



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112384256 A

(43) 申请公布日 2021.02.19

(21) 申请号 201980032380.8

(22) 申请日 2019.05.10

(30) 优先权数据

62/671,836 2018.05.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.11.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/031869 2019.05.10

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2019/222064 EN 2019.11.21

(71) 申请人 因赛普特有限责任公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 阿玛尔普利特·S·索尼

汉斯·克拉松 雷蒙德·拉雷奥

道格拉斯·比林斯

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

代理人 张莹

(51) Int.Cl.

A61L 24/00 (2006.01)

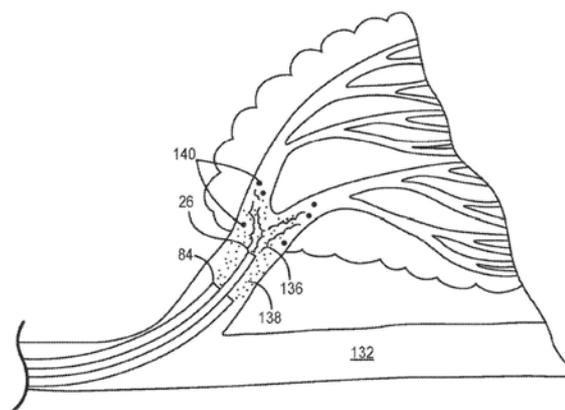
权利要求书3页 说明书34页 附图13页

(54) 发明名称

栓塞组合物及方法

(57) 摘要

一种用于控制栓塞组合物的凝固的栓塞系统和方法,所述栓塞组合物包括在体内在目标部位彼此反应形成栓塞材料的第一栓塞成分和第二栓塞成分,所述栓塞成分可在生理液中稀释,从而它们不会在不需要的部位形成栓塞组合物。



1. 一种栓塞方法,包括:

通过第一导管内腔将包含引发剂的第一液体递送到目标内腔,并且通过第二导管内腔将包含共引发剂的第二液体递送到所述目标内腔,其中第一液体和第二液体中的至少一种包括包含多个官能团的水溶性聚合物,

其中所述引发剂和所述共引发剂彼此反应形成自由基引发剂,所述自由基引发剂引发所述水溶性聚合物官能团的自由基聚合,以使所述水溶性聚合物交联,从而在所述第一液体和所述第二液体彼此混合时,在所述目标内腔中形成栓塞材料,

其中,所述第一液体和所述第二液体的混合物的预定百分比的稀释在小于120秒的时间内防止形成栓塞材料,如通过体外胶凝时间测试所测量的。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述引发剂包括过氧化物,所述共引发剂包括还原剂,并且所述官能团是丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯。

3. 权利要求1或2所述的方法,其中所述水溶性聚合物包括聚环氧乙烷。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述共引发剂包括还原剂。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中,所述还原剂包括 Fe^{2+} 、 Cr^{2+} 、 V^{2+} 、 Ti^{3+} 、 Co^{2+} 或 Cu^{+} 。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中,所述预定百分比的稀释在所述第一液体和所述第二液体的1:1v/v混合物的100%至400%v/v稀释的范围内。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述第一液体和所述第二液体的1:1混合物在不超过5秒内形成栓塞材料,如通过体外胶凝时间测试所测量的。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述引发剂包括过氧化物。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,所述引发剂包括叔丁基过氧化氢。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述水溶性聚合物包含2至16个乙烯基。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述水溶性聚合物包括多糖、透明质酸、蛋白质、肽、聚乙二醇(PEG)或聚乙烯醇。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述水溶性聚合物包含至少80%w/w(Mn)的PEG。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中,所述第一液体和/或所述第二液体包括不透射线的造影剂。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述栓塞材料是粘性水凝胶。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中,第一导管包括第一内腔,并且第二导管包括第二内腔,其中第一导管和第二导管同轴布置,其中:

第一导管是外导管,并且第二导管是内导管,或

第一导管是内导管,并且第二导管是外导管。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的方法,其被执行以栓塞血管过多的肿瘤、血管撕裂、血管、器官、肿瘤、纤维瘤、细胞团、动脉瘤、主动脉瘤、腹主动脉瘤、外周动脉瘤、用于止血、静脉撕裂或具有病理状况的组织。

17. 一种用于控制栓塞组合物在体内凝固的栓塞系统,包括:

包含第一液体的第一流体供应,

包含第二液体的第二流体供应，
水溶性聚合物，其包括包含不饱和烃的至少两个官能团，
引发剂，以及
共引发剂，

其中所述引发剂设置在所述第一液体和所述第二液体中的一种中，并且所述共引发剂设置在所述第一液体和所述第二液体中的另一种中，

其中所述水溶性聚合物设置于所述第一液体和所述第二液体中的至少一种中，

其中，所述第一液体和所述第二液体的混合物使所述引发剂和所述共引发剂反应形成自由基引发剂，以使所述官能团进行自由基聚合，使所述水溶性聚合物共价交联形成栓塞材料，

其中，所述第一液体和所述第二液体的混合物的预定稀释百分比在小于120秒的时间内防止形成栓塞材料，如通过体外胶凝时间测试所测量的。

18. 根据权利要求17所述的系统，其中，所述引发剂包括过氧化物，所述共引发剂包括还原剂，并且所述官能团是丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯。

19. 根据权利要求17或18所述的系统，其中所述水溶性聚合物包括聚环氧乙烷。

20. 根据权利要求17至19中任一项所述的系统，其中，所述还原剂包括 Fe^{2+} 、 Cr^{2+} 、 V^{2+} 、 Ti^{3+} 、 Co^{2+} 或 Cu^{+} 。

21. 根据权利要求17至20中任一项所述的系统，其中，所述预定百分比的稀释在所述第一液体和所述第二液体的1:1v/v混合物的100%至400%v/v稀释的范围内。

22. 根据权利要求17至21中任一项所述的系统，其中所述第一液体和所述第二液体的1:1混合物在不超过5秒内形成栓塞材料，如通过体外胶凝时间测试所测量的。

23. 根据权利要求17至22中任一项所述的系统，其中，所述引发剂包括过氧化物。

24. 根据权利要求17至23中任一项所述的系统，其中，所述共引发剂包括还原剂。

25. 根据权利要求17至24中任一项所述的系统，其中所述水溶性聚合物包含2至16个乙烯基。

26. 根据权利要求17至25中任一项所述的系统，其中，所述水溶性聚合物包括多糖、透明质酸、蛋白质、肽、聚乙二醇(PEG)或聚乙烯醇。

27. 根据权利要求17至26中任一项所述的系统，其中所述水溶性聚合物包含至少80% w/w (Mn) 的PEG。

28. 根据权利要求17至27中任一项所述的系统，其中，所述第一液体和/或第二液体包括不透射线的造影剂。

29. 根据权利要求17至24中任一项所述的系统，其中，所述栓塞材料是粘性水凝胶。

30. 根据权利要求1至13中任一项权利要求17至24中任一项所述的系统，其中，第一导管包括第一内腔，并且第二导管包括第二内腔，其中所述第一导管和所述第二导管同轴布置，其中：

第一导管是外导管，并且第二导管是内导管，或

第一导管是内导管，并且第二导管是外导管。

31. 根据权利要求17至30中任一项所述的系统，还包括至少一种另外的前体，其被交联以形成所述栓塞材料。

32. 根据权利要求17至31中任一项所述的系统,其中所述至少两个官能团包括丙烯酸酯基和/或甲基丙烯酸酯基。

33. 根据权利要求17至32中任一项所述的系统在以下栓塞治疗中的用途:血管过多的肿瘤、血管撕裂、血管、器官、肿瘤、纤维瘤、细胞团、动脉瘤、主动脉瘤、腹主动脉瘤,外周动脉瘤、用于止血、静脉撕裂或具有病理状况的组织。

34. 一种试剂盒,包括用于权利要求17至33中任一项所述的系统的成分。

35. 一种试剂盒,其包含以下一种或多种:根据权利要求17至33中任一项的栓塞成分,引发剂,共引发剂,导管。

36. 根据权利要求35所述的试剂盒,其中,所述导管是同轴导管系统的内导管或外导管,其中所述试剂盒包括可连接至所述导管的导管适配器。

37. 根据权利要求17至33中任一项所述的栓塞系统用于在位于血管系统中的医疗装置处形成栓塞的用途。

38. 一种在血管部位的医疗装置处形成栓塞材料的方法,包括:

在血管腔中的血液从导管朝向所述血管部位的医疗装置的方向流动的位置处将导管引入血管腔中;

将多个栓塞成分从导管释放到血管腔中,其中栓塞成分彼此化学反应以在医疗装置处形成栓塞。

39. 根据权利要求37所述的方法,其中,所述医疗装置是止血线圈、线圈、止血塞子、珠子、支架、过滤器或医疗球囊。

40. 根据权利要求38或39所述的方法,其中所述栓塞成分包括引发剂、共引发剂和水溶性聚合物,所述水溶性聚合物包含多个官能团,所述官能团反应以使所述聚合物交联形成栓塞。

41. 一种在血管部位形成栓塞材料的方法,包括:

在血管腔中的血液从导管向血管部位的方向流动的位置处将导管引入血管腔中;

限制导管周围的血液流动,

将多个栓塞成分从导管释放到血管腔中,其中栓塞成分彼此化学反应以在血管部位形成栓塞材料。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中仅在限制导管周围的血液流动时形成所述栓塞材料。

43. 根据权利要求41或42所述的方法,其中,限制导管周围的血液流动包括使所述导管的远端部分上的球囊膨胀。

44. 根据权利要求41-43中任一项所述的方法,其中,在所述血管部位存在的医疗装置处形成所述栓塞。

45. 根据权利要求41-44中任一项所述的方法,其中所述栓塞成分包括引发剂、共引发剂和水溶性聚合物,所述水溶性聚合物包含多个官能团,所述官能团反应以使所述聚合物交联形成所述栓塞材料。

栓塞组合物及方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求于2018年5月15日提交的美国临时申请62/671,836的优先权,出于所有目的其通过引用纳入本文。

技术领域

[0003] 技术领域涉及栓塞靶组织的方法,以及用于栓塞靶组织的装置和组合物,包括同轴导管系统,该同轴导管系统在血管系统中递送栓塞成分以进行原位反应来形成栓塞材料。

