架橋してもしなくてもよい。共有結合架橋された材料は、共有結合架橋されていない材料とは別個の化学構造と、機械的強度および溶解度を含む種々の特性を有する。マトリックスはヒドロゲルであり得る。ヒドロゲルは親水性であるが、水には溶解しない。

【0014】

前駆体は、化学反応により物質の一部になる成分である。互いに反応して溶液内に共有結合を形成するヒドロゲル前駆体を調製することができ、前駆体はヒドロゲルの構造を形成し、ヒドロゲル内に架橋される。ヒドロゲルの場合、溶液内での互いからの自然な分離を伴う前駆体の溶解は、ヒドロゲル構造を形成するのに役立つ。対照的に、反応して固体を形成するだけの一般的なエポキシまたはシアノアクリレート材料はヒドロゲルではない。したがって、いくつかの実施形態では、共有結合架橋されたヒドロゲルを形成する 1 種または複数種のヒドロゲル前駆体によって作製されるコーティングを使用する。コーティングにおける前駆体を、生理液に晒されると迅速に溶解し架橋するように選択することが

10

20

30

40

50

できる。前駆体を用いて、生理液に晒されるまで本質的に乾燥しているコーティングを調製することができる。生理液によって前駆体は溶液内に入るように推進され、それにより互いに反応することができる。

【 0 0 1 5 】

共有結合架橋されたヒドロゲルを形成するために、前駆体を合わせて架橋することができる。一般に、ポリマー前駆体はポリマーを形成し、それは、2つ以上の点で他のポリマーと結合され、各点は、同じかまたは異なるポリマーへの結合部である。少なくとも2種の反応基を含む前駆体は架橋剤としての役割を果たすことができ、それは各反応基が、たとえばフリーラジカル重合のように、異なる成長ポリマー鎖の形成に参与することができるためである。反応中心のない官能基の場合、特に、架橋は、前駆体に3種以上のこうした官能基を必要とする。たとえば、多くの求電子-求核反応は、求電子性官能基および求核性官能基を消費し、それにより、前駆体が架橋を形成するために第3官能基が必要となる。したがってこうした前駆体は、3種以上の官能基を有することができ、2種以上の官能基を含む前駆体によって架橋され得る。架橋された分子を、イオン結合または共有結合、物理的力または他の吸引力を介して架橋することができる。しかしながら、共有結合架橋が、通常、安定性および化学的に別個の構造を提供する。

10

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、1種または複数種の前駆体は多官能性である。前駆体は、3種以上の求電子性官能基または求核性官能基を含むことができ、それにより1つの前駆体における求核性官能基が別の前駆体の求電子性官能基と反応して共有結合を形成することができる。

20

【 0 0 1 7 】

前駆体は、生物学的に不活性な親水性部分、たとえばコアを有することができる。分岐ポリマーの場合、コアは、コアから延在するアームに結合された分子の連続部分を指し、アームは官能基を有し、官能基は分岐の末端にあることが多い。親水性前駆体または前駆体部分は、好ましくは水溶性であり、それは、水溶液において少なくとも1 g / 100 mLの溶解度を有することを意味する。親水性部分は、たとえばポリエーテル、たとえばポリエチレングリコール (P E G)、ポリエチレンオキシド (P E O)、ポリエチレンオキシド - c o - ポリプロピレンオキシド (P P O)、コ - ポリエチレンオキシドブロックまたはランダムコポリマー類等のポリアルキレンオキシド類、およびポリビニルアルコール (P V A)、ポリ (ビニルピロリジノン) (P V P)、ポリ (アミノ酸、デキストランまたはプロテイン) 等であり得る。前駆体は、ポリアルキレングリコール部を有することができ、ポリエチレングリコール系であってもよく、ポリエチレンオキシド繰返し単位を有するポリマーが少なくとも約80重量%または90重量%である。ポリエーテルおよびより詳細にはポリ (オキシアルキレン) またはポリ (エチレングリコール) またはポリエチレングリコールは概して親水性である。

30

【 0 0 1 8 】

前駆体はまた、巨大分子 (またはマクロマー) であってもよく、それは、分子重量が数千 ~ 何百万の範囲である分子である。しかしながら、いくつかの実施形態では、前駆体のうちの少なくとも1種は、約1000 Da以下の小分子である。巨大分子は、約1000 Da以下の小分子と組み合わせて反応し、好ましくは、分子重量が小分子の少なくとも5倍 ~ 50倍を超え、好ましくは約60,000 Da未満であり、当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。より好ましい範囲は、分子重量が架橋剤の約7倍 ~ 約30倍である巨大分子であり、最も好ましい範囲は約10 ~ 20倍の重量の差である。さらに、7,000 ~ 40,000の分子重量または10,000 ~ 20,000の分子重量のように、5,000 ~ 50,000の巨大分子の分子重量が有用であり、当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。

40

【 0 0 1 9 】

いくつかのマクロマー前駆体は、H u b b e l l 他に対する特許文献5に記載されてい

50

る架橋性、生分解性、水溶性マクロマーであり、その文献は、明示的に開示されていることと矛盾しない程度までその開示内容がすべて参照により本明細書に援用される。これらのマクロマーは少なくとも1つの分解性範囲により分離した、少なくとも2つの重合性基を有することにより特徴付けられる。

【0020】

合成前駆体を使用することができる。合成とは、自然には見られないかまたは通常人体には見られない分子を指す。いくつかの合成ポリマーにはアミノ酸がないか、または自然に発生するアミノ酸配列がない。いくつかの合成分子は、自然には見られないかまたは通常人体には見られないポリペプチド類、たとえばジリジン、トリリジンまたはテトラリジンである。いくつかの合成分子は、アミノ酸残基を有するが、隣接しているのは1種、2種または3種のみであり、アミノ酸またはそのクラスターは、非天然ポリマーまたは基によって分離されている。したがって、多糖類またはそれらの誘導体は合成ではない。

10

【0021】

いくつかの前駆体はデンドリマーまたは他の高度分岐材料であり得るということを留意すると、前駆体は、たとえば2~100のアームを有することができる、各アームは末端を有している。ヒドロゲル前駆体のアームは、架橋性官能基をポリマーコアに連結する化学基の直鎖を指す。いくつかの実施形態は、3~300のアームを有する前駆体であり、当業者は、たとえば4~16、8~100または少なくとも6のアーム等、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。

【0022】

したがって、ヒドロゲルを、たとえば、官能基の第1組を有するマルチアーム前駆体と官能基の第2組を有する低分子重量前駆体とから作製することができる。たとえば、6アーム前駆体または8アーム前駆体は、第1級アミンで末端化する、親水性アーム、たとえばポリエチレングリコールを有することができる、アームの分子重量は約1,000~約40,000であり、当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。こうした前駆体を、比較的小さい前駆体、たとえば、少なくとも約3種の官能基または約3種~約6種の官能基を有する、分子重量が約100~約5000、あるいは約800、1000、2000または5000以下の分子と混合することができ、当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。こうした小分子は、ポリマーまたは非

20

30

【0023】

デンドリマーではない前駆体を使用することができる。樹枝状分子は、原子が中心コアから放射状に広がる多くのアームおよびサブアームに配置されている、高度分岐の放射状対称ポリマーである。デンドリマーは、対称性および多分散性の両方の評価に基づいて構造完全性の程度によって特徴付けられ、合成するために特定の化学プロセスを必要とする。したがって、当業者は、デンドリマー前駆体を非デンドリマー前駆体から容易に識別することができる。デンドリマーは、所与の環境においてその成分ポリマーの溶解度によって決まる形状を有し、周囲の溶媒または溶質に従って実質的に変化する、たとえば温度、pHまたはイオン含有量が変化する可能性がある。デンドリマーは、高秩序であり、表面積対体積比が高く、あり得る官能基化のために多数の末端基を呈する。実施形態は、デンドリマーでない多官能性前駆体を含む。

40

【0024】

いくつかの実施形態は、本質的に5種以下の残基、たとえば少なくとも1種のアミン、チオール、カルボキシルまたはヒドロキシル側鎖を含むアミノ酸類のオリゴペプチド配列からなる前駆体を含む。残基は、自然に発生するアミノ酸かまたはその誘導されるアミノ酸である。こうしたオリゴペプチドの骨格は天然であっても合成であってもよい。いくつかの実施形態では、2種以上のアミノ酸のペプチドは、合成骨格と結合されて前駆体を作製し、こうした前駆体のいくつかの実施形態は、分子重量が約100~約10,000または約300~約500の範囲である。当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範

50

圏内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。

【 0 0 2 5 】

メタロプロテアーゼおよび/またはコラゲナーゼによって付着しやすい配列がないことを含む、導入部位に存在する酵素によって開裂可能なアミノ酸配列がない前駆体を調製することができる。さらに、すべてのアミノ酸がないか、または約50、30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、2または1種を超えるアミノ酸のアミノ酸配列のない前駆体を作製することができる。前駆体は非蛋白性であってもよく、それは、自然に発生する蛋白質ではなく、それらを自然に発生する蛋白質を開裂することによって作製することができず、かつ蛋白質に合成材料を追加することによって作製することができないことを意味する。前駆体は、非コラーゲン、非フィブリン、非フィブリノゲンかつ非アルブミン
10
であってよく、それは、これらの蛋白質のうちの一つではなく、かつこれらの蛋白質のうちの一つの化学的誘導体ではないことを意味する。非蛋白質前駆体を使用しアミノ酸配列の使用を制限することは、免疫反応を回避し、望ましくない細胞認識を回避し、天然源から誘導される蛋白質を用いることに関連する危険を回避するのに役立つことができる。前駆体は、非糖類（糖類がない）かまたは本質的に非糖類（前駆体の分子量の約5%を上回る重量比の糖類がない）であり得る。したがって、前駆体は、たとえばヒアルロン酸、ヘパリンまたはジェランを排除することができる。前駆体は、非蛋白質でありかつ非糖類であり得る。

【 0 0 2 6 】

前駆体としてペプチド類を用いることができる。概して、約10種未満の残基を含むペ
20
プチド類が好ましいが、より大きい配列（たとえば蛋白質）を用いることも可能である。当業者は、たとえば1~10、2~9、3~10、1、2、3、4、5、6または7等、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。いくつかのアミノ酸は、求核性基（たとえば第1級アミンまたはチオール）かあるいは求核性基または求電子性基（たとえばカルボキシルまたはヒドロキシル）を組み込む必要に応じて誘導することができる基を有する。合成的に生成されるポリアミノ酸ポリマーは、通常、自然には見られずかつ自然に発生する生体分子と同一であるように設計されない場合、合成であるとみなされる。

【 0 0 2 7 】

いくつかのヒドロゲルは、ポリエチレングリコール含有前駆体で作製される。ポリエチ
30
レングリコール（PEG、高分子重量で発生する場合はポリエチレンオキッドとも呼ばれる）は、繰返し単位基（ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ）_nを含むポリマーを指し、nは少なくとも3である。したがって、ポリエチレングリコールを有するポリマー前駆体は、互いに一列に結合されたこれらの繰返し単位基のうち少なくとも3種を有する。ポリマーまたはアームのポリエチレングリコール含有量は、他の基によって割りこまれる場合であっても、ポリマーまたはアームのポリエチレングリコール基のすべてを加算することによって計算される。したがって、少なくとも1000 MWポリエチレングリコールを有するアームは、合計して少なくとも1000 MWになるのに十分な $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 基を有する。これらの技術分野において慣習的な専門用語であるが、ポリエチレングリコールポリマーは、必ずしもヒドロキシ基で末端化する分子を指すとは限らない。
40

【 0 0 2 8 】

開始系

いくつかの前駆体は、開始剤を用いて反応する。開始剤基は、鎖成長（たとえばフリー
ラジカル）重合反応を開始することができる化学基である。たとえば、それは、別個の成分として存在してもよく、または前駆体におけるペンダント基として存在してもよい。フリーラジカル開始剤基には、熱開始剤、光活性化開始剤および酸化還元（レドックス）系が挙げられる。長波長UVおよび可視光光活性化開始剤には、たとえば、エチルエオシン基、2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン基、他のアセトフェノン誘導体、チオキサントン基、ベンゾフェノン基およびカンファーキノン基が挙げられる。熱反応開始剤の例には、4,4'-アゾビス（4-シアノペンタン酸）基、および過酸化ベンゾイル
50

基の類似体が挙げられる。Wako Chemicals USA, Inc., Richmond, Va. から入手可能な V-044 等、いくつかの市販の低温フリーラジカル開始剤を用いて、上述したモノマーを有するヒドロゲルを形成するように、体温でのフリーラジカル架橋反応を開始することができる。