背景技术

[0004] 栓塞涉及通过引入栓塞成分来阻止血液循环或其他流体。栓塞的用途包括治疗动脉瘤,出血的止血治疗或故意阻塞某些类型肿瘤的血管。通常,医疗服务提供者使用成像引导将导管插入主腔(例如动脉),并将其推动到通向目标部位(例如动脉瘤,肿瘤或其他目标区域,如撕裂的血管)。然后注入形成堵塞的机械设备或材料。

[0005] 优选实施方式概述

[0006] 本发明的一个实施方式是一种栓塞方法,包括通过第一导管内腔将包含共引发剂的第一液体递送到目标内腔,以及通过第二导管内腔将包含引发剂的第二液体递送到目标内腔,其中第一液体和第二液体中的至少一个进一步包含至少一种水溶性聚合物,所述水溶性聚合物包含多个官能团,每个官能团包含不饱和烃。共引发剂和引发剂反应形成自由基引发剂,所述自由基引发剂使至少一种水溶性聚合物的不饱和部分聚合,从而在混合时在目标内腔中形成栓塞材料。栓塞材料的设计使其在被血液或其他流体稀释超过预定量时不会在体内形成。然而,与此同时,栓塞材料在预期的使用部位有效地形成。在一个实施方式中,选择成分以使得第一液体和第二液体的混合物的预定百分比的稀释防止形成栓塞材料或提供凝胶形成的显著延迟,例如大于120秒,如在体外胶凝时间测试中未能形成栓塞材料所测量的。预定稀释量的示例是在100%v/v至400%v/v范围内的值。

[0007] 本发明的另一个实施方式是一种用于控制栓塞组合物的体内凝固的栓塞系统,其包括以下一种或多种:包含第一液体的第一流体供应,包含第二液体的第二流体供应,包括含有不饱和烃的至少两种官能团的水溶性聚合物,引发剂和共引发剂,其中引发剂位于第一液体和第二液体中的一种中,并且共引发剂位于第一液体和第二液体中的另一种中,将水溶性聚合物设置在第一液体和第二液体中的至少一种中。第一液体和第二液体的混合物提供引发剂和共引发剂的反应以形成自由基引发剂,用于官能团的自由基聚合以使水溶性聚合物共价交联形成栓塞材料。可以选择成分,使得预定的稀释度防止或显著延迟栓塞材料的形成。例如,第一液体和第二液体的1:1v/v混合物的300%v/v或400%v/v稀释防止形成栓塞材料,如在用体外胶凝时间测试中,无法在120秒内形成栓塞材料测得的。该系统可以包括一个或多个导管和/或导管适配器。

[0008] 附图的简要说明

- [0009] 图1示出了用于同轴导管系统中的内导管的实施方式；
- [0010] 图2是包括图1的内导管的同轴导管系统的分解图；
- [0011] 图3是图2的同轴导管系统的平面图，其中双注射器组件以剖视图示出；
- [0012] 图4A描绘了在同轴导管处于展开位置的情况下使用图3的导管系统的实施方式；
- [0013] 图4B描绘了图4A的导管系统释放栓塞成分；
- [0014] 图4C描绘了在释放栓塞成分之后的图4B的导管系统；
- [0015] 图4D描绘了从图4C的导管系统释放栓塞成分之后在适当位置的栓塞材料；
- [0016] 图4E描绘了使用图3的导管系统的替代实施方式，其中同轴导管处于展开位置并且释放栓塞成分；
- [0017] 图5描绘了使用图3的导管系统的替代实施方式，其中同轴导管处于展开位置并释放栓塞成分；
- [0018] 图6A描绘了与止血线圈结合使用的栓塞系统的实施方式，其中第一成分和第二栓塞成分从递送装置的第一内腔和第二内腔释放；
- [0019] 图6B描述了图6A的使用，其中第一栓塞成分和第二栓塞成分流向线圈；
- [0020] 图6C描绘了图6B的使用，其中第一栓塞成分和第二栓塞成分在线圈处形成栓塞材料；
- [0021] 图6D描绘了图6C的使用，第一栓塞成分和第二栓塞成分的第二剂量流向线圈。
- [0022] 图6E描绘了图6D的使用，其中在线圈处用栓塞材料栓塞血管系统；
- [0023] 图7A描绘了在血管系统中，与球囊结合使用的栓塞系统的实施方式；
- [0024] 图7B描绘了图7A的使用，其中栓塞成分从递送装置释放；
- [0025] 图7C描绘了图7B的使用，其中栓塞材料栓塞血管系统；
- [0026] 图8描绘了交联聚合物基质的一部分，示出了交联之间的计算距离；
- [0027] 图9是如实施例9所述的右肾的基线血管造影照片；
- [0028] 图10是如实施例9所述的在右肾的最尾部的减影血管造影照片，导管尖端用箭头表示；
- [0029] 图11示出尾极中栓塞的颅侧的动脉的图像，其中导管封入有凝胶，非靶标颅侧部分表明完成栓塞；
- [0030] 图12是如实施例9中所述的用于将栓子递送到右肾的右侧叶的肝基线血管造影照片和导管布置，导管尖端由左侧箭头指示，而右侧箭头指示递送时放置导管尖端的位置；
- [0031] 图13是栓塞的肝靶血管系统，导管尖端用箭头表示；
- [0032] 图14是用于某些栓塞研究的流动回路的示意图；
- [0033] 图15是图14的流动回路中感兴趣区域的图像，其中导管将栓塞成分和染料释放到流过医用线圈的流动流体中；
- [0034] 图16是通过线表示的栓塞水凝胶的形成而使管栓塞后的图15的医用线圈的图像；
- 和
- [0035] 图17是图16的医用线圈从管中移出后的照片。
- [0036] 发明详述
- [0037] 本发明的某些实施方式涉及栓塞成分的递送，尽管由于流动的血液或其他因素引起的稀释作用，该栓塞成分仍可以进行化学反应形成栓塞材料。水凝胶是优选的栓塞材料。

栓塞成分可通过同轴导管系统递送。将导管远端定位在血管系统中,并释放栓塞成分,该栓塞成分在血管系统中的目标部位向导管的远端形成栓塞材料。栓塞成分从单独的导管内腔中释放出来并混合在一起,彼此发生化学反应,形成水凝胶或其他栓塞材料。已经确定,尽管有流动的血液的稀释作用以及来自血液和组织蛋白以及生物分子的干扰,仍可以选择栓塞成分来形成有效的栓塞材料。另一方面,还希望仅在靶标部位形成栓塞材料。创建了栓塞成分和组合物,以将它们在靶标部位以外的位置形成栓塞材料的风险降至最低。为防止栓塞材料形成而开发的一种解决方案是提供当以预定的稀释度(例如体积百分比稀释)稀释时将不能形成栓塞材料的成分。如本领域技术人员可以理解的,制造在诸如流动血液的动态稀释条件下形成有效的栓塞材料的诸如水凝胶之类的栓塞材料的目标与制造在脱靶位置稀释后不形成栓塞材料的水凝胶的目标相反。

[0038] 一种有用的系统是基于具有多个自由基可聚合基团的水凝胶前体,其与引发剂和共引发剂混合。水凝胶前体的一个实施方式是具有多个乙烯基官能团的水溶性聚合物。与共引发剂结合的水溶性聚合物被称为水凝胶前体,因为在反应时它形成水凝胶并且是水凝胶基质的一部分。当通过自由基聚合反应引发乙烯基的交联时,形成水凝胶。自由基引发剂是由由过氧化物和还原剂组成的试剂组合而形成的。过氧化物可以被称为引发剂和/或还原剂可以被称为共引发剂;引发剂和共引发剂配合形成另外的引发剂,其可以被称为自由基引发剂。另一系统基于多种水凝胶前体,其中一种前体具有多个亲电基团,而另一种前体具有多个亲核基团,所述前体在不发生反应的受限的条件下(例如低pH值)混合在一起。通过将前体与改变pH或其他限制条件的试剂组合从而可以进行反应,这些前体用于形成栓子。水凝胶前体的一个实施方式是具有多个官能团的水溶性聚合物。

[0039] 用于控制栓塞组合物在体内凝固的栓塞系统的一个实施方式具有:包含第一液体的第一流体供应,所述第一液体包含含有多个乙烯基官能团的水溶性聚合物和还原剂(共引发剂),包含包括过氧化物形式的引发剂的第二液体的第二流体供应,导管适配器,其可连接至第一流体供应以将第一液体递送至第一导管内腔,并可连接至第二流体供应以将第二液体递送至第二导管内腔,其中第一液体和第二液体的1:1v/v混合物提供自由基源用于乙烯基基团的聚合,以共价交联水溶性聚合物,形成栓塞材料,其中预定程度的稀释防止体内栓塞材料的形成。体外胶凝时间测试可用于评估栓塞前体的稀释敏感性。在一个实施方式中,第一液体和第二液体的1:1v/v混合物的400%v/v稀释防止形成栓塞材料,如通过体外胶凝时间测试在一定时限内(例如0.3-30分钟)未能形成栓塞材料来测量的。或者,可以选择不同的体积百分比稀释度,如下所述。

[0040] 术语栓塞是指一种过程或状态,其中生理内腔、血管、器官或其他靶组织被材料团块的沉积而阻塞,该材料团块可以称为栓子或栓塞材料。术语“靶组织”含义很广,并且可以是例如血管、器官、肿瘤、纤维瘤、细胞团、动脉瘤、癌症、肿瘤、血管过多的肿瘤(癌性或良性)、动脉瘤、主动脉瘤、腹主动脉瘤、周围动脉瘤、止血、血管撕裂、静脉撕裂或具有病理状况的组织。在由血管供应靶组织的情况下,供应靶组织的血管的栓塞导致靶组织被栓塞,例如,将供应肿瘤的血管的栓塞称为肿瘤的栓塞。栓塞可发生在目标内腔中,例如血管、动脉、静脉或其他生理内腔。

[0041] 通过导管系统、同轴导管和多内腔导管递送栓塞成分

[0042] 具有多个内腔的导管系统,优选地是相对于彼此可滑动地移动的内腔,例如同轴

导管,可用于递送栓塞成分。可以使用其他导管,例如,具有多个内腔的单个导管。实施方式可以包括具有相对于彼此可偏移一定距离的内腔的导管或导管系统。

[0043] 图1-3描绘了同轴导管系统的实施方式,其中导管相对于彼此是可移位的。图1示出了具有衬套组件12和轴14的小直径导管10。衬套组件12具有中间部分16,应力释放构件18以及具有衬套翼22和近端衬套连接器24的衬套20。可以使用轴导管14以提供在下面描述的某些实施方式中的内导管,其具有远侧出口尖端26。技术人员熟悉这些部件,这些部件可以定制或从商业来源获得。应力释放构件18提供了从柔性轴导管14到衬套20的过渡。中间部分16是可选的,并且可以被设置为轴导管14上方的另一应力释放构件和/或作为具有较大内径(ID)和/或外径(OD)的轴导管的一部分。图2是同轴导管系统28的分解图,该同轴导管系统28具有内导管10、外导管30、同轴导管适配器(Tuohy-Borst)32和双注射器34。外导管30具有外导管轴36、外导管应变释放构件38、远端衬套连接器40、衬套42、衬套翼44和近端衬套连接器46。同轴导管适配器32具有远端连接器48、主体50、近端连接器52和侧臂54。同轴导管适配器,例如Tuohy-Borst适配器具有密封构件(未示出),该密封构件在穿过其的导管周围提供密封,并且侧臂54在侧臂与内导管轴14和外导管轴36之间形成的环之间提供流体连通。双注射器34具有注射器56和注射器66,注射器56具有流体供应(主体)58、柱塞60、柱塞柄62和密封件64;注射器66具有流体供应(主体)68、柱塞70、柱塞柄72和密封件74;保持器76保持注射器56、66;连接到柱塞60、70的端头78。连接器80(显示为柔性管)将注射器56连接到侧臂54。

[0044] 外导管30通过近端衬套连接器46和远端连接器48连接到同轴导管适配器32。内导管10穿过同轴导管适配器32,而内导管轴14设置在外导管轴36的内部。侧臂54通过连接器80与注射器56连接。内导管10通过近端衬套连接器24连接到注射器66。如图3所示组装时,流体供应68与内导管轴14的内腔流体连通,并且流体供应58与内导管轴14和外导管轴36之间形成的环流体连通。流体供应58和68包含含有栓塞成分的液体。内导管远端尖端82相对于外导管远端尖端84是可滑动的,并且如图所示,尖端26可以相对于尖端84向远端延伸。在使用中,可以使用已知技术将外导管轴36引入血管系统中并且将尖端84定位在所需的位置。同轴导管适配器32连接到外导管30,并且内导管轴14从中穿过并根据需要用尖端82定位。双注射器28连接到侧端口54和衬套连接器24。这些实施方式仅是示例性的,并且可以使用其他构造,例如具有衬套的外导管,所述衬套用于进行在接合接头上具有应力释放的导管连接。

[0045] 图4A-4E描绘了同轴导管的使用。术语“同轴”广泛用于下述系统,该系统具有设置在另一个导管的内腔中的一个导管,其中内导管的中心轴和内腔基本平行,受内导管在内腔中的放置或移动的限制。同轴内导管可以部署在偏心内腔或中央内腔中。使用允许介入和插管的标准介入技术,可以通过手术或微创途径接近动脉或静脉。可以使用引导导管和合适的成像技术来帮助定位外导管30的远端尖端84。在图4A中,血管床的一部分被描绘为在诸如血管过多的肿瘤130的组织中具有多个分支的血管床128。血管132是与血管床128连通的静脉或动脉,远端尖端84位于血管分支134中,并且内导管的远端尖端26穿过外导管并位于导管尖端84的远端。箭头指示血液流动的方向。图4B描绘了从尖端26释放的第一液体,其包括包含前体136的栓塞组合物。尖端84释放包括栓塞组合物的液体,该栓塞组合物包括由小点表示的引发剂138。在氧化还原试剂与不饱和官能团一起使用的情况下,体系中还可

以包含诸如还原剂的共引发剂。

[0046] 不受特定理论的束缚,当释放到流动的血液或其他流动的流体中时,可以提供栓塞组合物以促进在概念上在附图中描绘的区域140的形成。图4C中的栓塞区域140在血管床128中向下游移动并流过多个分支点,直到它们起反应并到达太小而无法通过区域140的血管为止。栓塞区域在彼此之间相互反应以积聚和阻塞血液流动并栓塞血管床128。使用实施例中所述的方法从器官和组织中分离水凝胶已一般揭示所述区域提供连续结构的形成。还据信,当栓塞组合物没有完全填满内腔时,它们在放置后会膨胀以提供基本上完全的填塞。尚未观察到穿过栓塞材料的通道:血液被完全阻塞。观察到栓塞组合物在放置后牢固地定位,并且机械地附着在血管或其他位置:形状,方向和尺寸的局部变化阻止了栓塞材料在放置后移动。

[0047] 在图4E中描绘了另一种栓塞方法,其中前体136和引发剂138提供了更长的反应时间,使得它们在反应形成栓塞材料144之前渗入血管床128的各个分支。

[0048] 栓塞的另一种方法如图5所示,其中第一栓塞成分146从尖端84的环处释放,第二栓塞成分148在尖端26释放,第一栓塞成分和第二栓塞成分反应(例如使用亲电亲核化学)形成栓塞材料。形成栓塞区域150并向下游延伸以栓塞血管床128。

[0049] 栓塞材料可用于治疗血管撕裂。

[0050] 将栓塞成分与位于体内的医疗装置一起使用的方法在图6A-6E中示出。将导管160、162引入到靶标部位附近的血管系统164中,其中例如通过导管160放置了诸如线圈166之类的医疗装置。栓塞成分168、170被释放并允许向下游流动至线圈166。成分168、170彼此反应以形成栓塞材料172。可以递送多剂量的成分168、170,直到栓塞材料完全栓塞血管164。该过程已经在使用模型流动室的实验中观察到,包括如实施例12所述,具有模拟血管中的流动状况的各种流速和管道尺寸。选择栓塞成分、其浓度和递送速率,以使它们不会在血管中形成栓塞材料,除非在管道中放置了障碍物(例如线圈)。观察到栓塞材料172在线圈处及其周围形成。不受特定理论的束缚,似乎栓塞成分在到达线圈之前已经开始反应以形成微弱的水凝胶,并且线圈将这些微弱的结构锚定从而可以形成它们的水凝胶。另一种理论是,随着血液和栓塞成分流过线圈,线圈促进了不规则的流变性,这促进了线圈处栓塞材料的混合和形成。可能这两种理论都是正确的,并且具体情况决定了这些影响中哪个更大。许多医疗设备可用于放置在血管系统和/或血管异常中,例如止血线圈,止血塞等,例如珠子、支架、过滤器、球囊,所有前述设备均有金属、基于聚合物的、可生物降解的和永久的形式。

[0051] 使用栓塞成分的替代方法在图7A-7C中示出。导管180、182放置在靶组织附近,并且球囊184完全展开(如图所示)或部分展开。栓塞成分184、186从导管180、182的内腔中释放出来。请注意,外导管内腔和递送区域中的导管内腔之一是内导管和外导管之间的环形空间。成分184、186反应形成栓塞材料188。在使用模型流室的实验中观察到了该过程,该模型流室具有模拟血管中的流动状况的流速和管尺寸。选择栓塞成分及其浓度,以使它们在血管中没有流量限制的情况下不会在血管中形成栓塞材料。仅当球囊184完全或部分展开时才观察到栓塞材料172形成。如已经描述的,降低的血液流速显然形成了条件,其中栓塞成分相对于不受限制的流动条件被浓缩,从而可以形成栓塞材料184。可以选择栓塞成分以避免在第一组稀释条件下(没有流量限制时)形成栓塞材料的事实已成功地开发出了一种

使用该材料的新方法,使得栓塞材料仅在受限制的流动条件下形成。此外,与在血流不受限制的线圈中形成凝胶相比,在淤滞状态下与线圈协同形成栓塞凝胶可产生更浓缩的凝胶。

[0052] 如在这些领域中惯常的那样,术语“导管”在某些情况下用于指代组装好的整个导管或导管轴,如从该术语的上下文显而易见的。导管内腔的远端出口递送流体或为患者提供工具的通道,并且导管的近端部分在使用期间在患者外部。单向阀可与内腔串联设置,例如以阻止回流。递送可以手动或通过机器力施加。手动流体供应的示例是可通过手动操作的注射器。当施加单个力时,注射器可以独立操作或连接在一起一起操作。例如,双筒注射器或多筒注射器可以手动操作或使用注射泵操作。容器的另一个例子是加压容器或连接到泵例如蠕动泵的容器。来自流体供应的流速可以是恒定的,可以调节不同的流速,或者在使用导管时可以调节以改变流速。可以提供脉动流的控制以调节流速,体积,流动时间和脉冲之间的时间中的一个或多个。控制可以是机械的,例如凸轮或棘轮,或者是电子的,例如通过对可机械操作的泵的电子控制。可以将脉冲设置为对应于本文所述的部分剂量或固定剂量。流体供应可以用于供应包含栓塞成分和对栓塞过程有用的其他成分的液体。导管和有用的栓塞成分的优选尺寸如下所述。

[0053] 实验表明,可有利地使用可滑动的导管系统,例如同轴导管系统,其中放置一个导管以相对于释放不同栓塞成分的另一导管向远端释放栓塞成分。如图1-3所示的同轴导管是可滑动的导管,并且具有两个相对于彼此可移动的导管轴。在使用中,该距离在图3中以d表示,其范围可以是0到100mm;技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值均被考虑:0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、75或100mm,例如2-10mm或3-7mm。用于栓塞血管过多的肿瘤的该偏移距离的有用范围通常是3-10mm或3-7mm。在治疗血管撕裂的情况下,偏移距离为例如0-15mm,并且技术人员将意识到,如已经列举的,其之间的所有范围和值都是可以预期的。