【0029】

レドックス開始系において金属イオンを酸化剤または還元剤として用いることができる。たとえば、第一鉄イオンを、重合を開始するため、または重合系の一部として、過酸化物またはヒドロペルオキシドと組み合わせ用いることができる。この場合、鉄イオンは還元剤としての役割を果たす。別法として、金属イオンが酸化剤としての役割を果たすことができる。たとえば、セリウムイオン（セリウムの 4 + 原子価状態）は、カルボン酸およびウレタンを含むさまざまな有機基と相互作用して、電子を金属イオンに移動させ、有機基に開始ラジカルを残す。こうした系では、金属イオンが酸化剤として作用する。いずれかの役割に対するあり得る好適な金属イオンは、少なくとも 2 つの移行しやすい酸化状態を有する、遷移金属イオン、ランタニドおよびアクチニドのうちのいずれかである。特に有用な金属イオンは、唯一の電荷の差によって分離される少なくとも 2 つの状態を有する。これらのうち、最も一般的に使用されるのは、第二鉄 / 第一鉄、第二銅 / 第一銅、セリウム (IV) / セリウム (III)、第二コバルト / 第一コバルト、バナジン酸塩 V 対 IV、過マンガン酸塩およびマンガン (III) / マンガン (II) である。過酸化水素、*t*-ブチルヒドロペルオキシド、*t*-ブチルペルオキシド、過酸化ベンゾイル、クミルペルオキシドを含む、過酸化物およびヒドロペルオキシド等、過酸素物含有化合物を用いることができる。

10

20

【0030】

開始系の例は、1 つの溶液における過酸素化合物と別の溶液における遷移金属等の反応性イオンとの組合せである。この場合、重合の外部開始剤は不要であり、重合は、半分を含む 2 つの相補的な反応性官能基が適用部位において相互作用する場合、自発的に、かつ外部エネルギーの付与または外部エネルギー源の使用なしに開始する。

【0031】

官能基

前駆体は、患者の外部でまたはインサイチュで互いに反応して材料を形成する官能基を有することができる。官能基は、概して、重合のための重合性基を有するか、または求電子剤 - 求核剤反応において互いと反応するか、または他の重合反応に関与するように構成される。

30

【0032】

したがって、いくつかの実施形態では、前駆体は、たとえば重合の技術分野において用いられる光開始系またはレドックス系によって活性化される重合性基か、またはカルボジイミダゾール、スルホニルクロリド、クロロ炭酸塩、*n*-ヒドロキシスクシンイミドエステル、スクシンイミジルエステルまたはスルファスクシンイミジル (sulfasuccinimidy l) エステル、あるいは特許文献 6 または特許文献 7 におけるように、求電子性機能基を有し、上記文献は各々、本明細書に明示的に開示されていることと矛盾しない程度までその開示内容はすべて参照により本明細書に援用される。求核性官能基は、たとえば、アミン、ヒドロキシル、カルボキシルおよびチオールであり得る。求電子の別の種類は、たとえば特にポリマーを反応させるためのマイケル付加方式について記載している、(特許文献 8) におけるように、アシルである。

40

【0033】

アルコールまたはカルボン酸等のいくつかの官能基は、通常、生理的状态下 (たとえば、pH 7.2 ~ 11.0、37) ではアミン等の他の官能基と反応しない。しかしながら、こうした官能基を、*N*-ヒドロキシスクシンイミド等の活性化基を用いることによってより反応性を高めることができる。いくつかの活性化基には、カルボニルジイミダゾール、スルホニルクロリド、ハロゲン化アリアル、スルホスクシンイミジルエステル類、*N*-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、スクシンイミジルエステル、エポキシド、アル

50

デヒド、マレイミド類、イミドエステル類等が挙げられる。N - ヒドロキシスクシンイミドエステル類またはN - ヒドロキシスルホスクシンイミド (NHS) 基は、蛋白質またはアミン含有ポリマー、たとえばアミノ末端ポリエチレングリコールを架橋するために有用な基である。他の官能基は、SG (スクリンイミジルグルタレート)、SS (スクシンイミジルスクシネート)、SC (スクシンイミジルカーボネート)、SAP (スクリンイミジルアジペート)、カルボキシメチルヒドロキシ酪酸 (CM-HBAまたは「CM」) であり、用いることができ、加水分解を起こしやすいエステル結合を有する。スベリン酸結合等、より疎水性結合を用いることもでき、これらの結合は、コハク酸結合、グルタル酸結合またはアジピン酸結合より劣化し難い。

【0034】

NHSアミン反応の利点は、反応速度は好都合であるが、ゲル化速度をpHまたは濃度を通して調整することができることである。NHSアミン架橋反応により、副生成物としてN - ヒドロキシスクシンイミドが形成される。N - ヒドロキシスクシンイミドのスルホン化形態またはエトキシ化形態は、水中で比較的溶解度が高く、したがって体内から急速に消失する。NHSアミン架橋反応を、水溶液でかつ緩衝剤、たとえばリン酸緩衝剤 (pH 5.0 ~ 7.5)、トリエタノールアミン緩衝剤 (pH 7.5 ~ 9.0) またはホウ酸緩衝剤 (pH 9.0 ~ 12) または炭酸水素ナトリウム緩衝剤 (pH 9.0 ~ 10.0) 等の存在下で行うことができる。NHS系架橋剤および官能性ポリマーの水溶液は、好ましくは、NHS基を水との反応による架橋反応の直前に作製される。これらの基の反応速度を、これらの溶液をより低いpH (pH 4 ~ 7) で維持することによって遅延させることができる。

【0035】

いくつかの実施形態では、架橋反応において求核性前駆体および求電子性前駆体がともに用いられる限り、各前駆体は、求核性官能基のみまたは求電子性官能基のみを含む。したがって、たとえば、架橋剤がアミン等の求核性官能基を有する場合、官能性ポリマーは、N - ヒドロキシスクシンイミド等の求電子性官能基を有することができる。一方、架橋剤がスルホスクシイミド等の求電子性官能基を有する場合、官能性ポリマーは、アミンまたはチオール等の求核性官能基を有することができる。したがって、蛋白質、ポリ(アリルアミン)あるいはアミン末端ジポリ(エチレングリコール)または多官能性ポリ(エチレングリコール)等の官能性ポリマーを用いることができる。

【0036】

一実施形態は、各々3 ~ 16種の求核性官能基を含む反応性前駆体種と、各々2 ~ 12種の求電子性官能基を含む反応性前駆体種とを有し、当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。

【0037】

官能基は、たとえば求核剤と反応する求電子剤、特定の求核剤、たとえば第1級アミンと反応する基、体液内で物質とアミド結合を形成する基、カルボキシルとアミド結合を形成する基、活性酸官能基またはそれらの組合せであり得る。官能基は、たとえば、強求電子官能基であってもよく、それは、室温および室圧でpH 9.0の水溶液内で第1級アミンと共有結合を有効に形成する求電子性機能基、および/またはマイケル型反応によって反応する求電子性基を意味する。強求電子剤は、マイケル型反応に関与しないタイプであっても、マイケル型反応に関与するタイプであってもよい。

【0038】

マイケル型反応は、共役不飽和系における求核剤の1, 4付加反応を指す。付加機構は、純粋に極性であるか、またはラジカルのような中間状態(複数可)を介して進行することができる。共役という用語は、炭素 - 炭素、炭素 - ヘテロ原子またはヘテロ原子 - ヘテロ原子の単結合を含む多重結合の変化、あるいは合成ポリマーまたは蛋白質等の巨大分子への官能基の結合をともに指すことができる。マイケル型反応は、(特許文献8)に詳細に述べられており、それは、本明細書に明示的に開示されていることと矛盾しない程度までその開

10

20

30

40

50

示内容がすべて参照により本明細書に援用される。マイケル型反応に關与しない強求電子剤の例には、スクシンイミド、スクシンイミジルエステル、NHSエステルまたはマレイミドが挙げられる。マイケル型求電子剤の例は、アクリル酸塩、メタクリル酸塩、メチルメタクリル酸塩および他の不飽和重合性基である。

【0039】

反応速度に關して、緩衝剤、たとえば、ホウ酸塩、炭酸塩またはリン酸塩を、コーティング、生体材料または組織に付加することにより、スクシミド(succimide)エステルまたはマレイミド等の求電子性官能基の反応速度を上昇させるようにpHを調整することができる。

【0040】

選択され処理されてこれらの特性を有するコーティングにすることができる多数のヒドロゲル前駆体は入手可能である。たとえば、求電子性官能基および/または求核性官能基を含むポリエチレングリコール(PEG、(CH₂-CH₂-O)繰返し単位を有するポリマー、このマーをPEG基とも呼ぶ)を使用することができる。これらを、特に、非PEG、たとえばジリジン、トリリジンまたはテトラリジンと組み合わせて用いることも可能であり、概して、開示内容がすべて参照により本明細書に援用される、2007年4月24日に出願された特許文献9、1998年8月14日に出願された特許文献10、1999年12月3日に出版された特許文献11、2001年2月2日に出版された特許文献12、2004年1月13日に出版された特許文献13および2006年4月19日に出版された特許文献14を参照されたい。

【0041】

非PEG系化合物である前駆体が含まれる。いくつかの前駆体にはPEG基(CH₂-CH₂-O)がなく、いくつかには2種以上のPEG基がなく、いくつかにはすべてのエステルがない。他の前駆体は2種以上のPEG基を有するが、それらのうちの3種以上が互いに隣接していない。いくつかの前駆体は、PEG基の分子重量が500、400、300、200、100または50未満であり、他の前駆体は、PEG基の分子重量が40~500であり、当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。

【0042】

前駆体を、前駆体の濃度が高い、すなわち約75%の重量比を上回る、精製調製品で調製することができる。こうした調製品を、より高い純度で、たとえば90%、95%または99%の重量比を超えて調製することができる。当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。必要に応じて、2種以上の前駆体を合わせて混合して精製調製品を形成することができる。こうした調製品を用いる1つの利点は、たとえば他の前駆体を架橋する時に、希釈なしに直接使用することができる、ということである。

【0043】

いくつかの前駆体調製品を、本質的に水なしであるように調製することができる。たとえば、乾燥反応物を用いることができ、または架橋剤を沈殿プロセスまたは凍結乾燥プロセスを通して精製することができる。

【0044】

コーティングの粘着性、強度および膨潤を、コーティングにおける前駆体の量、パターンおよびタイプによって制御することができる。コーティングは、物体の上の層を示す用語である。コーティングまたは層という用語を同義で用いることができ、適切な場合は、複数の層をまとめてコーティングと呼ぶ。対照的に、他の構造体、たとえばシース、スリーブ、膜および成形品は、特定の装置から別個に製造することができ、コーティングではなくかつ層ではない。たとえば、スリーブ、シースまたは膜には、物体と関連付けられる前にその独自性を維持するように所定の最小の機械的頑強性が必要である。さらに、コーティングのプロセスにより、コーティングと装置との間に、多くの場合に望ましい接触の緊密性がもたらされ、この理由で、いくつかのプロセスは、他の製造手続きの代りにコー

10

20

30

40

50

ティングを含む。

【 0 0 4 5 】

しかしながら、コーティングは可変の特徴を有することができることが理解される。したがって、コーティングは、表面のいくつかの箇所において不連続であってもよく、依然としてコーティングとしてその特徴を維持する。コーティングを、単層で形成しても複数の層で形成してもよい。コーティングおよび層は、可変厚さ、可変組成、可変化学特性を有することができる。コーティングおよび層は、表面のすべてを被覆しても一部を被覆してもよい。層を、たとえば、他の層の上に重ねることによりコーティングを形成してもよい。

【 0 0 4 6 】

層を、単一タイプの前駆体から、または複数タイプの前駆体から作製することができる。いくつかの層は、装置と接触し後に付与される層を係留するのに役立つ基本層を提供するために有用である。たとえば、反応性官能基を含む第 1 層を装置に付与することができ、基本層に後続する層を付与することができる。

【 0 0 4 7 】

基本層、後続して付与される層または両方に、治療薬を関連付けることができる。治療薬を、装置に付与される前の前駆体に関連付けることができる。前駆体を調製した後、治療薬の溶媒を含む溶液に晒すことができる。治療薬および前駆体は相互作用することができ、治療薬は前駆体と関連する。別法として、治療薬を前駆体融液に加えることができ、または治療薬を、治療薬および前駆体が本質的に装置に同時に付与されるのと本質的に同時に前駆体に晒すことができる。前駆体および治療薬は、同じかまたは異なる溶媒であってもよく、または別法として、輸送剤である同じかまたは異なる非溶媒であってもよい。非溶剤での前駆体および治療薬の一方または両方の付与は、結果として得る層に影響を与える。治療薬を、装置に付与された後の層に関連付けることができる。一方法は、層を、治療薬を含む混合物に晒すというものである。混合物は、治療薬および層の両方に対して比較的良好な溶媒を含むことができ、それにより層が膨潤し、治療薬がそれを通して移動する。溶媒が除去される時、治療薬は層に残る。

【 0 0 4 8 】

コーティング形成

物体、たとえば裏当て、生体材料または医療装置に層を形成するプロセスは、噴霧により、またはポリマー層を形成するための組成物内に装置を浸漬することにより、装置に組成物を付与することを含むことができる。本明細書で教示する材料を、装置の全体を覆う層、装置の一部を覆う不連続層、および他の層の上の層を含む、医療装置上の層に形成することができる。互いに接触する層を、たとえば層内のポリマー間の共有結合架橋により互いに架橋することができる。