[0054] 工作实施例

[0055] 实施例1描述了使用兔子动物模型的体内测试,其中肾脏被栓塞为模型血管床。一种栓塞前体是第一液体,其包含溶解在1%w/w葡萄糖酸亚铁(aq) (FeG) 中的浓度为30%w/w的可聚合水溶性聚合物线性聚乙二醇(PEG) 二丙烯酸酯3.4kDa (Mn),其通过内导管递送。另一栓塞前体是第二种液体,其包含自由基聚合引发剂(叔丁基过氧化氢, TBHP, 1000ppm) 和碘普罗胺作为造影剂,该液体通过内导管和外导管之间的环递送。这些处理反映了对氧化还原引发的可聚合系统进行栓塞的测试。兔肾的大小近似于人类肝脏中通常直径为1-5厘米的肿瘤,这是血管过多的肿瘤的典型大小。内导管尖端距另一个导管尖端的距离为5mm。两种组合物以1:1v/v的比例递送。目标血管的栓塞很成功,包括小血管(直径小于15 μ m)的栓塞。在此使用的术语标称浓度a是指当栓塞成分或其他材料以其递送时的比例稀释时产生的浓度。在体外测试的情况下,以1:1v/v比例混合的成分的标称浓度为制备浓度的一半。在体内反应中,以第一浓度制备,然后以1:1v/v比例递送的栓塞成分产生的标称浓度是制备浓度的一半。

[0056] 实施例2使用与实施例1相同的材料,但是栓塞组合物在故意使组合物既流入靶组织(肾脏)又偏离靶组织(流入肠系膜上动脉)的位置递送。靶组织被栓塞,但脱靶组织未被栓塞。不受特定理论的束缚,据信在肠系膜动脉中栓塞成分的稀释率较高,使得在栓塞成分彼此反应之前先对其进行稀释。相反,显然在肾脏中的稀释率较低,因此栓塞有效。

[0057] 实施例3中使用了不同的栓塞材料制剂。此外,对递送技术进行了修改,使其从推注(bolus)变为间歇性递送技术,在实施例3中称为喷出(puff)。喷出(puff)技术的优势在于,通常在几秒钟内,允许用户施用一部分所需剂量的栓塞成分并评估实时成像结果。用户可以继续间歇给药,直到获得所需的最终结果。通常,许多常规栓塞技术使用不允许快速评估结果的材料和过程,使得用户必须等待几分钟甚至更长的时间才能评估该过程是否有效以及如何应对不令人满意的结果。

[0058] 实施例3的制剂使用第一液体,其具有10kDa (Mn) 的PEG二丙烯酸酯,其制备浓度为12%w/w (6%w/w的标称浓度) 和0.88%w/w的葡萄糖酸亚铁。第二种液体在ULTRAVIST 300溶液中包含2830ppm的TBHP。ULTRAVIST 300是一种众所周知的非离子型水溶性X射线造影剂。每毫升可提供623.4毫克的碘普罗胺,2.42毫克的氨丁三醇作为缓冲剂和0.1毫克的乙二胺四乙酸二钠钙作为稳定剂。这些栓塞化学物质在各种常规可用的X射线造影剂介质中有效是很重要的,因为这使用户可以选择与其现有成像方法兼容的介质。

[0059] 实施例4中描述的一组制剂使用了各种浓度和分子量的水溶性水凝胶前体,其范围为3.4kDa至10kDa (Mn) 和7.5至15%w/w的标称浓度。其他变量保持不变。实施例4还描述了体外胶凝时间测试。通常,响应于乙烯基部分、聚合引发剂和还原剂的浓度增加,胶凝时间变得更快。但是,通过增加PEG分子量(表1),丙烯酸酯官能水溶性聚合物(PEG二丙烯酸酯)的摩尔浓度降低时,胶凝时间也可能会变快。该结果与直觉相反,因为通常会期望当官能团(丙烯酸酯)浓度增加时,胶凝时间加快。这种与直觉相反的结果可用于制备仍然快速凝胶化的对稀释敏感的栓塞组合物。不受特定理论的束缚,该结果归因于形成具有增加的分子量(MW)的胶束的能力增加。胶束形成产生富含丙烯酸酯部分的区域。

[0060] 表2的第二组制剂使用的过氧化物(特别是TBHP)浓度范围为1000-3000ppm,还原剂(FeG)的浓度范围为1-2%w/w,其他变量保持恒定。通常,随着引发剂和还原剂浓度的增加,胶凝时间减少。可以看出,FeG浓度从1.5增加到2对凝胶时间几乎没有影响。多臂前体中官能团的数目对凝胶时间几乎没有影响,其中具有具有2个臂对4个臂的前体的系统均在小于1秒内胶凝,如实施例7。

[0061] 实施例5证明了栓塞成分的稀释敏感性。观察到在指定条件下的栓塞成分可稀释300%v/v以防止胶凝。可以从表3中估算出防止胶凝的确切量,该表报告了标称6%的PEG溶液在3%或2%的标称浓度下无法胶凝,具体取决于所使用的引发剂,相当于100%或200%v/v稀释。实施例6进一步证明了栓塞成分的稀释敏感性,观察到可被300%v/v稀释以防止胶凝。如表4所示,标称6%的PEG溶液在标称浓度为2.4% (150%v/v稀释度)时不能胶凝。

[0062] 实施例8和9是成功栓塞的其他工作实施例。这些实施例使用两部分的亲电-亲核官能化的前体系统进行栓塞。实施例10-11测试了栓塞材料的内聚性和粘附性。这些材料不粘附在组织上,对塑料管和导管的粘附程度很低或没有。上面讨论的实施例12表明,当需要时,可以使用栓塞成分仅在医疗器械或内腔中的目标阻塞部位形成栓塞材料。

[0063] 观察到,栓塞成分可递送以栓塞大小血管,其中血管的分支栓塞在具有多个分支的血管区域中。可以使用一定数量和速率的递送来栓塞期望直径的血管,例如,直径为4 μ m至15mm的血管。技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都是可以考虑的,例如,小于10或小于20 μ m,4、8、10、15、20、30、50、100、200、500、1000、1500、2000 μ m,4-50 μ m,至少10 μ m,至少15或至少20 μ m;或1、2、3、4、5、10或15mm。一旦在目标位置形成水凝胶,

其显然会膨胀,以堵塞栓塞材料与血管边缘之间的任何残留通道、空隙或区域。

[0064] 栓塞成分的稀释对制造栓塞材料提出了某些挑战,包括栓塞成分将不会反应以形成足以阻止血液流动的材料挑战。然而,令人惊讶的是,实验表明,这些成分可以在血管中释放并阻塞血管的多个分支。形成的水凝胶具有足够的机械强度并且呈连续形式,阻碍了血液或液体的流动。

[0065] 一旦理解了该理论,就可以使用系统的各种因素来进一步探索这一发现。一个因素是通过控制内导管的远端出口与同轴外导管的远端出口之间的距离来调节栓塞成分的释放点之间的距离。这些出口之间的距离在实施例中使用的导管的尖端处,可以被控制以提供有利的稀释效果。在这方面,发现某些稀释作用提供了不可预见的优势是出乎意料和令人意外的。不受特定理论的束缚,据信包含最初释放到流动的血液中的包含栓塞成分的流体被部分稀释并合并形成多个小区域和/或水凝胶,这些小区域和/或水凝胶流入血管系统的分支中,在其中它们提供了栓塞作用。因此,本发明的某些实施方式包括以下一种或多种:使用稀释敏感的栓塞组合物从多内腔导管中释放远端尖端之间的距离的栓塞形成成分,快速聚合(约 ≤ 5 秒)的栓塞组合物,释放部分剂量的栓塞成分以及在这些情况下可用于有效栓塞的化学物质,包括血管过多的肿瘤(良性,癌性)和血管撕裂的栓塞。这些和其他特征将在下面详细说明。

[0066] 形成本文所述的有效栓塞系统的挑战包括稀释流动的血液中的栓塞成分,充分混合各成分以进行有效反应,以及用水凝胶充分填充血管以完全阻断通过血管的血流。除了这些挑战之外,还进一步建立了具有机制的栓塞系统,其中持续的稀释作用阻止了栓塞材料在非预期靶组织以外的部位形成。此外,栓塞水凝胶可在组织、血管组织、器官组织、塑料管和导管中形成为粘性材料。水凝胶本身具有粘性,不粘附于组织。内聚性提供了重要的安全性,因为如果将其装入栓塞水凝胶材料中,则该设备(例如用于递送水凝胶的导管)将不会卡在水凝胶中。在使用这些系统进行实验后,还有一个优势变得显而易见:可以在患者体内使用导管进行一系列栓塞治疗,从而可以在不移除和更换导管的情况下栓塞多个位置。并且可以监测栓塞的进展,并根据需要重复给药。

[0067] 进一步披露栓塞材料、前体、官能团和水凝胶

[0068] 理想情况下,栓塞材料应易于以受控方式进行递送,并避免非目标栓塞。这些材料应形成持久的闭塞,并由适合植入的生物相容性材料组成。

[0069] 栓塞材料包括由交联前体形成的基质。术语前体是指交联形成基质的成分。存在于基质中但未反应形成基质的材料不是前体,例如盐或显像剂。栓塞材料优选是水凝胶,其具有由彼此共价反应形成基质的前体形成的交联基质。考虑所得栓塞材料例如水凝胶所需的性质来选择前体。水凝胶具有可水化的基质,其水含量大于约20%w/w技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都是可以考虑的,以下任一项可以用作上限或下限:20%,99%,80%,95%,至少50%等第,百分比为w/w,溶剂为水凝胶用水。可以通过使水溶性分子交联以形成基本上无限分子量的网络来形成基质。具有高水含量的水凝胶通常是柔软的材料。水凝胶描述于美国公开号2009/0017097、2011/0142936和2012/0071865中。

[0070] 前体包含一个或多个官能团,用于反应以产生共价交联的基质。基团是提供分子特征化学反应的化学部分。术语基团用于表示带有该基团的分子可自由衍生或可被其他化学部分取代。本文所用的术语官能团是指具有一个或多个不同化学性质的原子的基团,无

论它们与什么原子相连。官能团的原子通过共价键相互连接并且与分子的其余部分连接。在形成栓塞材料的上下文中,术语官能团是指进行共价键合以形成栓塞材料的基质的基团,其中官能团与另一官能团进行共价键合反应以形成共价交联的基质。为了形成交联的基质,前体必须在多个连接点与另一前体反应。通常,基质中的前体分子在两个或多个点处与其他前体分子连接。具有至少两个为反应性中心的官能团的前体(例如,在自由基聚合中)可以交联,因为每个反应性基团都可以参与不同的增长聚合物链的形成。在没有反应性中心的官能团的情况下,尤其是,在至少一种前体类型上交联需要三个或多个这样的官能团。例如,许多亲电-亲核反应消耗了亲电和亲核官能团,因此前体形成交联需要第三官能团。因此,这样的前体可以具有三个或更多个官能团,并且可以被具有两个或更多个官能团的前体交联。

[0071] 氧化还原(redox)反应聚合

[0072] 具有氧化还原反应的聚合化学物质可用于栓塞组合物的反应。实验表明,快速聚合条件有利地在流动的血液中形成域,而不会束缚递送导管。Fenton型试剂是过氧化物和铁的混合物。通过氧化还原反应(例如Fenton试剂或通过Fenton类型化学方法)进行的聚合是一个术语,用于描述在还原剂存在下使用过氧化物来聚合可自由基聚合的官能团以引起前体聚合,形成栓塞材料。水凝胶的形成优选作为栓塞材料。前体和官能团在本文其他地方讨论。优选的可自由基聚合的官能团是丙烯酸酯和丙烯酸酯的衍生物。涉及氧化还原反应的自由基聚合过程涉及还原剂,以催化过氧化物形成自由基。用作引发剂的过氧化物包括有机过氧化物和无机过氧化物。有机过氧化物是含有过氧化物官能团(ROOR')的有机化合物。如果 R' 是氢,则该化合物称为有机氢过氧化物。过酸酯类具有通用结构 $\text{RC}(\text{O})\text{OOR}$ 。有机过氧化物可分为几类,例如过氧酸酯、过氧(二)碳酸酯、二酰基过氧化物、二烷基过氧化物、过氧缩酮和氢过氧化物。 $\text{O}-\text{O}$ 键容易断裂,产生 $\text{RO}\cdot$ 形式的自由基。TBHP在实施例中用作示例性过氧化物。形成过氧化物的过氧化物的实例是过氧化氢、过硫酸钠、叔戊基过氧化氢、过硫酸铵、过硫酸钾和与水介质混合后形成过氧化物的固体过氧化物,例如过氧化氢。固体过氧化物包括例如尿素过氧化氢、过碳酸钠和过硼酸钠。引发剂的浓度通常为百万分之10到10,000份(ppm);技术人员将立即意识到,明确陈述的界限之间的所有范围和值均被考虑,例如10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、400、500、600、700、800、900或1000ppm,或100-2000ppm或100-1000ppm。

[0073] 在某些实施方式中,一种栓塞成分包括具有共引发剂的聚合物,而第二种栓塞成分包括引发剂。还原剂可以存在于不含过氧化物的栓塞成分中。包含一种栓塞成分的流体与包含另一种栓塞成分的流体混合,制成栓塞材料,其中一种或两种流体都含有还原剂,该还原剂可以单一形式存在(二价或三价离子之一)或多种(至少两种不同的还原剂)。还原剂包括金属离子,例如 Fe^{2+} 、 Cr^{2+} 、 V^{2+} 、 Ti^{3+} 、 Co^{2+} 和 Cu^{+} 。这些可以化合物形式或以盐形式提供,例如铁盐、铁化合物、硫酸亚铁、乳酸亚铁、葡萄糖酸亚铁和铜盐。盐可包括硫酸盐、氯化物、钾盐、琥珀酸盐等。栓塞液体中还原离子的浓度通常为0.2至200mM;本领域技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都可以考虑,例如0.2、1、5、10、15、19、20、21、25、30、35、40、50、75、100、150、200mM或10至50mM。

[0074] 使用市售的不透射线的试剂作为栓塞成分的稀释剂是有用的。例如,可以将过氧化物与市售的不透射线的试剂组合放置。这些试剂包括但不限于OMNIPAQUE(碘己醇)、

ISOVUE (碘帕醇)、OPTIRAY (碘佛醇) 和ULTRAVIST (碘普罗胺)。栓塞成分可包含这些试剂中的一种和过氧化物或还原剂。

[0075] 可自由基聚合的基团包括不饱和基团,例如不饱和烃基团,例如乙烯基。自由基聚合是将单体连续添加到增长的链中。自由基可以响应引发剂而形成。引发的自由基具有活性中心,并将其自身添加到其他单体单元中以生长聚合物链。单体优选为不饱和烃或乙烯基(-CH=CH₂)。乙烯基可以用作前体上的官能团,例如可以将聚合物衍生化以携带乙烯基官能团。乙烯基官能团包括丙烯酸酯基和丙烯酸甲酯。术语基团是指可以被取代的化学部分,并且取代基可以被取代。丙烯酸酯基团的衍生物包括甲基丙烯酸酯基团。

[0076] 亲电亲核化学和官能团

[0077] 栓塞材料可以用涉及包含亲电官能团的栓塞成分与包括亲核官能团的栓塞成分之间的共价反应的实施方式来制备。亲核基团是将电子对提供给亲电试剂以形成与反应有关的化学键的化学物质。亲电基团是倾向于与包含可供电电子对的亲核官能团反应的化学基团。包含亲电或亲核基团的栓塞成分可以是如下所述的前体,例如聚合物,小分子或其他分子。栓塞成分彼此反应形成栓塞材料。

[0078] 如实施例8所述,可以在彼此不反应的情况下,例如在第一低pH下,在其中一种栓塞成分中提供具有亲电和亲核官能团的前体。栓塞成分中的另一个可以具有调节组合成分的pH以实现有利于官能团的共价反应的第二pH的因素,例如碱性缓冲液。一种用于控制栓塞组合物在体内凝固的栓塞系统的实施方式,包括:包含在第一pH值的第一液体的第一流体供应,所述第一液体包括包含多个亲电官能团的前体和包含多个亲核官能团的前体,包含第二液体的第二流体供应,当与第一液体以1:1v/v的比例混合时,会导致第一流体和第二流体的混合物具有有利于亲电官能团和亲核官能团反应的第二pH,导管适配器,其可连接至第一流体供应以将第一液体递送至第一导管内腔,并可连接至第二流体供应以将第二液体递送至第二导管内腔,其中第一液体和第二液体的1:1v/v混合物提供了亲电基团和亲核官能团彼此反应以共价交联前体,形成栓塞材料。在该实施方式中,可以选择第一液体和第二液体的混合物的预定稀释度,以防止栓塞材料的形成或在预定时间内防止栓塞材料的形成。例如,稀释可以选自第一液体和第二液体的1:1v/v混合物的100%-400%v/v稀释范围,以防止形成栓塞材料形成,如在在体外胶凝时间测试中,未能在选自20到600秒的预定时间内形成栓塞材料。栓塞系统的实施方式可包括某些实施方式,其中当第一液体和第二液体以1:1v/v混合时,第一流体和第二流体提供的亲电基团与亲核基团的化学计量比为0.9:1-1.1:1。第一pH可以选自小于7或0.1至7.0的范围;技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都是可以考虑的,例如pH为2-5、3、4、5、6或7。第二pH可以选自至少7或7-14的范围。技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都是可以预期的,例如7.0、7.2、7.4、8、9、9.5、10、11、12、13和14。

[0079] 胺和硫醇是优选的亲核官能团。一系列亲电官能团可用于进行快速有效的反应。羧酸在生理条件下通常不会与其他基团发生反应,例如胺或硫醇。但是,可以通过用诸如N-羟基琥珀酰亚胺之类的活化基团衍生化这些基团以产生活化的酯来使其具有反应性。激活这些官能团的几种方法是本领域已知的。优选的活化基团包括羰基二咪唑、磺酰氯、卤代芳基、磺基琥珀酰亚胺基酯、N-羟基琥珀酰亚胺基酯、琥珀酰亚胺基酯、环氧化物、醛、马来酰亚胺和酰亚胺酯。通常,具有羟基和/或羧基的聚合物易于衍生为官能团。

[0080] 琥珀酰亚胺基团是有用的亲电官能团,并且优选与官能团如胺和/或硫醇反应。琥珀酰亚胺基包括琥珀酰亚胺酯、N-羟基琥珀酰亚胺基、N-羟基琥珀酰亚胺酯基、磺基琥珀酰亚胺基、磺基琥珀酰亚胺酯基、N-羟基磺基琥珀酰亚胺酯基、N-羟基乙氧基化琥珀酰亚胺酯基、N-羟基琥珀酰亚胺基戊二酸酯(SG)、N-羟基琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(SS)、N-羟基琥珀酰亚胺基碳酸酯(SC)、N-羟基琥珀酰亚胺基己二酸酯(SAP)或N-羟基琥珀酰亚胺基壬二酸酯(SAZ)。这些基团中的一些具有水解不稳定的酯键,并且也可以使用相对更线性的疏水键,例如庚二酸酯、辛二酸酯、壬二酸酯或癸二酸酯键,这些键的降解性不如琥珀酸酯、戊二酸酯或己二酸酯键。也可以使用支链、环状或其他疏水键。其他的亲电官能团例如为:碳二咪唑、磺酰氯、碳酸氯盐、马来酰亚胺。

[0081] 前体

[0082] 前体的一个例子是多功能前体。术语多功能是指具有至少两个官能团,例如2个以上或2-200个官能团。技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都是可以想到的,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、20、26、32、50、60、64、70、80、90、96、100、110、112、120、128、140、150、160、180、190或200、或2-16或2-8。

[0083] 多功能前体可以是聚合物或非聚合物。聚合物是由一系列重复单元(称为单体单元或残基)组成的分子。聚合物包括无规、嵌段、交替嵌段、无规嵌段和共聚物。术语聚合物包括低聚物,其在本文中用于指具有不超过20个重复单元的聚合物。聚合物具有至少三个重复单元。可以使用非聚合物。一些非聚合物可用作交联剂,例如分子量(Mn)为2000或更小的非聚合物前体。多功能前体(聚合物或其他前体)可以是水溶性的,这意味着它在室温下以至少1g/100ml的浓度可溶于水溶液。水溶性前体具有的优点是,相对于可能会在不希望的位置栓塞的可能形成疏水性液体颗粒的疏水性前体,如果不反应,水溶性前体的液滴会继续稀释、分散和从人体清除。前体可以是水溶性聚合物或水溶性非聚合物。