【 0 0 4 9 】

乾燥前駆体コーティングの形成を、いくつかの方法のうちの任意のもので行うことができる。成分を合わせて熔融させ、その後、部位に接着される生体材料に薄いコーティングを付与することができる。こうした前駆体の融点は、材料が室温（約 20 ）でかつ/または生理的温度（約 37 ）では固体であるように選択される。たとえば、熔融 PEG エステルおよびアミン前駆体の薄いコーティングを凍結乾燥されたハイドロゲル生体材料の片側または両側に塗布し、コーティングが固化する室温にすることができるように、前駆体を選択することができる。

【 0 0 5 0 】

コーティングを作製する別の手法は、乾燥粉末形態の 2 種以上の前駆体の混合物を用いるというものである。この乾燥粉末形態を、乾燥混合プロセスによって、または安定性が問題でないことが判明した場合は、共溶媒として溶媒系混合プロセス（メタノールまたは水等）により、続いて乾燥により生成することができる。粉末を、結合剤と混合することによりコーティングを調製することができる。

【 0 0 5 1 】

10

20

30

40

50

粘着性コーティングの一実施形態は、ポリエチレングリコール（PEG）反応性エステル（たとえばスクシンイミドエステルおよび/またはマレイミド）とPEGアミン（たとえば等モル量のエステルおよびアミン）との混合によって作製される。安定性の目的のために遊離PEGアミンではなくPEGアミンの塩形態を使用することができ、それは、塩形態の方が貯蔵および滅菌による耐性があり、自発的に予備反応する傾向が低いためである。代替実施形態は、前駆体の積層である。したがって、装置に1つの前駆体の第1層が付与され、その上に別の前駆体の第2層が付与される。または種々の比の前駆体をさまざまな層で付与することができる。したがって、第1層は求核性基を含む前駆体を含むかまたはそれによって構成されることができ、第2層は求電子性基を含むことができる。

【0052】

完全コーティングおよび部分コーティング、材料のコーティングされない部分

図2Aは、接着剤104の縞を有する生体材料シート102を示す。図2Bは、コーティングの泡状物106を有する生体材料シート102を示す。泡状物は、本明細書では、相対的にはるかに大きくかつ連続した場における堆積物を示すために用いる用語であり、複数の泡状物は、形状が丸いか不規則であるかに関らず、互いに連結されない堆積物、たとえば液滴またはドットである。泡状物の体積の例は0.1~100 μ lであり、当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。図2Cは、複数の縞110を有する生体材料ロッド108を示す。

【0053】

図3Aは、2つの面が厚さによって分離され、それら2つの面の各々に連続コーティング114が施されている生体材料シート112を示す。図3Bは、2つの面が厚さによって分離され、それら2つの面の各々に不連続かつ部分的コーティング116が施され、不連続コーティングが、およそ楕円形または円形である複数の泡状物118を含む、生体材料シート112を示す。図3Cは、2つの面が厚さで分離され、それら2つの面の各々に不連続コーティング120が施され、不連続コーティング120が縞122である複数の領域を含む。

【0054】

コーティングを、さまざまなパターン、たとえばドット、縞、破線状の縞、格子縞または波状縞で配置することができる。パターンは、たとえば10%~90%の被覆率で表面領域を横切って配置され、当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。たとえば図3Cでは、縞は、パターン表面領域の約1/3または半分を覆っている。パターンおよび表面領域のパーセント被覆率の選択を用いて、たとえば水和性かつ膨潤性生体材料の膨潤を加速または減速させる場合のように、前駆体の溶解（したがって結合）の速度、生体材料の生理液への曝露を調整することができる。

【0055】

図4Aは、部分的かつ連続コーティング124を有する生体材料112を示す。図4Bに示すように、粘着性コーティング124は生体材料112の一部に形成され、その後生体材料112は巻かれてプラグ126を形成し、第1半分または他の部分128にはコーティングがなく、第2半分または他の部分はコーティングされている130。この例では、コーティング124は、コーティング部分の円周に完全に延在している。

【0056】

非連続（不連続）コーティング（たとえばドット、縞）により、コーティングされていない材料がその環境と直接反応することができる。容易に流体を吸収する材料の場合、コーティングされていない部分により、血液または他の流体の材料への吸収が可能になる。したがって、膨潤性材料は、コーティングされていない場合、より容易にかつ迅速に膨潤することができる。第1に、流体は、コーティング自体へのアクセスが促進される。第2に、下層の生体材料を、充填しかつ/または流体に反応して膨潤する水和性材料として選択することができる。不連続コーティングにより、こうした材料へのアクセスが促進され、

10

20

30

40

50

軌道を充填しかつ/または血管穿刺部に圧迫力を付与する材料の膨潤能力が向上する。膨潤材料により、ヒドロゲルコーティングは組織に密接する。

【 0 0 5 7 】

コーティングおよび/または下層の生体材料を、迅速な流体取込みを促進する開放構造を有するように調製することができる。流体のコーティングへのアクセスを可能にする溝または空間を有する不連続コーティングにより、その中の前駆体の溶解が加速される。前駆体を、凍結乾燥して流体の取込みを促進する多孔性かつ浸透性構造を提供することもできる。たとえば、前駆体を、凍結しその後凍結乾燥される溶液として調製することができる。別法として、前駆体を、揮発性溶媒（小さいアルコールまたは揮発性有機溶媒）の使用によりかつ/または低圧による蒸発によって迅速に除去される溶液で調製することができ

10

【 0 0 5 8 】

コーティングが、小型化位置または形状から膨張位置または形状まで遷移するように意図されている材料基板の展開または開放を妨げることが分かった場合、剥離剤の薄い界面層を付与することができる。剥離剤を、概して、これらの理由または他の理由で付与することができる。こうした剥離剤は、細かく粉状になった糖、塩、液体 P E G、薬学的に許容可能な油または他の薬学的に許容可能な展色剤を含むことができる。

【 0 0 5 9 】

コーティングと組み合わせて緩衝剤を用いることができる。緩衝剤を層内の前駆体と混合するか、または前駆体層（複数可）の上または下に別個の層として提供することができる。緩衝剤実施形態は、付与装置の周囲の濃度を、中間を超えるように増大させることにより反応を加速させるのに有効な、炭酸塩、リン酸塩またはホウ酸塩である。いくつかの実施形態では、pHはpH 8.5 ~ 10の値まで上昇し、当業者は、たとえば約pH 8.5を上回る、約pH 9を上回る、約pH 8 ~ 約pH 10等、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。緩衝剤の有効性の1つの測度は、緩衝剤が用いられる場合の反応の速度および/または封止の質を試験するというものであり、軌道の場合、前駆体を緩衝剤ありでかつなしで試験することにより、pHが前駆体の活性に対する変化によって示されるようにpHが有効に上昇しているか

20

30

【 0 0 6 0 】

層を受ける材料

いくつかの実施形態は、コーティングされた生体材料を含む。多くの生体材料をコーティング用に適合させることができる。コラーゲンは分解性であり、一般に医学界で広く受け入れられており、所望の形状に加工することが可能である。他の天然由来の生体材料には、ゼラチン、ヒアルロン酸、フィブリン、フィブリノゲンおよび多糖類が挙げられる。別法として、上述したように、合成材料（自然には見られず自然にある物質から加工されない）を使用することができる。概して、材料は、応用に適した形状に加工され、それにより、組織部位内に適合し、血管からかつ/または軌道の周囲の組織からの流れを止める等、意図された使用を満足させる。

40

【 0 0 6 1 】

この生体材料を、生分解性材料から作製することができる。凍結乾燥された生体適合性材料がこの目的に適しており、それは、生体適合性があり、この設定での人体への使用の

50

歴史があり、膨潤し血管閉鎖に役立つことも可能であるためである。こうした材料を用いて、小口径部位を簡単かつ迅速に封止することができる。こうした既存の技術は、より小さい穴に対し粘着性添加物またはコーティングなしで十分に作用するが、約 8 F 以上のアクセス部位の場合、膨潤することによって固定されるプラグが外れて、結果として血腫の発症をもたらす可能性がある。例示的な材料およびそれらを作製する方法を開示する、2006 年 8 月 18 日に出願された特許文献 15 は、その開示内容がすべて参照により本明細書に援用される。

【0062】

生体材料自体を、前駆体として用いられる本明細書で述べる成分から作製することができる。コーティングは生体材料と同じであってもよいが、通常はその専用の機能に適した異なる特徴を有する。したがって、こうした材料を、体外で互いに反応させることにより生体材料を調製し、要求通りの形状で調製することができる。

10

【0063】

PEG 前駆体から作製される凍結乾燥されたヒドロゲルは、プラグとして用いられる生体材料に適しており、それは、生体適合性があり、この設定での人体への使用の歴史があり、膨潤し血管閉鎖に役立つことも可能であるためである。PEG ヒドロゲル前駆体を、薄いコーティングのために選択することができる。たとえば、溶融 PEG エステルおよびアミン前駆体を、凍結乾燥されたヒドロゲル生体材料の一方の側または両側に付与することができ、コーティングが固化する室温になるようにすることができる。

20

【0064】

生体材料は、インピトロで過剰な水で水分解性基の分解によって溶解可能であるヒドロゲルによって測定可能であるように、水分解性であり得る。この試験は、インピボで加水分解による溶解、すなわち細胞またはプロテアーゼによる分解とは対照的なプロセスを予測する。ヒドロゲルを、選択された薬物、治療されている疾患、必要な徐放の期間および選択された所定の薬物の徐放プロファイルに応じて、何日間、何週間または何か月間吸収可能であるように選択することができる。

【0065】

生分解性結合体は、水分解性または酵素分解性であり得る。例示的な水分解性生分解性結合体には、グリコライド、d1-ラクチド、l-ラクチド、ジオキサノン、エステル、炭酸塩およびトリメチレンカーボネートのポリマー類、コポリマー類およびオリゴマー類が挙げられる。例示的な酵素生分解性結合体には、メタロプロテアーゼおよびコラゲナーゼによって開裂可能なペプチド結合体が挙げられる。生分解性結合体の例には、ポリ(ヒドロキシ酸)類、ポリ(オルトカーボネート)類、ポリ(無水物)類、ポリ(ラクトン)類、ポリ(アミノ酸)類、ポリ(炭酸塩)類、ポリ(ホスホン酸塩)類のポリマー類およびコポリマー類が挙げられる。

30

【0066】

生体適合性架橋ポリマーが生体吸収性かまたは吸収性であることが望まれる場合、官能基の間に生分解性結合体が存在する 1 種または複数種の前駆体を使用することができる。生分解性結合体は、任意に、前駆体のうちの 1 種または複数種の親水性コアとしての役割を果たすことも可能である。各手法に対し、結果としての生分解性生体適合性架橋ポリマーが所望の期間に分解するかまたは吸収されるように、生分解性結合体を選択することができる。

40

【0067】

架橋されたヒドロゲルの分解は、概して、水分解性材料が用いられる場合、生分解性セグメントの水による加水分解によって進められる。生分解部制セグメントとしてポリグリコレートが用いられる場合、たとえば、架橋ポリマーを、網目の架橋密度に応じて約 1 日～約 30 日間で分解するように作製することができる。同様に、ポリカプロラクトン系架橋網目を、約 1 か月～約 8 か月間で分解する傾向があるように作製することができる。分解時間は、概して、使用される分解性セグメントのタイプに従って以下の順序で変化する。すなわち、ポリグリコレート < ポリ乳酸 < ポリトリメチレンカーボネート < ポリカプロ

50

ラクトンである。所望の分解速度を提供するように、エステル結合体を含むポリマー類を含めることも可能であり、分解速度を上昇または低下させるように、エステルの近くで基が追加されるかまたは減じられる。したがって、分解性セグメントを用いて、数日間～何か月かまで、所望の分解プロファイルを有するヒドロゲルを構成することができる。

【0068】

コーティングされた材料の使用

図5に、コーティングされた材料を使用するシステムの実施形態を示す。図5Aにおいて、医源性経路200は、軌道202と血管206の穿刺部204とを有している。当業者には既知である手段を用いて、バルーン205が、ガイドワイヤまたはより大口径のイントロデューサワイヤ207を介して膨張している。図5Bは、コーティングされていない近位部220および部分的にコーティングされた遠位部222を有するプラグ218を示す。マトリックス前駆体を含むコーティングが、複数の泡状物224として提供されている。プラグは、ガイドワイヤ、中空ワイヤ、カテーテルまたは他の細長い部材の上を通過するための軸方向ポア209を有している。ガイドワイヤは、外径が約0.08インチ未満の中空ワイヤである。中空ワイヤは、内部ポアを有するガイドワイヤまたはより大きいワイヤを指すより広い用語である。図5Cは、プラグ218が装填された付与装置208を示す。付与装置208は、ハンドル216を有する送達シース214によって受け入れられるハンドル212を備えた、プッシャロッド210を有している。シース214にはプラグ218が事前に装填されている。プッシャロッド210は、第1配置位置および第2充填位置を有している。ワイヤ207が、プラグ218および付与装置208を通過する。プッシャロッド210が配置位置にある場合、シース214が軌道202内に導入されてその遠位先端223を隣接した穿刺部204に配置する。プッシャロッド210が固定して保持されるかまたはプラグ218に対して力を加えるように下方に付勢される間、使用者は、ハンドル216を図5Dおよび矢印Dのように上方に引き上げ、遠位先端223を使用者に対して上方に移動させてコーティングされた遠位部222を露出させる。

【0069】

図5Eにおいて、使用者は、プッシャロッド210を下方に押し下げてプラグ218を圧迫する。プラグのコーティングされた部分およびコーティングされていない部分は、所定時間、たとえば10秒～120秒間（当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう）、組織に対して強く保持される。コーティングは溶解し、生理液がコーティングされていないプラグの部分にアクセスする。その結果、膨潤性プラグが膨潤し、プラグにおける止血に役立つ。バルーンはその後、中空ワイヤを通して収縮し、プラグを通して引き出される。膨潤は、破壊（*devasation*）（プラグを起動から押し出す）に抵抗するのに役立つことができる。コーティングの組織への接着は、破壊に抵抗する、すなわち安定した配置を促進するのにさらに役立つ。いくつかの実施形態は、開放するように付勢されたプラグ、たとえば付勢されて広がるように軸を中心に巻かれたシートからなるプラグ、または圧縮され、弾性のある材料を提供することができる。プラグという用語は、溝を閉鎖する材料を指す広義語であり、ロッド、中空管、ダンベル形状、円錐体等を含む。プラグは、インサイチュ形成が指示されない限り、体外で事前に形成される。

【0070】

明らかであるように、プラグは、血管には入らない（ただしそのように配置することは可能である）。プラグは、実際に血管に入ることなく、血管に隣接して閉鎖を達成する。プラグは、外膜と係合することができ、または外膜に隣接する、すなわち外膜から約1～5mmにあることが可能である（当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう）。こうした位置における閉鎖により、血管穿刺部において自然な凝固プロセスが発生することができる。

【0071】

別法として、図5Fは代替実施形態を示し、プラグ250がコーティングされていない遠位部252および部分的にコーティングされた近位部254を有している。この構成に

10

20

30

40

50

より、コーティングされたプラグの接着が可能となり、血管内の血圧による排出が防止されるとともに、溶解し重合したコーティングが、血管動脈切開および血管内空間から離れたままであることが確実になる。図示する例では、軌道 2 5 6 は、近位部 2 5 8 が封止されておらず、血液が軌道の上部に沁み込み凝固する。

【 0 0 7 2 】

図 6 に、血管閉鎖用の完全に埋め込まれる装置としてコーティングされた材料を用いる別の実施形態を示す。図 6 A および図 6 B は、カテーテル 3 0 2 から延在する付与装置 3 0 0 を示す。付与装置 3 0 0 は、プラグ 3 0 4、内部マンドレル 3 0 6 および外部マンドレル 3 0 8 を有している。プラグ 3 0 4 は、コーティング 3 1 2 が施された生体材料シート 3 1 0 を有している。コーティングは、本明細書で述べたコーティング、たとえば生理液に晒されるとマトリックスを形成する 1 種または複数種の乾燥した前駆体であり得る。シート 3 1 0 は開口部 3 1 4 を有している。開口部 3 1 4 を、ガイドワイヤまたはより大口径の中空ワイヤを収容するような寸法とすることができる。シート 3 1 0 は、複数の支柱 3 1 6 の上に配置されている。支柱 3 1 6 は、1 つの遠位部において内部マンドレル 3 0 6 に接続され、別の近位部において外部マンドレル 3 0 8 に接続されている。軸方向ポア 3 1 8 が付与装置 3 0 0 を通過し、図示するように、開口部 3 1 4 と同軸であり得る。図 6 C および図 6 D に示すように、内部マンドレル 3 0 6 および外部マンドレル 3 0 8 の相対移動により、支柱 3 1 6 が格納位置から配置位置まで移動し（矢印 D）、そこで支柱は半径方向外側に移動する（矢印 D'）。

【 0 0 7 3 】

図 6 E はバルーン 3 2 0 を示し、バルーンは、バルーン 3 2 0 を軌道 3 2 6 内の血管穿刺部 3 2 4 にわたって配置する当業者には既知である手段を用いて、ガイドワイヤ、より大口径の中空ワイヤまたはカテーテル 3 2 2 を介して膨張している。付与装置 3 0 0 は、カテーテル 3 0 2 内側で、ワイヤ 3 2 2 を越えて軌道 3 2 6 内に入る（図 6 F）。カテーテル 3 0 2 は、バルーン 3 2 0 に隣接して配置され、図 6 G において矢印 G のように上方に移動してプラグ 3 0 4 を露出させる。外部マンドレル 3 0 8 は、矢印 G' のように、内部マンドレル 3 0 6 に対して下方に移動し、支柱 3 1 6 を矢印 G'' のように半径方向外側に押し出す。シート 3 1 0 およびコーティング 3 1 2 は、周囲の組織に接するように付勢され、所定時間、たとえば 1 0 秒 ~ 2 0 0 秒間（当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう）保持される。それにより、軌道 3 2 6 を、圧迫が与えられると変形させることができる。図 6 H において、支柱 3 1 6 は、マンドレルの相対移動によって配置位置から格納位置まで移動する。プラグ 3 0 4 は適所に残る。付与装置は、支柱の解放を促進するために、任意に、たとえば 4 5 ~ 3 6 0 度（1 回転）または数回転（当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう）回転する。この時点で、付与装置およびバルーンおよびガイドワイヤを取り除くことができる。

【 0 0 7 4 】

さらなる任意のステップは、図 6 I の矢印 I のように、カテーテル 3 0 2 を下方に移動させて、プラグ 3 0 4 を圧迫しかつ / または適所に保持する間に、矢印 I' のようにバルーンおよび / またはガイドワイヤおよび / または付与装置が取り除かれる、というものである。図 6 J は別の任意のステップを示し、ここでは、バルーンおよび中空ワイヤが取り除かれた後に、軸方向ポア 3 1 8 を介して材料が導入されている。このステップでは、1 種または複数種のマトリックス形成前駆体が、付与装置を通してプラグに隣接する空間内にかつ軌道内に導入される。本明細書で説明したような前駆体を使用することができ、溶液で導入することができる。プラグは、前駆体が血管に入らないようにする。カテーテルおよび付与装置を、図示するようにまたは他の方法で配置することができる（またはカテーテル 3 0 2 の場合は完全に取り除くことができる）。図 6 K は、この任意のステップ後の軌道を示し、マトリックス 3 3 0 が適所にある。マトリックスは、本明細書で説明したようなマトリックス、たとえば共有結合架橋したマトリックスおよび / またはヒドロゲルであり得る。マトリックスを、軌道のすべてまたは一部を通して、たとえば最遠位半分に

、実質的に全体を通して、または近位半分に配置することができる。マトリックスを、1種または複数種の前駆体からインサイチュで形成することができる。

【0075】

血管閉鎖の文脈では、近位と言う用語は、装置を配置している使用者に近いことを意味し、遠位は、相対的にさらに遠くかつ血管に近いことを意味する。半径方向外側とは、軌道の内腔に面するように、軸方向に傘を開く場合のように軌道の中心から軌道周辺に向かう移動を意味する。下方にとは、血管に向かうことを意味し、上方にとは血管から離れることを意味する。

【0076】

したがって、プラグは、一方の側または両側に（かつ/またはシートの縁に）完全なまたは部分的なコーティングが施されたシートであり得る。コーティングはパターンであり得る。コーティングを、本明細書で示した1種または複数種の前駆体から作製することができる。シートを、本明細書で説明した材料から作製することができ、それには、生分解性材料および非分解性材料が含まれる。

10

【0077】

付与装置は、シートまたは他のプラグ形状を配置する他の機構を採用することができる。さらに、さまざまな閉塞装置および配置システムを使用して、穿刺部にタンポナーデを行うことができ、本明細書ではバルーンを、例示の目的で一種の閉塞部材として説明している。代替物には、たとえば特許文献16または特許文献17におけるようなガーゼまたは一時プラグが含まれ、それらの文献は、本明細書に明示的に開示されていることと矛盾しない程度までその開示内容はすべて参照により本明細書に援用される。本明細書全体を読んだ当業者は、種々の穿刺閉鎖システムで使用されるコーティングされた材料の広い適用範囲を理解するであろう。

20

【0078】

プラグ、シートまたは他のマトリックス材料に対する生体材料を、特定の用途に適した形状で提供することができる。こうした形状には、たとえば、ロッド、円筒（中空ロッド）、ティアドロップ形状、管、巻かれたシート、ねじれシートまたは編みシートが挙げられる。一形状は、巻かれた平面材料（正方形、矩形、楕円形または他の形状）である。巻くことは、材料を軌道に強制的に接触させるように真っ直ぐになること等、機械的特性に寄与することができる。

30

【0079】

たとえば、一実施形態は、円形または楕円形断面の凍結乾燥されたヒドロゲルのロッドであり、それを、反応性ヒドロゲルコーティングによるコーティングまたはダスティングの後に、閉鎖のために血管軌道内に挿入することができる。固形ロッドは真っ直ぐにする必要がなく、その結果付与の一貫性が向上する。別法として、凍結乾燥されたヒドロゲルを、平面形状で作製し、巻き、シース内に配置して経皮的に導入することができる。コーティングを、巻かれた形状の外面または一部のみに施すことができ、または平面形状に、巻く前に連続または不連続コーティングを施すことができる。配置時、ヒドロゲルコーティングは溶解し、反応性薄膜を形成し、それは、アクセス部位の上および周囲における凍結乾燥したヒドロゲルの接着に役立つことができる。

40

【0080】

凍結乾燥されたヒドロゲル生体材料基板の粘着性、強度および膨潤を、ヒドロゲルコーティングの量、パターンおよびタイプによって制御することができる。血管アクセス軌道で用いられる接着剤には、他の生体接着剤用途に対して著しい機械的利点がある。たとえば、観血的外科手術において血管吻合部を封止するために用いられる密封剤は、吻合部に隣接する外膜への組織接着と、接着剤自体の粘着力とに大きく依存する。こうした材料のこの粘着力は、接着剤はわずかに1~2mm厚さである可能性があるが、重要な要素である。1つの機械的利点は、軌道の壁が接着のために広い表面積を提供し、より厚いことにより高粘着力を有する結果としてのプラグを提供することができる、ということである。したがって、この増大した接着面およびより長い経路長により、これらの血管アクセス閉

50

鎖接着剤が、パッチとしてより粘着性プラグとして機能することができ、それにより、より高い圧力に耐えることができるようになる。

【0081】

コーティングされた材料の別の使用は、軌道を封止する綿棒である。前駆体のコーティングを、穿刺経路内に送達される生体材料の上に配置するか、または綿棒に配置して組織経路内腔上にそれらを擦りつけることができる。前駆体を調製する一実施形態は凍結液からの凍結乾燥である。図7は、ロッド382、綿球384およびコーティング386を備えた綿棒380を示す。コーティングは、本明細書で説明したコーティング、たとえば生理液に曝露されるとマトリックスを形成する乾燥状態の1種または複数種の前駆体を含むコーティングであり得る。さらに、コーティングを、凝固因子、たとえば塩、カルシウム塩、金属塩、トロンピン、コラーゲン、フィブリン(フィブリノゲン)、または(内因性または外因性血液凝固カスケードに関与する血液凝固因子で補充することができる。綿球384に、経皮的軌道を通過するのに適した直径を有し、最大径が約1mm~約6mmで提供することができ、当業者は、たとえば約1~約3、約1~約4、または約2~約3mm、または約5mm未満または約3mm未満等、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう。幾分か曖昧に最大径とも呼ぶ最大幅は、軌道が広げられるべき最大長である。「口径」という用語は、装置が通過することができる直径が最小の円形開口部を指す。同じ範囲および/または値を、公式円周 = 2 R (Rは約1mm~約3mm)を用いることにより最大円周に関して表すことができる。図示するように、コーティングは綿球を部分的に覆うが、別法として綿球のすべてを覆ってもよい。さらに、綿球の形状は、涙形状、球形、楕円形または他の形状であり得る。ロッドは、プラスチック、金属、木材、または塗布の用途に適した剛性および強度を有する他の材料であり得る。

【0082】

綿球を、組織または器官の生検からであるか経皮的血管アクセスの結果であるかに関らず、任意の軌道で使用することができる。綿球を、単独で、用手タンポナーデと組み合わせて、またはプラグと組み合わせて使用することができる。プラグとの使用を図8に示す。図8Aにおいて、穿刺部402を含む血管400は、軌道407内に配置されたラグ404によって塞がれている。血液408は、軌道406の壁から軌道内にかつ皮膚の上に沁み出ている。図8Bに示すように、使用者は、綿棒380を、軌道407を通して移動させて、矢印Bのような移動により、軌道の壁にコーティング386を塗る。図8Cに示すように、機械式タンポナーデ402、たとえば用手圧力あるいは装置または接着剤によって仲介される圧力が、軌道407を圧迫し、コーティング386の前駆体が反応して閉鎖に寄与するマトリックスを形成する。所定時間(たとえば30秒~10秒間、当業者は、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう)後、圧力は取り除かれ、図8Dのように軌道の浸出は停止する。