[0084] 多功能前体可包括核和多个臂。核心是一个术语,是指与从核心延伸的多个臂相连的分子的连续部分,其中一些或全部臂具有官能团,该官能团通常位于臂的末端。核心和/或一个或多个臂可以是亲水的并且选自本文所述的各种前体。例如,臂的数目可以是大于2个或2-200个官能团。技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都是可以想到的,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、20、26、32、50、60、64、70、80、90、96、100、110、112、120、128、140、150、160、180、190或200。基于本申请考虑的分子量的立体结构,通常优选约2-16个臂。2个臂是指线性非支化聚合物。亲水臂可以是例如聚醚,例如聚环氧烷,例如聚乙二醇(PEG)、聚环氧乙烷(PEO)、聚环氧乙烷-共聚环氧丙烷(PP0)、共聚环氧乙烷嵌段或无规共聚物。如这些领域中惯常的,术语PEG用于指具有重复PEO基团的聚合物,而与PEG的端基无关。亲水性臂或核心可包含例如聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚氨基酸、葡聚糖或蛋白质。术语包括核心和多个臂的多功能前体限于分子量小于250,000道尔顿(Mn)的前体。包含核心和多个臂的多功能前体可以具有例如不超过前体总重量的10%或20%w/w的核心。技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值均被考虑:1、2、5、10、15或20%,其中使用了Mn。术语亲水性是指根据本文所述术语的定义,亲水性部分是水溶性的,或者如果不另外附着于其他材料则将是水溶性的。

[0085] 多功能前体可包含主链和多个侧基,其中前体具有两个或更多个官能团。许多聚合物具有通过形成称为主链的聚合物而产生的结构,该主链通过添加连接至聚合物主链的

侧基进行修饰。主链是通过添加多个侧基改性的聚合物。聚合物主链充当可以被取代或衍生的基团,并且侧基可以进一步被侧基装饰或被取代和衍生。

[0086] 多功能前体可以是或可以包含亲水性聚合物,或者可以基本上由亲水性聚合物组成。在前体的上下文中,基本上包括的术语是指该前体为所示聚合物残基的至少80重量%。例如,由至少80%w/w的聚环氧乙烷基团($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$)组成的PEG聚合物基本上由PEG组成。通过将聚合物或臂上的所有聚环氧乙烷基团相加(即使它们被其他基团打断),也可以计算出聚合物或臂上的PEG含量。因此,具有至少1000MW的聚乙二醇的臂具有足够的 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 基团以总计至少1000MW。亲水性聚合物的实例是PEG、聚乙烯醇、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚醚、聚氧化烯和聚亚烷基亚胺,以及它们的共聚物和衍生物,包括其取代基。如这些领域中惯常的那样,术语PEG用于指具有或不具有羟基端基并且与具体的端基无关的聚环氧乙烷。

[0087] 多功能前体可以由疏水部分组成,并且可以用于制备水凝胶,条件是所得水凝胶保留至少约20%的必需量的水。在某些情况下,前体仍可溶于水,因为它也具有亲水性部分。类似地,可以将一定量的疏水性前体与亲水性前体组合使用以制备水凝胶,条件是得到水凝胶。疏水性前体可在水中形成分散体(悬浮液),但仍可反应以形成交联材料。一些疏水部分可以包括多个烷基、聚丙烯、烷基链或其他基团。一些具有疏水部分的前体以商品名 PLURONIC F68、JEFFAMINE或TETRONIC出售。疏水性分子或共聚物等的疏水性部分是指具有足够疏水性以使分子(例如聚合物或共聚物)聚集形成胶束或微相的分子,该胶束或微相涉及含水连续相中的疏水域,或当单独测试时,其具有足够的疏水性以在约30°C至约50°C的温度下在pH为约7至约7.5的水的水溶液中沉淀或以其他方式改变相。

[0088] 多功能前体聚合物可以是天然或合成材料。术语天然是指在植物、动物或真核细胞中天然存在的含义。该术语包括衍生化的天然产物,还包括从合成或通过重组方法制备的天然产物中纯化的天然物质。因此,天然聚合物包括糖胺聚糖、多糖和蛋白质。糖胺聚糖的一些实例包括硫酸皮肤素、透明质酸、硫酸软骨素、几丁质、肝素、硫酸角质素、角质硫酸盐及其衍生物。这些材料可以从天然可溶状态合成地改性为部分可溶或水可溶胀或水凝胶状态。天然蛋白质或多糖可适于与这些方法一起使用,例如蛋白质、肽、多糖、胶原蛋白、纤维蛋白(原)、白蛋白、藻酸盐、透明质酸和肝素。

[0089] 可以使用合成前体。合成是指在植物、动物或真核细胞中天然找不到的分子。一些合成的前体不含氨基酸或不含天然存在的氨基酸序列。一些合成的前体是肽,例如二赖氨酸、三赖氨酸或四赖氨酸。一些合成分子具有氨基酸残基,但是仅具有一个、两个或三个连续的氨基酸,其氨基酸或其簇被非天然聚合物或基团隔开。因此,多糖或其衍生物不是合成的。

[0090] 一些实施方式包括前体,该前体基本上由不超过五个残基的寡肽序列组成,所述残基例如为包含至少一个胺、硫醇、羧基或羟基侧链的氨基酸。残基是天然存在或衍生的氨基酸。这种寡肽的主链可以是天然的或合成的。在一些实施方式中,形成两个或更多个氨基酸的肽作为合成主链的一部分以制备前体。

[0091] 分子量不超过2000道尔顿的前体是有用的,并且可以有利地与分子量至少为4000道尔顿的前体组合使用。技术人员将立即意识到,明确规定的范围之间的所有范围和值都可以考虑,不超过2000,包括100-2000、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500和1990道尔顿(Mn);至少2000,包括2000-1,000,000道尔顿(Mn)。

[0092] 可以制备多功能前体,使其不具有引入位点上存在的酶可切割的氨基酸序列,包括不易受肽酶和/或金属蛋白酶和/或胶原酶攻击的序列。此外,可以使前体不含所有氨基酸,或不含大于约50、30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸的氨基酸序列。前体可以是非蛋白质,这意味着它们不是天然存在的蛋白质,不能通过切割天然存在的蛋白质来制造,也不能通过在蛋白质中添加合成材料来制造。前体可以是非胶原蛋白、非纤维蛋白、非纤维蛋白原和非白蛋白,这意味着它们不是这些蛋白质之一,也不是这些蛋白质之一的化学衍生物。非蛋白质前体的使用和氨基酸序列的有限使用可能有助于避免免疫反应,避免有害的细胞识别以及避免与使用天然来源的蛋白质相关的危害。前体还可以是非糖类(不含糖类)或基本上非糖类(不含前体分子量的w/w超过约5%的糖类)。因此,前体例如可以排除透明质酸、肝素或胶凝剂,前体也可以是非蛋白质和非糖。

[0093] 前体和所得的栓塞材料可以是可水解的、酶促的或不可生物降解的。术语“可生物降解的”是指人体植入物所特有的情况,并且包括可水解降解的基团和可蛋白水解降解的基团。可水解降解的基团是在水中自发降解的基团:酯是可水解降解的。蛋白水解可降解基团是被蛋白酶降解的基团。已知可被蛋白酶例如胶原酶或金属蛋白酶降解的可蛋白水解的氨基酸序列,并可掺入前体中以提供蛋白降解性。炔链、聚碳酸酯和PEG不可生物降解。缺乏蛋白水解可降解序列的聚酰胺是不可生物降解的,并且未经分析,酰胺或肽键的水解非常缓慢。在人类中植入二十年后,未降解到至少失去其机械强度三分之二的植入物是不可降解的。可生物降解材料的某些实施方式是不可生物降解的聚合物,其具有一个或多个通过可生物降解的基团,例如酯或其他可水解降解的基团或可酶降解的基团与聚合物连接的官能团。

[0094] 多功能前体包含多个官能团。多功能前体的一个实施方式是亲水聚合物或非聚合物。一种或多种多功能前体可用于形成栓塞材料。优选选择多功能前体以形成水凝胶并且是亲水的,或者与亲水性以形成水凝胶的其他多功能前体组合使用。多功能前体可包含一个或多个可生物降解的基团或不含可生物降解的基团。可以选择多功能前体以具有如本文所述的多个官能团和/或臂或侧基。官能团可以是可自由基聚合的官能团、亲电官能团或亲核官能团。多功能前体的分子量可以在100-1,000,000道尔顿(Mn)的范围内。技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都可以考虑,例如100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000、15,000、20,000、25,000、30,000、40,000、50,000、60,000、80,000、100,000、200,000、250,000、500,000、700,000、800,000、900,000道尔顿(Mn)。通常,分子量小于100,000或小于60,000是优选的。在选择一种或多种前体的分子量时,应考虑水凝胶或其他栓塞材料的交联之间的理想距离,并且还应考虑其他性质,包括前体的溶解度、用于递送前体的液体的粘度,以及受分子量影响的聚合或其他反应动力学。多功能前体的官能团数至少为2或为2-200。多功能前体上的多个臂可以是0-200,例如大于2或2-200,其中每个臂具有官能团或多个臂具有官能团,例如大于2或2-200。多功能前体的臂可包含一个或多个可生物降解的基团或不含可生物降解的基团。

[0095] 包含多种胺和/或硫醇的多功能前体通常可用于与包含亲电官能团的多功能前体反应。此类前体的分子量可以小于1000或小于2000道尔顿(Mn),可以选自例如鸟氨酸、精胺、亚精胺、尿素、胍、二氨基庚二酸、二氨基丁酸、甲基鸟氨酸、二氨基丙酸、胱氨酸、羊毛硫

氨酸、胍胺、三氧杂环丁烷二胺(trioxatridecanediamine)、环己烷双(甲胺)、四亚乙基五胺、五亚乙基六胺、亚甲基双(甲基环己胺)、二氨基环己烷, n-(2-氨基乙基)-1,3-丙二胺、二氨基甲基二丙胺、亚氨基双丙胺、双(六亚甲基)三胺、三亚乙基四胺、双(氨基丙基)乙二胺、双(2-氨基乙基)-1,3-丙二胺、双(氨基丙基)丙二胺、二氨基甲基丙烷、1,2-二氨基-2-甲基丙烷、1,3-二氨基戊烷、二甲基丙烷二胺、2,2-二甲基1,3-丙二胺、甲基戊二胺、2-甲基-1,5-戊二胺、二氨基庚烷、二氨基辛烷、二氨基壬烷、二氨基癸烷和二氨基十二烷。