【0083】

したがって、血管軌道からの出血を、前駆体がコーティングされた綿棒を用いて制御することができ、綿棒は、軌道内に導入され出入りするよう移動し、または回転し、コーティングが溶解して軌道組織をコーティングすることができるようにする。遠位端におけるコーティングされた拡大部を用いて、軌道から血液を除去するとともに、ロッドが出入りするよう前進する際に溶解した前駆体と組織との間の密着した接触を確実にすることができる。綿球が軌道から引き出される時に与えられる短時間の外部圧迫により、軌道は、ヒドロゲルが重合する際に閉鎖するように接着され得る。さらに、この圧迫により、皮膚レベルで前駆体を除去することができ、ゲルが皮膚から血管閉鎖装置に連続する可能性がなくなる。軌道が閉鎖するように接着されると、軌道組織からの出血が制御され、皮膚表面に達しなくなる。分解性生体材料は、長い持続性は不要であるため、付与の数時間または1日~30日以内で吸収することができる(当業者は、たとえば1~5日等、それらの範囲および明示的に述べる範囲内の値のすべてが企図されることをすぐに理解するであろう)。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 4 】

図9は、皮膚に機械的圧力を加える装置450を示す。コーティング454が施されたシート452が患者の皮膚に付与され、基部456が、ノブ462を受け入れる穴460のように、調整可能な機能を有するストラップ458によって患者の皮膚の上に固定される。別法として、バックル、スナップまたは他の調整手段を用いることができる。所定時間、たとえば10秒～10分間後、裏当てが除去される。シートは生分解性であるかまたは除去可能であり得る。除去を容易にするためにシートとコーティングとの間に剥離剤を配置することができる。

【 0 0 8 5 】

本明細書に示すようなコーティングおよび材料を使用することができる。コーティングは、組織への接着を提供する。たとえば、手首のまたは腕にアクセスするための穿刺軌道あるいは他の位置が、インプラントを軌道内に受け入れるのには適していない短い軌道を有する可能性がある。この用途または他の用途のために、裏当て材料が、組織からの流体に反応して粘着性ヒドロゲルを形成する前駆体のコーティングを受け入れる。裏当ては、治癒プロセスが完了するまで残るか、または接着が確立した後に除去され得る。さらなる構造を提供するために、裏当てとコーティングとの間に生体材料を配置することができる。裏当ての除去を容易にする必要に応じて剥離剤を含めることができる。裏当て材および/または生体材料は、たとえば平面形状、たとえば矩形、正方形、円形または楕円形シートを有することができる。圧迫力を加える基部は任意である。基部は、圧迫力を、基部および裏当てを通して広げ、粘着性コーティングを組織表面に押し当てる。

【 0 0 8 6 】

別法として、生体材料を導入する前に、軌道または組織部位内に粉末状の混合物を付与することができる。たとえば、粉末を、シース内で、シース内の凍結乾燥されたヒドロゲル生体材料によって占有される位置の下方で調製することができる。凍結乾燥されたヒドロゲルがアクセス部位内に噴出される時、乾燥した前駆体もまた噴出され、溶解および反応を開始する。別法として、生体材料にこうした粉末を散布することができる。

【 0 0 8 7 】

図10は、プラグと組み合わせて、かつ任意にプラグと同じ付与装置で前駆体を軌道内に導入することを例示する実施形態を示す。付与装置500は、シース502およびプッシュロッド504を有している。シース502はハンドル506および遠位先端508を有している。プッシュロッド504は、ハンドル510および任意に取外し可能止め具512を有している。別法として、永久止め具、たとえば継続する移動を妨げることなく抵抗を提供するプッシュロッドの径拡大部を用いることができる。シース502(図10B)には、プラグ516および1種または複数種の前駆体518が事前に装填されている。非反応剤520、たとえば剥離剤を、遠位端部522にさらに事前に装填することができる。非反応剤520は、前駆体518の放出の前に流体を吸収または反発する。非反応剤は、マトリックス材料を形成しないが、任意に、上述したように凝固促進材料である。シース502の遠位先端508および少なくとも付随部分は、軌道に入るように寸法が決められており(たとえば、小口径または中口径または大口径)、軌道524内に導入される。

【 0 0 8 8 】

図10Cにおいて、プッシュロッド504は、止め具512によって停止されるまで押され、前駆体518および任意の付随する材料を追い出す。図示するように、前駆体は、軌道の近位半分押し出されるが、他の位置、たとえば軌道の近位(皮膚側)開口部8、軌道の中間点、あるいは軌道の遠位半分または遠位先端に押し出されることも可能である。図10Cに示すように、シース502はさらに下方に(矢印D)押され、前駆体518は、軌道の壁に分散される。プラグ516が押し出され(図10E)、取外し可能止め具が取り除かれ、シース502が矢印Eのように上方に引き上げられ、付与装置500が取り除かれる。さまざまなタンポナーデステップまたは塗布ステップをさらに任意に採用することができる。

10

20

30

40

50

【0089】

本明細書ではさまざまな実施形態について説明し、それらを、封止媒体または大口徑穿刺部に向けることができるが、相応して寸法が決められる場合は、同じ実施形態を用いてより小さい穿刺部を封止することができる。主題の1つは、軌道内に導入することができる生体材料から作製された許容可能な形状の物品にまたはそれとともにマトリックス前駆体のコーティングを用いることである。コーティングとして存在するか、または経皮的閉鎖システムに共に配置される乾燥した前駆体は、閉鎖を必要とする部位において液体に晒されると溶解し、ある期間にわたって重合し、したがって、プラグの粘着により閉鎖を必要とする部位に固定され、こうした閉鎖を達成する。材料および機構全体を、経皮的使用に適合性があるシステムおよび装置を用いて調製することができる。本明細書では、それら材料および機構全体に対しさまざまな前駆体および生体材料について説明している。別の主題は、大口徑（または他の口径）穿刺部のための生体材料が近位端にコーティングされるということである。付与装置が軌道内に配置され、生体材料は、少なくとも部分的に軌道内に押し込まれ、材料の上のコーティングの少なくとも一部を露出させる。材料は、任意に、付与装置の部材、たとえばプッシュロッドによって軌道内で圧迫される。近位端は組織軌道に付着する。生体材料を一度に付与装置から押し出すか、または段階的に部分的に露出させ、たとえば接着剤を含む近位端が接着の直前まで露出されないようにすることができる。

10

【0090】

他の実施形態は、軌道内に配置される生体材料の遠位端にコーティングを提供する。付与装置は、軌道内に導入され、遠位部の少なくとも一部を軌道内に、たとえば材料を含むシースから材料を押し出すプッシュロッドによって配置するように操作される。露出した部分のコーティングが組織に付着し、シースはさらに引かれる。材料は任意に圧迫される。したがって、粘着性コーティングは、ヒドロゲルを閉鎖部位に固定し、こうした大きい（または他のサイズの）穿刺部および/または軌道をよりよく封止する。

20

【0091】

動脈切開の場合、封止に有用な部位は、軌道の遠位部における動脈切開部の近くである。水分がコーティングおよび任意に下層の生体材料に取り込まれることによる軌道の血液の乾燥は、生体材料/コーティングと組織との間に血液の高粘度層を残す傾向があり、それがさらに粘着を促進する。

30

【0092】

穿刺部または他の医原性部位を封止するために用いられる生体材料および/またはコーティングに加えて、コーティングが施されているかまたは施されていない凍結乾燥されたヒドロゲルを、同じ軌道内で、針の軌道（または他の穿刺装置の軌道）の止血のために、かつ血管圧力に対して生体材料を支持する空間充填剤として作用するように用いることができる。一実施形態では、第1生体材料が軌道の遠位部に配置され、第2装置（同じかまたは異なる生体材料）が軌道の近位部に配置される。

【0093】

別法としてまたはさらに、生体材料を適所に保持するのに役立つとともに、血圧が血管軌道から生体材料を押し出す可能性も低減するように皮膚に皮膚閉鎖具（縫合糸、クリップ、接着剤、テープ）を配置することができる。こうした閉鎖具を、概して、たとえば軌道内に配置される1種または複数種の生体材料に対して使用することができ、生体材料（複数可）はコーティングされるかまたはコーティングされていない。

40

【0094】

たとえば、穿刺部または他の医原性部位を封止するためにコーティングが用いられる、凍結乾燥されたヒドロゲルに加えて、コーティングなしの凍結乾燥されたヒドロゲルを、同じ軌道内で針軌道の止血のために、かつ血管圧力に対して封止され、凍結乾燥されたヒドロゲルを支持する空間充填剤として作用するように用いることができる。凍結乾燥されたヒドロゲル生体材料を適所に保持するのに役立つとともに、血圧が凍結乾燥されたヒドロゲル（複数可）を血管軌道から押し出す可能性も低減するように、皮膚閉鎖具（縫合糸

50

、クリップ、接着剤、テープ)を用いることができる。

【0095】

いくつかの実施形態は軌道を充填しないが、代わりに、たとえば腕のアクセス部位の場合のように軌道の上に局所的に配置される。本明細書で説明したコーティングおよび/または生体材料実施形態を有する裏当てを、この用途で用いることができる。コーティングおよび/または生体材料のいくつかを、軌道の近位部に押し込むことができ、それらは生分解性であり封止の役割を提供する。

【0096】

乾燥したPEG前駆体からなるコーティングを裏当て材料のシートに付与することを先に開示した。しかしながら、これらのコーティングを、非観血的目的ではなく観血的手術の状況に使用することが考えられた。これらのコーティングされた観血的手術装置とコーティングされた非観血的装置との間には、異なる設計要件が存在し、それにより異なる材料を選択し結合しなければならない。たとえば、観血的手術では、裏当て材料は、強度を失わずかつ下層の組織を変形させないように非膨潤性であることが望ましい。対照的に、非観血的応用では、膨潤性または膨張性裏当て材料が有利であり得る。

【0097】

材料の溶液を使用することを必要とする他の接着システムとは対照的に、本明細書で説明したコーティングに基づく手法を、酸素および湿気のない環境(たとえばホイル袋)に保管することにより、より優れた保管寿命安定性を提供するように処理することができる。また、コーティングされた装置を配置することは、同時に接着剤との組合せをさらに必要とする装置を配置するより概して容易であり、すなわち、コーティングの使用が容易になる。溶媒における再構成が必要でないため、これらの装置は、包装から取り出されるとすぐに使用の用意ができていべきである。

【0098】

種々の応用に対して種々のコーティング法を用いることができる。一方の側の連続コーティングにより、組織への接着をもたらすことができるとともに、他方の側からの粘着を最小限にするかまたはなくすことができる。両側(上部)のコーティングにより、より少ない基板の吸収および膨潤で、両側に一樣な粘着をもたらすことができる。対照的に、片側または両側(中間部および底部)または縁のドットまたは線を含むコーティングにより、依然として流体吸収および基板の膨潤を可能にしながら、方向性のある組織粘着を可能にすることができる。

【0099】

さまざまな特徴を有するさまざまな実施形態について、本発明を例示するために例として開示した。さまざまな実施形態の特徴を種々様々に組み合わせ、機能的実施形態を製作する必要によって導かれるようにさらなる組合せおよびサブコンビネーションを提供することができる。表題および副題は単に参照に好都合なためであり、開示に関する限定ではない。

【0100】

医原性軌道および血管穿刺部の処置装置であって、付与装置およびプラグを備え、付与装置が、軌道に配置されるような寸法でありかつ遠位開口部および内腔を有する遠位シース部と、内腔によって受け入れられる、シース遠位開口部を通してプラグを内腔から押し出すプッシャとを備え、プラグが、軌道内に配置されるように寸法が決められ、かつ、実質的に乾燥したコーティングが施されたコーティング部であって、コーティングが、軌道内に配置された後に生理液内で溶解し、共有結合反応によりプラグを軌道および/または血管に付着させるマトリックス材料を形成する、コーティング部と、プラグの多孔性部分を軌道内の血液に曝露させる非コーティング部であって、多孔性部分が軌道内の血液を少なくとも部分的に乾燥させる、非コーティング部と、を備える装置。

【0101】

医原性軌道および血管穿刺部の処置方法であって、遠位開口部で終端する内腔を有する付与装置を通して多孔性プラグを軌道内に経皮的に導入するステップを含み、プラグが、

10

20

30

40

50

プラグの遠位部に乾燥コーティングを備えかつプラグの近位部にはコーティングがなく、コーティングが、軌道内に配置された後に生理液内で溶解し、共有結合反応によりプラグを軌道および/または血管に付着させるマトリックス材料を形成し、コーティングが、穿刺部においてまたはその近くで粘着を促進し、プラグのコーティングのない部分が、軌道内の血液を少なくとも部分的に乾燥させることにより軌道の内腔から軌道内への血液の流れを低減する方法。

【 0 1 0 2 】

医原性軌道および血管穿刺部の処置装置であって、付与装置、プラグおよび少なくとも第1前駆体を備え、付与装置が、軌道に配置されるような寸法でありかつ遠位開口部および内腔を有する遠位部と、内腔によって少なくとも部分的に受け入れられる、遠位開口部を通してプラグを内腔から押し出すプッシャとを備え、プラグが、軌道内に配置されるように寸法が決められ、かつ内腔内に配置され、前駆体が、プラグが内腔から追い出される前に軌道内に放出されるように、内腔のプラグの遠位の位置に配置され、前駆体が、軌道内に配置された後に生理液内で溶解し、マトリックス材料を形成する、装置。

10

【 0 1 0 3 】

医原性軌道および血管穿刺部の処置方法であって、付与装置の遠位部を軌道内に配置するステップと、付与装置から軌道の少なくとも一部内に反応性前駆体を放出するステップと、その後、軌道内にプラグを放出するステップと、を含み、前駆体が、軌道の内腔に粘着するマトリックス材料を形成し、軌道の壁から軌道内腔内への血液の流れを実質的に停止する方法。

20

【 0 1 0 4 】

医原性軌道および血管穿刺部の処置装置であって、付与装置、プラグおよび少なくとも第1前駆体を備え、付与装置が、軌道に配置されるような寸法でありかつ遠位開口部および内腔を有する遠位部と、内腔によって少なくとも部分的に受け入れられる、遠位開口部を通してプラグを内腔から押し出すプッシャとを備え、プラグが、軌道内に配置されるように寸法が決められ、かつ内腔内に配置され、前駆体が、プラグが内腔から追い出される前に軌道内に放出されるように、内腔のプラグの遠位の位置に配置され、前駆体が、軌道内に配置された後に生理液内で溶解し、マトリックス材料を形成する装置。

【 0 1 0 5 】

医原性軌道および血管穿刺部の処置方法であって、付与装置の遠位部を軌道内に配置するステップと、付与装置から軌道の少なくとも一部内に反応性前駆体を放出するステップと、その後、軌道内にプラグを放出するステップと、を含み、前駆体が、軌道の内腔に粘着するマトリックス材料を形成し、軌道の壁から軌道内腔内への血液の流れを実質的に停止する方法。

30

【 0 1 0 6 】

使用者が把持可能な近位部と、生理液の存在下で反応してマトリックスを形成する少なくとも第1前駆体がコーティングされた綿球を備える遠位部とを備え、コーティングされた綿球が約5mm以下の最大径を有する、手持ち式付与装置。

【 0 1 0 7 】

組織軌道内の血流を阻止する方法であって、軌道内の生理液内で溶解し血流を停止するように軌道の壁にマトリックスを形成するマトリックス前駆体でコーティングされた綿球により、軌道壁を拭くステップを含み、コーティングされた綿球が約5mm以下の最大径を有する方法。

40

【 0 1 0 8 】

付与装置であって、半径方向に膨張可能な部材に配置されたシートを備え、シートが、生理液に晒されるとシートを組織に付着させるように組織粘着性マトリックスを形成する1種または複数種の前駆体でコーティングされた生分解性生体材料であり、半径方向に膨張可能な部材が、シートを半径方向に膨張させ、その後、シートから完全に分離されるように動作可能であり、シートが、当該付与装置の中心軸方向ボアと同軸の開口部をさらに備え、約1mmまたは3mmまたは5mm以下の最大径を有する付与装置。

50

【0109】

経皮的血管アクセス部位を封止する方法であって、閉塞装置を部位に通じる軌道内を通し、血管の穿刺部を部位で閉塞するステップであって、閉塞装置が軌道を通過する細長い部材に接続される、ステップと、細長い部材の上に付与装置を通すステップであって、付与装置が半径方向に膨張可能な部材に配置されたシートを備え、シートが、生理液に晒されると組織粘着性マトリックスを形成する1種または複数種の前駆体でコーティングされた生分解性生体材料である、ステップと、半径方向に膨張可能な部材を半径方向に膨張させ、それによりシートを半径方向に膨張させ、コーティングを組織に強制的に接触させるステップであって、コーティングが溶解して組織に粘着するマトリックスを形成する、ステップと、シートから付与装置を分離するステップと、付与装置、細長い部材および閉塞装置を部位から引き出すステップと、を含む方法。

10

【0110】

上述したような方法、装置またはシステムはキットとして提供される。キットを、単一の滅菌パッケージで提供することができる。前駆体および補給水および/または緩衝剤を含めることができる。

【実施例】

【0111】

実施例1

溶融4a20kSG(4アーム20,000MWスクリンイミジルグルタレート末端ポリエチレングリコールポリマー)および8a20kアミン(8アーム20,000MWアミン末端ポリエチレングリコールポリマー)(2:1比)を結合して50の温度にした。実験者は、溶融ポリマーを含む熱板の上で凍結乾燥されたPEG系ヒドロゲル(両端が巻かれたシート)の両側を簡単に擦りつけた。これを、ポリマーを付与する前に凍結乾燥されたヒドロゲルに対して、反応pHを上昇させ重合を加速させるように、ホウ酸緩衝剤コーティングのありおよびなしで試験した。

20

【0112】

冷却されると、試料を生理食塩水で水和し2本の指の間で圧搾した。結果として生じる指への粘着は強く、実際に、引き離すと、試料は接着剤-皮膚中間面においてではなく粘着的に破損した。

30

【0113】

実施例2

MYNXシステムで使用される凍結乾燥されたPEG系ヒドロゲルを、平坦に、広げられた状態で取得した。シートを巻いて、約6インチ長の11Frシースの内腔に配置した。同じ材料第2シートを、約75の温度のPEG前駆体の溶解物の上に配置した。溶解物は、1:1の比のメチレンブルーと4a10CM:8a20kアミン(カルボキシメチルヒドロキシ酪酸前駆体で末端化した4アーム10kDaポリエチレングリコール前駆体およびアミンで末端化した8アーム20kDa多官能性PEGである第2前駆体)とであった。シートを取り除き冷却することができ、その時点で、それは片側がコーティングされ粘着性ではなかった。シートは、非常に高い温度に晒されると丸まるかまたは収縮する傾向がある。コーティングは、厚い場合は亀裂を形成する傾向があったが、より薄いコーティングでは亀裂はなかった。コーティングされたシートを巻いてシース内に配置した。図11はこの構成を示す。シース600は、コーティングされていない巻かれたシート602と、隣接する巻かれかつコーティングされたシート604とを収容し、開放されたシースの遠位端608には小さい間隙606があった。

40

【0114】

試験装置を、デジタル圧力計と、緩衝剤溶液を有する約10ml容積のシリンジと、プランジャが取り除かれた垂直な直立位置の1mlプラスチックシリンジとを接続する三方弁を有するように構成した。弁を、1mlシリンジが隔離されるように第1位置まで回転させた。1mlシリンジの下方部分を生理緩衝剤溶液で充填した。シースを1mlシリン

50

ジ内に導入し、プッシャロッドを用いて、プラグをシースの外側にかつシリンジの底部内に押し出した。シースおよびプッシャロッドを用いて、シートを下方に付勢し、シースおよびプッシャロッドを約1分間適所に保持した。前駆体が緩衝剤内で反応し、両シートをシリンジの底部に付着させる粘着性マトリックスを形成した。シースおよびプッシャロッドを取り除いた。三方弁を、1mlシリンジ、10mlシリンジ間の連通を可能にする位置まで移動させ、圧力計が互いに連通した。10mlシリンジを使用して、圧力計を観察しながら液体を強制的に弁に通した。漏れおよびシートの移動なしに、1000トルを超える圧力が観察された。異なるシートで試験を数回繰り返した。前駆体は反応して、巻かれた両シートを単一の粘着性のある塊にした。遠位シートの最遠位部が、シリンジ遠位端の形状、すなわち雄型ルアーロック形状を呈し、圧縮性および成形性を示した。

10

【0115】

明らかであるように、この例示的なシステムの他の実施形態を、本明細書で示した前駆体および材料および装置を用いて作製することができる。

【0116】

(態様1)

医原性軌道および血管穿刺部の処置装置であって、

付与装置およびプラグ

を具備し、

前記付与装置が、前記軌道に配置されるような寸法でありかつ遠位開口部および内腔を有する遠位シース部と、前記内腔によって受け入れられる、前記シース遠位開口部を通して前記プラグを前記内腔から押し出すプッシャとを備え、

20

前記プラグが、前記軌道内に配置されるように寸法が決められ、かつ

実質的に乾燥したコーティングが施されたコーティング部であって、前記コーティングが、前記軌道内に配置された後に生理液内で溶解し、共有結合反応により前記プラグを前記軌道および/または血管に付着させるマトリックス材料を形成する、コーティング部と、

前記プラグの多孔性部分を前記軌道内の血液に曝露させる非コーティング部であって、前記多孔性部分が前記軌道内の前記血液を少なくとも部分的に乾燥させる、非コーティング部と、

を備える、装置。

30

(態様2)

前記プラグの近位部が前記プラグの前記非コーティング部を含み、前記プラグの遠位部が前記プラグの前記コーティング部を含む、態様1に記載の装置。

(態様3)

前記コーティングが、前記非コーティング部によって分離された複数の別個の泡状物かまたは別個の縞を含む、態様1に記載の装置。

(態様4)

前記非コーティング部が、前記コーティングにより互いに分離された複数の不連続下位部分を含む、態様1に記載の装置。

(態様5)

前記コーティング部が、前記プラグ表面積の約60%以下を覆う、態様1に記載の装置。

40

(態様6)

前記穿刺部が血管アクセス部位である、態様1に記載の装置。

(態様7)

前記第1前駆体が求電子性官能基を含み、求核性官能基を含む第2前駆体をさらに含み、前記前駆体がともにポリマーである、態様1に記載の装置。

(態様8)

前記プラグがロッド、管、巻かれたシート、ねじれシートまたは編みシートを含む、態様1に記載の装置。

50

(態様 9)

前記コーティングの少なくとも一部に配置された剥離材料をさらに具備する、態様 1 に記載の装置。

(態様 10)

前記組織に対する前記コーティングの粘着性が、前記組織から離脱する前に破損する生体材料によって試験可能であるように、前記プラグの強度を超える、態様 1 に記載の装置。

(態様 11)

前記プラグが用手タンポナーデにより容易に圧縮可能である、態様 1 に記載の装置。

(態様 12)

前記プラグが軸方向内腔をさらに備える、態様 1 に記載の装置。

(態様 13)

前記プラグが無水ヒドロゲルを含む、態様 1 に記載の装置。

(態様 14)

前記プラグがポリガラクトドマトリックスを含む、態様 1 に記載の装置。

(態様 15)

医原性軌道および血管穿刺部の処置方法であって、遠位開口部で終端する内腔を有する付与装置を通して多孔性プラグを前記軌道内に経皮的に導入するステップを含み、前記プラグが、前記プラグの遠位部に乾燥コーティングを備えかつ前記プラグの近位部には前記コーティングがなく、前記コーティングが、前記軌道内に配置された後に生理液内で溶解し、共有結合反応により前記プラグを前記軌道および/または血管に付着させるマトリックス材料を形成し、前記コーティングが、前記穿刺部においてまたはその近くで粘着を促進し、前記プラグの前記コーティングのない部分が、前記軌道内の血液を少なくとも部分的に乾燥させることにより前記軌道の前記内腔から前記軌道内への血液の流れを低減する、方法。

(態様 16)

前記第 1 前駆体が求電子性官能基を含み、求核性官能基を含む第 2 前駆体をさらに含み、前記前駆体がともにポリマーである、態様 15 に記載の方法。

(態様 17)

前記コーティングが、前記前駆体を溶融状態で前記プラグに付与することにより、または前記前駆体を液体溶液で前記プラグに付与し前記溶液から溶媒を蒸発させることによって形成される、態様 16 に記載の方法。

(態様 18)

医原性軌道および血管穿刺部の処置装置であって、
付与装置、プラグおよび少なくとも第 1 前駆体を具備し、
前記付与装置が、前記軌道に配置されるような寸法でありかつ遠位開口部および内腔を有する遠位部と、前記内腔によって少なくとも部分的に受け入れられる、前記遠位開口部を通して前記プラグを前記内腔から押し出すプッシャとを備え、

前記プラグが、前記軌道内に配置されるように寸法が決められ、かつ前記内腔内に配置され、

前記前駆体が、前記プラグが前記内腔から追い出される前に前記軌道内に放出されるように、前記内腔の前記プラグの遠位の位置に配置され、

前記前駆体が、前記軌道内に配置された後に生理液内で溶解し、マトリックス材料を形成する、装置。

(態様 19)

前記前駆体が求電子性官能基を含み、第 2 前駆体が求核性官能基を含み、前記前駆体がともにポリマーである、態様 1 に記載の装置。

(態様 20)

前記プラグがロッド、管、巻かれたシート、ねじれシートまたは編みシートを含む、態様 1 に記載の装置。

10

20

30

40

50

(態様 2 1)

医原性軌道および血管穿刺部の処置方法であって、付与装置の遠位部を前記軌道内に配置するステップと、前記付与装置から前記軌道の少なくとも一部内に反応性前駆体を放出するステップと、その後、前記軌道内にプラグを放出するステップと、を含み、前記前駆体が、前記軌道の内腔に粘着するマトリックス材料を形成し、前記軌道の壁から前記軌道内腔内への血液の流れを実質的に停止する、方法。