[0096] 用于栓塞材料的水凝胶

[0097] 栓塞材料可以是水凝胶。水凝胶的结构可以用其基质含量和/或性质来描述,例如水凝胶前体的浓度和材料组成。用于制造栓塞材料的栓塞成分可以包括前体和/或引发剂。前体性质包括化学组成、水溶性、亲水性、分子量、臂长、臂数,官能团、交联之间的距离、可降解性等。反应条件的选择也会影响水凝胶的结构和性能,包括反应化学的选择、反应物浓度和固体含量。

[0098] 水凝胶(基质)的分子链之间的间距影响几种水凝胶的性能。交联密度可以通过选择用作交联剂的前体和其他前体的总分子量以及每个前体分子可获得的官能团的数量来控制。控制交联密度的另一种方法是通过调整亲核官能团与亲电官能团的化学计量或氧化还原引发剂/共引发剂的浓度。在可交联位点之间具有较长距离的前体形成的凝胶通常较软,更柔顺且更具弹性,因为交联密度较低,即交联之间的平均分子量较高。

[0099] 可以选择前体的几何形状和结构,以提供交联之间的计算距离。交联之间的距离可以基于官能团的数目和它们之间的距离的几何考虑来计算。交联聚合物基质中的交联点是连接两种聚合物的点。另外,缠结还可以增加有效的交联密度,特别是如果水凝胶是由具有胶束型溶液结构的体系形成的。例如,在通过亲电亲核化学物质形成的基质中,可以选择前体以提供如图8所示的交联之间的计算距离,描绘了基质200,其具有多功能前体202、204,所述多功能前体202、204具有交联206和前体202、204之间的共价键208。前体202具有已经与前体204的官能团212反应的官能团210。在交联206之间形成了计算的距离214。该计算的距离对于栓塞材料和水凝胶的设计和使用是有用的度量。所计算的距离可以用分子量(Mn)来有用地描述。基于几何考虑因素的该计算出的距离也可以称为几何计算出的距离。具有多功能前体的自由基聚合过程还可以具有基于前体的几何形状的计算距离。

[0100] 交联之间的计算距离随着交联密度的增加而减小。栓塞材料和/或水凝胶栓塞材料的交联之间的计算距离可以是例如200至200,000。技术人员将立即意识到,可以构想并支持该范围内的所有范围和值,例如200至250,000、500至300,000、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、8000、10000、12000、15000、20000、25000、30000、35000、40000、50000、60000、70000、80000、90000、100000、150000和200000道尔顿(Mn)。在可交联位点之间具有较长距离的前体形成的凝胶通常相对于较短的距离更柔软,更柔顺且更具弹性。因此,增加水溶性片段如聚乙二醇的长度趋于增强弹性以产生所需的物理性质。因此,某些实施方式涉及具有分子量在200至50000范围内的水溶性臂的前体。技术人员将立即意识到,明确涵盖的范围内的所有范围和值都是可以考虑的,例如200、400、500、600、700、800、1000、1200、1500、1800、2000、2500、3000、4000、5000、7000、10000、20000、30000、40000、50000道尔顿(Mn)。

[0101] 水凝胶的固体含量和交联密度会影响其机械性能,并可能影响其生物相容性;水凝胶的固体含量可以在例如约2.5%至约40%之间;技术人员将立即意识到,明确陈述的界限之间的所有范围和值都是可以预期的,2.5%至25%、约5%至约15%、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0、14.0、16.0、18.0、20.0、22.0、25.0、30.0、40.0%w/w。

[0102] 压缩模量是硬度的量度。它是弹性材料在压缩时的机械应力与应变的比值,并以每单位面积的压缩力/每单位体积的体积变化为单位进行测量。高压缩模量的材料(例如氰基丙烯酸酯胶)坚硬且不弯曲。这些材料很难清除。例如,很难手术切除包含大量氰基丙烯酸酯的组织。较低的模量提供较软的材料。与组织的模量相当的模量还提供了一种材料,如果该材料在递送后膨胀,则不会过度扭曲甚至破坏血管或其他组织。较低的交联距离提供了具有较高模量的较硬材料,较高的交联距离提供了相对较低的模量,从而提供了低于使用温度的玻璃化转变温度和/或存在增塑剂,例如水。栓塞水凝胶的压缩模量优选为5-200kPa。技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都被考虑,包括10-100kPa或15-75kPa。

[0103] 溶胀对于包括水凝胶在内的栓塞材料也很有用,这些材料在平衡重量条件下(EWC)进行测量。溶胀是在没有体积限制的情况下,在过量的水溶质中测量的:溶胀百分比 $= [(\text{EWC时的重量} - \text{初始形成时的重量}) / \text{初始形成时的重量}] * 100$ 。20%-80%的溶胀范围是有用的;技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值均被考虑,包括20%、40%、50%、60%、70%、80%或40-80%。

[0104] 阅读了本申请的技术人员将能够制造具有溶胀、压缩模量和计算的交联距离之间的优选特性相结合的水凝胶,并且可以适当地调整固体含量和前体选择。优选包括至少一种或全部选择为水溶性聚合物的前体的栓塞材料,例如PEG聚合物和/或肽。

[0105] 可以在其他材料的存在下形成水凝胶。可以使用在与水凝胶基质的共价键方面有效惰性的不透射线的试剂。水凝胶的固体含量是指基质的干重,不包括非基质材料,例如未与基质共价键合的盐或不透射线的试剂。可以基于前体的浓度和组成以及它们的交联过程来计算固体含量。

[0106] 在可交联体系中,包含可聚合基团的大分子单体或功能聚合物的胶凝时间通常与形成引发剂的时间、引发乙烯基聚合的时间以及乙烯基相互反应以形成交联系统的聚合时间有关。该反应主要通过重新结合而终止。小于5秒的凝胶时间通常有利于在流动的血液中形成栓塞材料,例如,不大于0.8、1、2、3、4或5秒。在需要较大体积的栓塞材料的应用中,例如栓塞撕裂的血管,可以使用较短的凝胶时间。

[0107] 可以选择栓塞成分以提供粘性栓塞材料,例如粘性水凝胶。内聚性是指所形成的栓塞优先于其形成环境而倾向于自身粘附的趋势的特性。在硅胶管或非分支血管组织中形成为很容易作为粘性整体中去除是固体物质的材料是粘性物质。观察到在实施例1-3和9中与血管组织接触时形成的栓塞材料是粘性的,并且可以手动挤压切除的组织以将栓塞水凝胶材料作为粘性物质从栓塞的血管中挤出。在实施例10-11中,观察到水凝胶在塑料管中是粘性的,其中观察到水凝胶形成单个粘性物质而不粘附到塑料或导管上。在实施例10-11中,由于水凝胶倾向于优先于周围组织和/或导管而自身粘附,因此内聚性有助于容易地除去递送导管。内聚性是不同于粘附性的性质,其中粘附性是粘附到除粘附剂以外的材料上的粘附剂的性质,例如,粘附至组织的栓塞是粘附剂。

[0108] 实施例10-11中报道的测试结果与其他栓塞剂相反,ONYX (沉淀聚乙烯醇) 和胶水(氰基丙烯酸正丁酯)可能会粘附在用于递送它们的导管上。据报道,它被永久性地嵌入栓塞材料中,随后留在主动脉中。此不良事件可能需要手术或用维持剂量的抗血小板药物,J Korean Neurosurg Soc.2012年6月;51(6):374-376;J Vasc Interv Neurol,2015年7月;8(3):37-41;Interv Neuroradiol,1997年3月30日;3(1):13-9,Epub 2001年5月15日。

[0109] 栓塞组合物

[0110] 栓塞组合物在多种液体中递送,通过使液体中的栓塞成分反应,由多功能前体的交联反应形成栓塞材料,从而组合成栓塞材料,术语“前体”是指一种或多种前体的化学种类。栓塞材料可以是水凝胶或非水凝胶,并且可以是可生物降解的或不可生物降解的。

[0111] 栓塞成分之一包括多功能前体。制备成递送至栓塞成分的液体中的多功能前体的浓度为5-60%w/w。术语制备是指在递送前前体在液体中的浓度。这些浓度适用于本文所述的化学方案,包括由氧化还原反应和亲电-亲核化学引发的聚合。可以选择具有本文所述结构的一种或多种多功能前体,其中水凝胶或其他栓塞材料的所需结构如本文所述。

[0112] 使用具有氧化还原引发的反应的聚合的实施方式提供了包含多功能前体的液体和包含引发剂的另一液体。在与过氧化物分开的液体中提供还原剂。如本文所述选择前体、官能团、还原剂和引发剂及其结构和浓度。混合液体以使成分反应。

[0113] 使用亲电亲核化学反应的实施方式提供了一种液体,其包含浓度为5-60%w/w的包含亲电官能团的多功能前体,以及浓度为5-60%w/w的包含亲核官能团的多功能前体。提供第二种液体,其使混合液体转变为允许官能团彼此反应的pH。本文详细描述了前体、官能团及其结构和浓度。在琥珀酰亚胺基团的情况下,混合时液体的pH值为7-12。技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都被考虑,例如7.0、7.2、7.4、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、11.0或12.0。可以在一种或两种液体中使用一种或多种盐或缓冲液以提供所需的pH。

[0114] 栓塞成分可以与一种或多种造影剂例如不透射线的试剂一起存在。造影剂可包括碘化造影剂或不透射线的金属或其衍生物。通常使用10%至70%w/w的量;技术人员将立即意识到,明确陈述的界限之间的所有范围和值都是可以预期的,10、20、30、40、50、60%w/w。

[0115] 提供含有栓塞成分的液体内容物以药学上可接受的形式递送,这意味着高度纯化并且不含污染物,例如热原质。

[0116] 栓塞系统和方法

[0117] 栓塞系统的一个实施方式包括包含第一液体的第一流体供应,所述第一液体包括包含多个乙烯基官能团的水溶性聚合物和共引发剂;第二流体供应包含第二液体,所述第二液体包含聚合引发剂,和导管适配器,其可连接至第一流体供应以将第一液体递送至第一导管内腔,并可连接至第二流体供应以将第二液体递送至第二导管内腔。栓塞成分可以根据本文的指南进行选择,例如前体(包括多功能前体的术语),使用氧化还原聚合的系统,使用亲电-亲核化学物质的系统。例如,一个实施方式是一种多内腔导管,其具有用于递送流体的第一内腔和第二内腔;第一流体供应,其可流体地连接到第一内腔,以通过第一内腔将液体递送到体内部位,其中第一流体供应包含第一液体,所述第一液体包括第一栓塞成分;第二流体供应,其可流体地连接到第二内腔,以通过第二内腔将液体递送到体内部位,其中第二流体供应包含第二液体,所述第二液体包括第二栓塞成分。同轴导管适配器可用