(態様 2 2)

前記プラグが前記軌道内に放出され、前記反応性前駆体を受け入れた前記軌道の少なくとも一部を通して押される、態様 2 1 に記載の方法。

(態様 2 3)

前記前駆体が前記軌道内に放出され、前記付与装置の遠位部が、前記反応性前駆体を受け入れた前記軌道の少なくとも一部を通過し、前記プラグが前記軌道内に放出される、態様 2 1 に記載の方法。

(態様 2 4)

前記第 1 前駆体が求電子性官能基を含み、求核性官能基を含む第 2 前駆体をさらに含み、前記前駆体がともにポリマーである、態様 1 に記載の装置。

(態様 2 5)

前記プラグがロッド、管、巻かれた式シート、ねじれシートまたは編みシートを含む、態様 1 に記載の装置。

(態様 2 6)

使用者が把持可能な近位部と、生理液の存在下で反応してマトリックスを形成する少なくとも第 1 前駆体がコーティングされた綿球を備える遠位部とを具備し、前記コーティングされた綿球が約 5 mm 以下の最大径を有する、手持ち式付与装置。

(態様 2 7)

前記第 1 前駆体が求電子性官能基を含み、求核性官能基を含む第 2 前駆体をさらに含み、前記前駆体がともにポリマーである、態様 2 6 に記載の装置。

(態様 2 8)

組織軌道内の血流を阻止する方法であって、前記軌道内の生理液内で溶解し前記血流を停止するように前記軌道の壁にマトリックスを形成するマトリックス前駆体でコーティングされた綿球により、前記軌道壁を拭くステップを含み、前記コーティングされた綿球が約 5 mm 以下の最大径を有する、方法。

(態様 2 9)

付与装置であって、半径方向に膨張可能な部材に配置されたシートを具備し、前記シートが、生理液に晒されると前記シートを前記組織に付着させるように組織粘着性マトリックスを形成する 1 種または複数種の前駆体でコーティングされた生分解性生体材料であり、前記半径方向に膨張可能な部材が、前記シートを半径方向に膨張させ、その後、前記シートから完全に分離されるように動作可能であり、前記シートが、当該付与装置の中心軸方向ボアと同軸の開口部をさらに備え、約 5 mm 以下の最大径を有する付与装置。

(態様 3 0)

中空ワイヤと前記ワイヤを通して充填可能なバルーンとをさらに具備し、前記ワイヤおよび前記バルーンが、前記バルーンが膨張していない時に前記ボアを通過するように寸法が決められている、態様 2 9 に記載の付与装置。

(態様 3 1)

前記中心軸方向ボアと同軸である同軸の第 1 マンドレルおよび第 2 マンドレルを具備し、前記半径方向に膨張可能な部材が、各々、第 1 端において前記第 1 マンドレルに第 2 端において前記第 2 マンドレルに取り付けられる複数の支柱を備え、互いに対する前記マンドレルの摺動により、前記支柱の前記第 1 端と前記第 2 端との間の距離が変化し、前記距離の低減により前記半径方向の膨張を達成する前記支柱の屈曲がもたらされる、態様 2 9 に記載の付与装置。

(態様 3 2)

10

20

30

40

50

前記前駆体のうちの第1前駆体が求電子性官能基を含み、前記前駆体のうちの第2前駆体が求核性官能基を含み、前記前駆体がともにポリマーである、態様29に記載の付与装置。

(態様33)

経皮的血管アクセス部位を封止する方法であって、

閉塞装置を前記部位に通じる軌道内に通し、血管の穿刺部を前記部位で閉塞するステップであって、前記閉塞装置が前記軌道を通過する細長い部材に接続される、ステップと、

前記細長い部材の上に付与装置を通すステップであって、前記付与装置が半径方向に膨張可能な部材に配置されたシートを備え、前記シートが、生理液に晒されると組織粘着性マトリックスを形成する1種または複数種の前駆体でコーティングされた生分解性生体材料である、ステップと、

前記半径方向に膨張可能な部材を半径方向に膨張させ、それにより前記シートを半径方向に膨張させ、前記コーティングを組織に強制的に接触させるステップであって、前記コーティングが溶解して前記組織に粘着するマトリックスを形成する、ステップと、

前記シートから前記付与装置を分離するステップと、

前記付与装置、前記細長い部材および前記閉塞装置を前記部位から引き出すステップと

を含む方法。

(態様34)

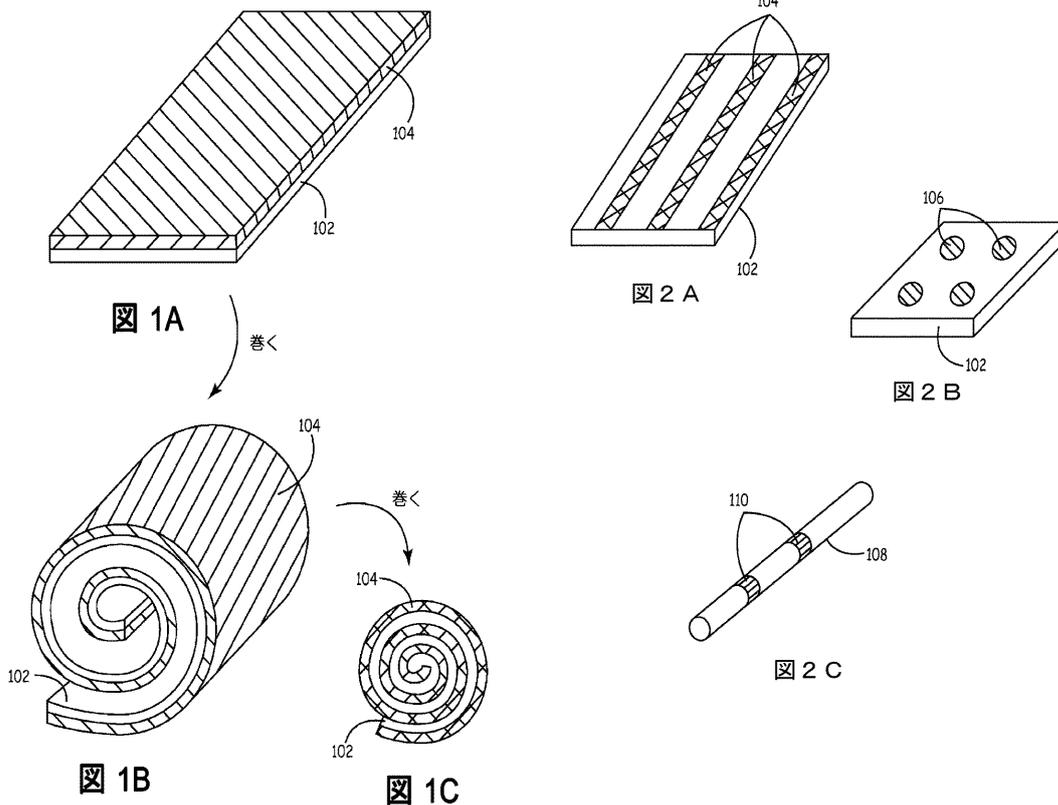
前記シートが、前記付与装置の中心軸方向ボアと同軸の開口部をさらに備え、前記付与装置が、約5mm以下の最大径を有し、前記細長い部材が前記ボアを通過する、態様33に記載の方法。

(態様35)

前記閉塞装置がバルーンであり、前記細長い部材が中空ワイヤであり、前記バルーンが前記ワイヤ内で膨張する、態様33に記載の方法。

【図1】

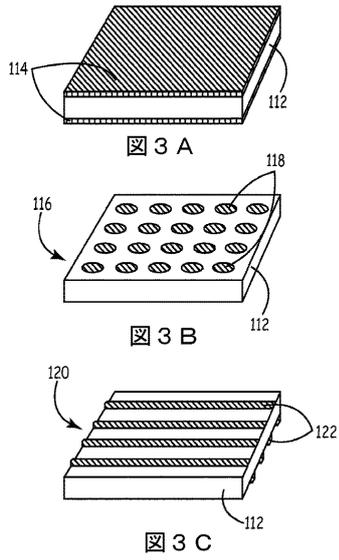
【図2】



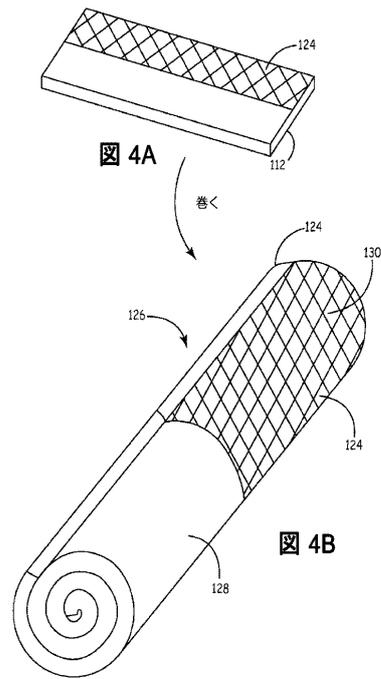
10

20

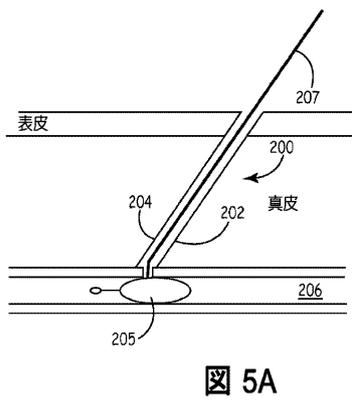
【 図 3 】



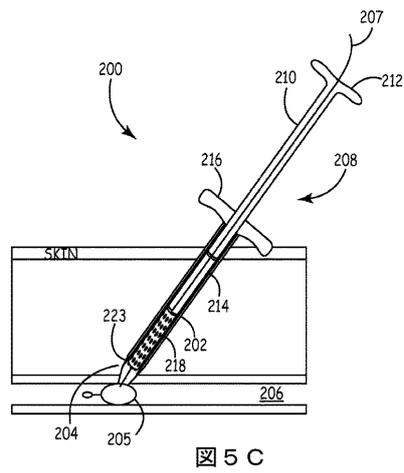
【 図 4 】



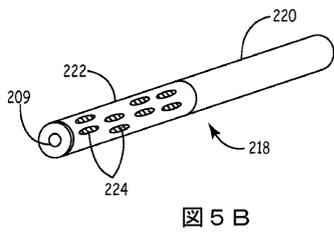
【 図 5 A 】



【 図 5 C 】



【 図 5 B 】



【図5D】

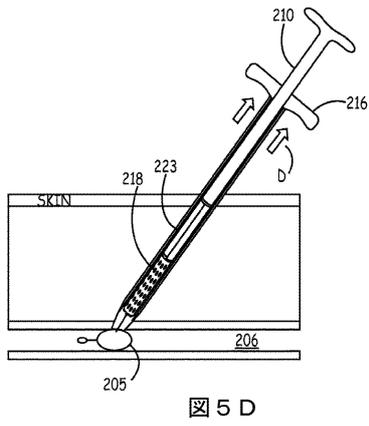


図5D

【図5E】

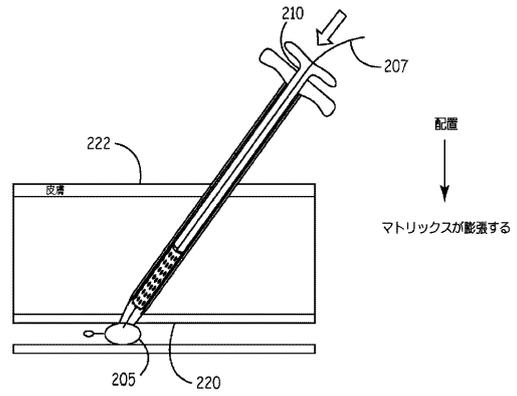


図5E

【図5F】

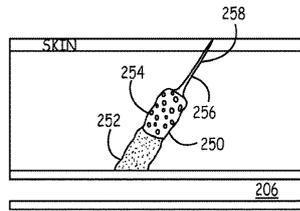


図5F

【図6A】

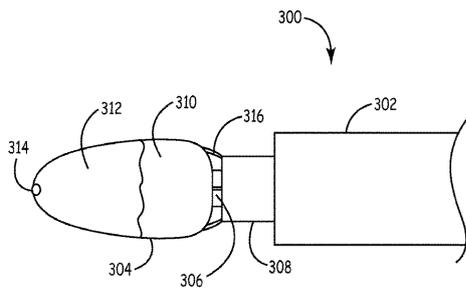


図6A

【図6C】

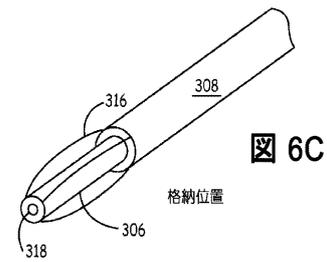


図6C

【図6B】

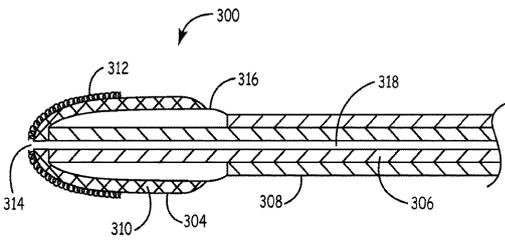


図6B

【図6D】

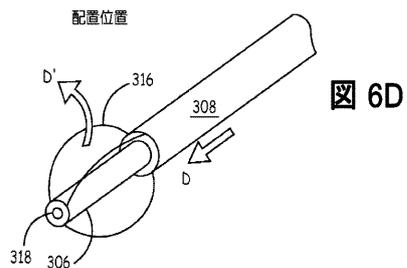


図6D

【図 6 E】

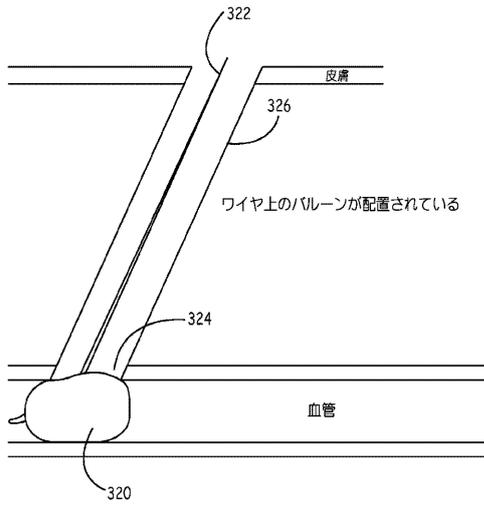


図 6E

【図 6 F】

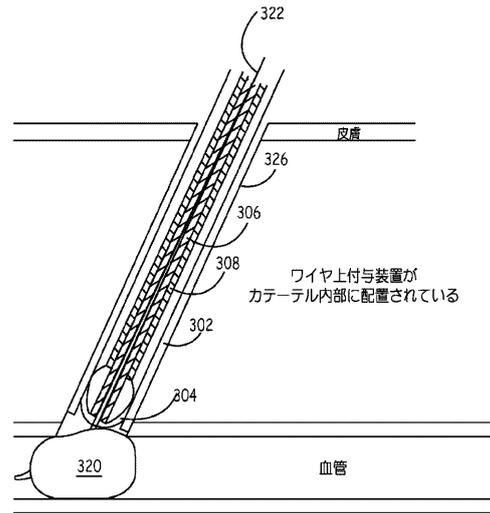


図 6F

【図 6 G】

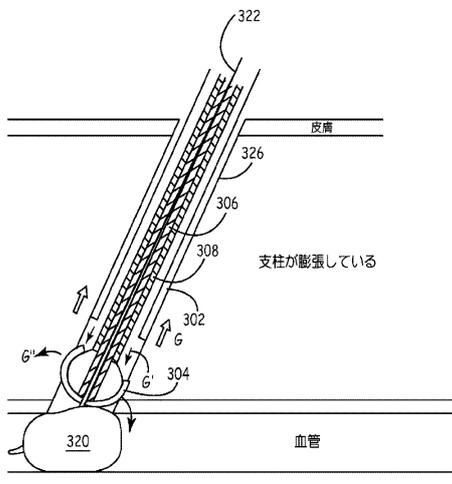


図 6G

【図 6 H】

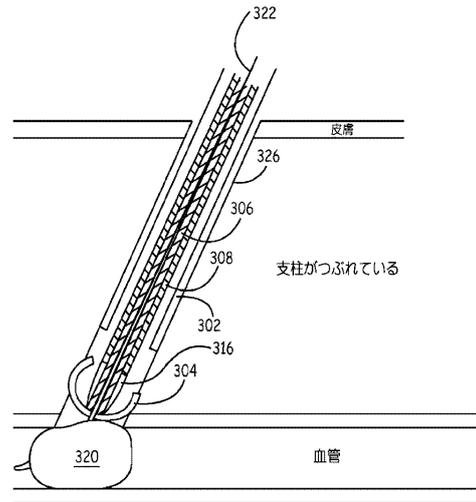


図 6H

【図 6 I】

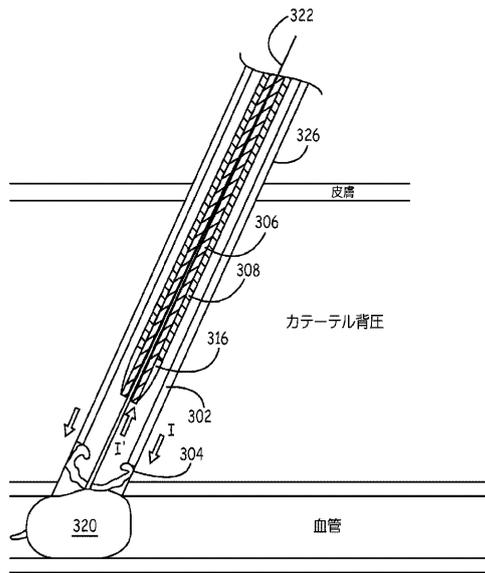


図 6I

【図 6 J】

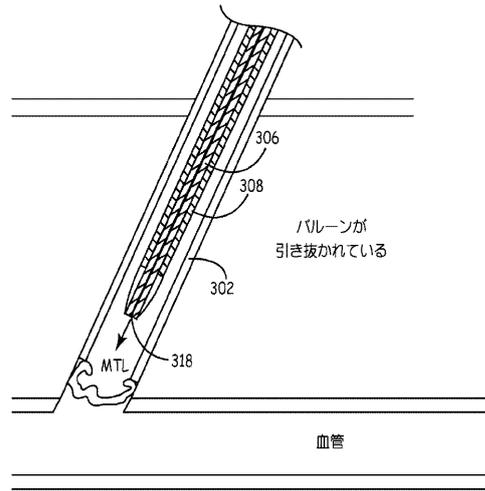


図 6J

【図 6 K】

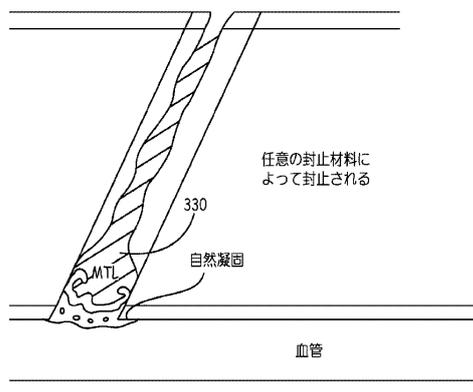


図 6K

【図 7】

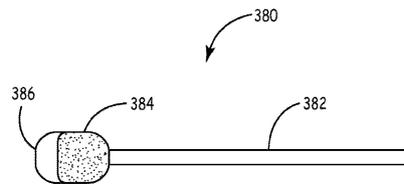


図 7

【図 8 A】

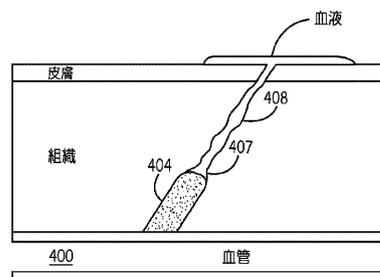


図 8A

【 図 8 B 】

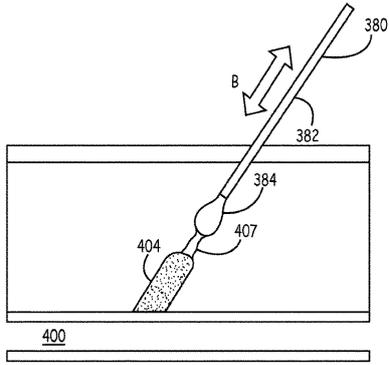


図 8 B

【 図 8 C 】

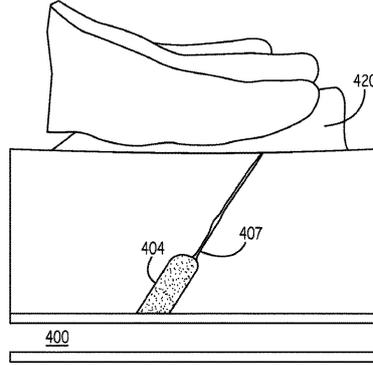


図 8 C

【 図 8 D 】

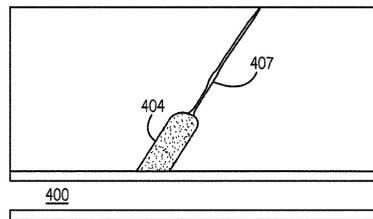


図 8 D

【 図 9 A 】

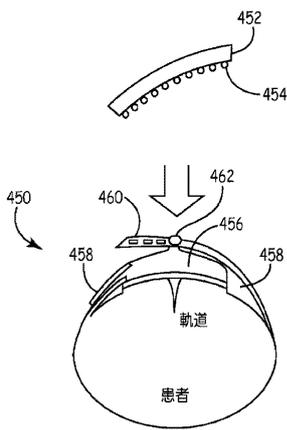


図 9A

【 図 9 B 】

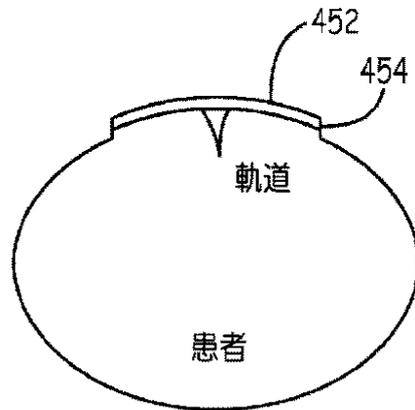


図 9B

【图 10A】

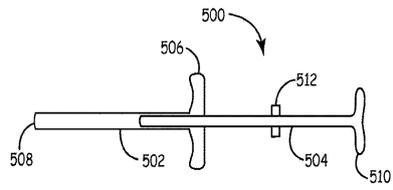


图 10A

【图 10B】

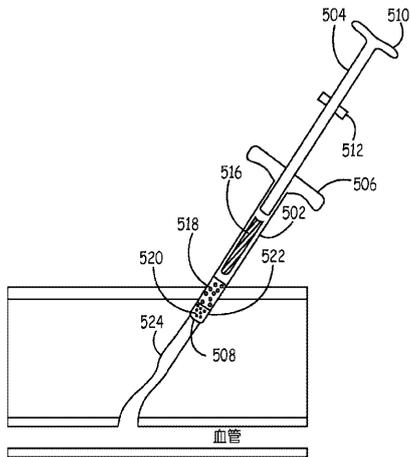


图 10B

【图 10D】

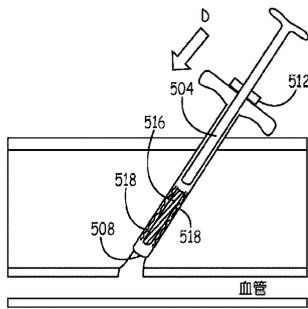


图 10D

【图 10C】

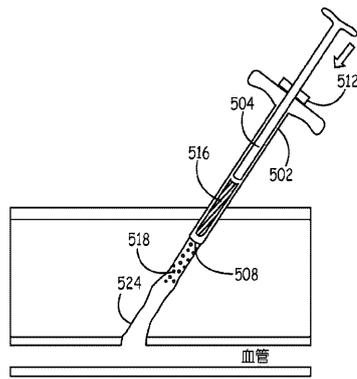


图 10C

【图 10E】

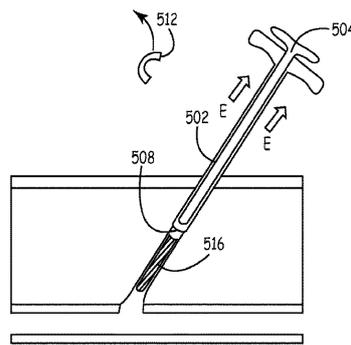


图 10E

【 図 11 】

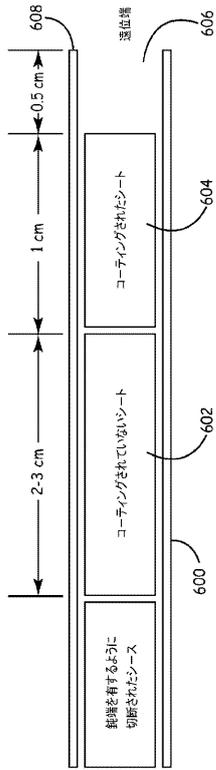


図 11

フロントページの続き

- (72)発明者 パトリック・キャンベル
アメリカ合衆国01778マサチューセッツ州ウェイランド、ワイルドウッド・ロード14番
- (72)発明者 アマブリート・エス・ソーニー
アメリカ合衆国02420マサチューセッツ州レキシントン、ポーター・レイン6番

審査官 吉田 昌弘

- (56)参考文献 国際公開第2007/075364(WO, A2)
特表2008-518742(JP, A)
国際公開第2008/036634(WO, A1)
米国特許第06045570(US, A)
国際公開第2007/067621(WO, A2)
特表2004-521663(JP, A)
特表2005-506122(JP, A)
特表2007-501100(JP, A)
国際公開第2006/052611(WO, A1)
米国特許出願公開第2004/0137067(US, A1)
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61B 17/12
A61L 31/00