于提供期望的连通性。在使用由氧化还原引发的聚合的实施方式中,栓塞成分中的一种是前体,例如多官能团前体,和还原剂,并且存在于第一液体或第二液体中,而另一种栓塞成分是过氧化物。在亲电亲核化学物质中,栓塞成分中的一种包含第一前体,例如多功能前体,其包含亲电官能团,另一种栓塞成分包含第二多功能前体,其包含亲核官能团。因此,可以选择第一液体以提供多功能前体,并且可以选择第二液体以提供引发剂,反之亦然。或者,可以选择第一液体以提供包含亲电官能团的多功能前体,并且可以选择第二液体以提供包含亲核官能团的多功能前体,反之亦然。多内腔导管可以是同轴的或如本文另外描述的。

[0118] 可使用已知技术,例如Seldinger或改良的Seldinger,将导管引入患者的血管系统或其他区域。

[0119] 栓塞成分的递送优选地通过实时成像进行。实时成像包括血管造影、荧光透视检查、MRI、计算机断层扫描、计算机断层扫描锥束。术语“实时”是指即时可视化和涉及短时成像延迟的技术,例如最多约5分钟的延迟。

[0120] 可以通过推注、缓慢的连续递送或使用喷出(puff)技术来递送。术语推注在本文中用于指以约0.1-1.0ml/s的速率连续施用,而缓慢的连续递送以约至最多约0.1ml/s的速率递送。术语喷出在本文中用来指栓塞成分给药的逐步过程。该逐步过程包括用于以一系列局部剂量施用栓塞组合物的总剂量的多个步骤,其中每个步骤包括施用相隔一定时间段的剂量部分以评估每个剂量部分的栓塞作用。在每次局部给药后,观察效果,并重复另一步骤,包括局部给药和延迟,重复直到栓塞完成。通常,总剂量为0.1-50毫升,延迟时间为1至60秒是合适的,并且2-50步(部分剂量)是合适的。技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都可以考虑:0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50ml;或1、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60秒;或2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40或50份部分剂量。例如,栓塞治疗血管过多的肿瘤(良性或癌性)的总剂量通常为0.1-2ml,部分剂量为0.01-1ml,并且延迟1-10秒是合适的。并且,例如,要求剂量不超过5ml的血管区域的栓塞通常可以以2-10个步骤治疗,以0.1-1.0ml的局部剂量延迟1-10秒。并且例如止血应用,例如撕裂的血管,可能需要一定体积的栓塞组合物,其范围例如1-50ml,其以2-10个局部剂量施用。在所有情况下,通常都可以使用更长的延迟时间,但对临床没有帮助。技术人员将立即意识到,对于局部剂量,可以考虑明确规定的界限之间的所有范围和值,例如0.01、0.02、0.025、0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.5、0.7、0.8、1、1.2、1.5、1.8、2ml。

[0121] 彼此快速反应以制造栓塞材料的栓塞成分是有用的。快速反应与有效的流动血液稀释作用或其他稀释作用相结合,被认为可以有效地促进栓塞材料区域的形成。因此,实施方式包括递送两种或多种流体,其共同包含两种或多种栓塞成分,以根据本文所述的凝胶试验提供不超过5秒的快速反应时间;技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值均被考虑:0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.5、2、2.5、3、4和5秒或0.05到3秒。更长的反应时间也是有用的,例如5秒至600秒,这可以通过体外胶凝时间测试来测量;技术人员将立即意识到,明确陈述的界限之间的所有范围和值都是可以预期的,5、10、15、20、30、60、90、120、150、180、210、240、270、300、400、500和600秒。

[0122] 观察到稀释作用是显著的。某些稀释度出乎意料地有用,但过量稀释会阻止栓塞。

然而,通过将稀释问题用作设计因素以使靶外组织中栓塞的风险最小化,使稀释问题成为一个优势。可以选择栓塞成分和用于递送它们的液体,以递送在体内递送时可以稀释并且仍然形成栓塞材料的成分。可以通过观察栓塞组合物的递送是否阻断血液流向目标区域来在体内观察栓塞。根据体外胶凝时间测试来定义栓塞成分的稀释能力是有用的。准备通过导管内腔递送的液体。它们包含栓塞成分和预期以适当浓度递送的其他材料。使用体外胶凝时间测试以1:1的比例测试这些液体。可稀释栓塞成分的实施方式包括以标称浓度(混合后的浓度)形成栓塞材料但当以300%v/v或以250-500%v/v的值稀释时不能形成栓塞材料的成分。技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都可以考虑:250、300、350、400、450%v/v。栓塞成分以100%v/v稀释会使成分浓度降低50%。例如,递送100 μ l的第一成分和100 μ l的第二成分(即以1:1v/v的比例递送)通过添加200 μ l的体积而稀释100%,和通过添加400 μ l的体积稀释200%。此外,作为不能在体外形成凝胶的标准的替代方案,可以选择显著延迟的凝胶时间,例如,其中预定量的稀释(例如250-450%v/v)防止在0.3-30分钟内在体外形成栓塞材料;技术人员将立即意识到,明确规定的界限之间的所有范围和值都是可以预期的,例如20、30、60、120或600秒,15或30分钟。

[0123] 栓塞系统可以作为试剂盒提供。试剂盒具有栓塞成分,并且可以具有以下一种或多种:与用于试剂盒的一个或多个导管和流体供应配合的适配器;用于第一栓塞成分的流体供应,用于第二栓塞成分的第二流体供应,与一种或多种栓塞成分一起使用的一个或多个水或其他水溶液容器,不透射线的材料,泵或一个或多个注射器(一桶或两桶)。优选的实施方式是一种试剂盒,其至少提供栓塞成分,用于同轴导管系统的内导管以及同轴导管适配器。栓塞成分可使用本文提供的指导进行选择。试剂盒可能包含制备含有预定浓度的一种或多种成分的液体的说明。可以提供栓塞成分,例如,准备用于通过导管递送,以水溶液、液体、固体、即用溶液或浓缩溶液的形式用于制备经由导管递送的液体的内容物。例如,以固体形式提供的成分可由使用者通过添加预定量的液体或通过将固体与预先制备的一定体积的溶液混合而以期望的浓度来制备,该溶液在添加时提供成分的期望的浓度。

[0124] 同轴导管适配器的一个实例是Tuohy-Borst适配器。连接器的选择可以用来帮助指导用户选择合适尺寸的导管。和/或适配器的连接器的尺寸可以大小适于特定的流体供应,使得使用者只能将流体供应连接到预期的连接点,从而仅通过所需的导管和/或导管内腔递送特定的栓塞成分。

[0125] 用途

[0126] 多内腔导管例如同轴导管和/或栓塞成分的用途的示例是:用于治疗疾病、病理状况或在血管适应症中,包括治疗肿瘤、血管过多组织、血管异常、血管过多的肿瘤、血管撕裂、血管、器官、肿瘤、纤维瘤、细胞团、动脉瘤、主动脉瘤、腹主动脉瘤、用于止血、静脉撕裂、或需要治疗的组织、或待栓塞的血管化组织。该用途可以独立于其他方法或装置,或与其他方法或装置组合,例如栓塞线圈、止血装置、止血剂等。术语肿瘤是宽泛的,包括纤维瘤、囊肿、脂肪瘤和癌性或良性的多血管瘤。如本文所述的多内腔导管被引入血管系统中并且被定位在肿瘤或血管系统中的其他组织的近侧位置。如本领域技术人员已知的,可以在使用或不使用导丝的情况下进行定位。在可滑动同轴导管的实施方式中,定位外导管,并且使内导管穿过外导管,并且根据需要定位尖端,其中内导管的远侧尖端相对于外导管的尖端位于远侧。如本文所述选择偏移距离。包含栓塞成分和期望的其他物质的流体通过内腔并离

开导管,在其中,这些成分彼此反应形成栓塞材料,例如水凝胶。可以如本文所述选择成分浓度、递送速率和体积、剂量或部分剂量以及反应化学物质。可以根据所需的水凝胶组成、局部血液流速或其他条件以及用于栓塞的所需血管直径例如4 μ m至15mm来选择成分。根据肿瘤的大小选择治疗肿瘤的总剂量,其范围可以为0.2-2.0ml。

[0127] 在多内腔导管中,第一内腔和第二内腔可以独立地选择在0.005至0.2英寸直径的范围内。当多内腔导管包括内管和同轴围绕内管的外管,其中第一内腔在内管中并且第二内腔是在内管和外管之间形成的环时,可以选择内管的外径范围为0.005至0.1英寸,并且可以选择外管的内径范围为0.01至0.2英寸,内管的外径选择为通过外管内腔。同轴导管的某些实施方式提供了具有内径的内管以提供0.005至0.2in²的横截面,并且提供环的横截面为0.00005至0.005in²的环,其中选择了内管外径穿过外管腔的内径。

[0128] 出于所有目的,在此通过引用将本文中提及的专利、专利申请和其他出版物结合于此,在冲突的情况下以本公开为准。实施方式包括本文阐述的彼此结合的特征,例如导管、栓塞成分、前体、引发剂、还原剂和水凝胶结构。

实施例

[0129] 实施例1:兔肾脏栓塞,靶向栓塞

[0130] 使用新西兰白兔测试导管系统在体内递送栓塞成分并形成栓塞材料的有效性。该导管系统由同轴锚定以形成双通道的两个单内腔导管组成,用于独立递送两种流体,这些流体组合在一起时会形成可渗透到血管解剖结构深处的快速胶凝栓子。栓塞材料是通过引入两种流体流形成的水凝胶:一种流体流包含二丙烯酸聚乙二醇酯与铁化合物的结合,另一种由溶液中的过氧化物与碘化造影剂组成。

[0131] 导管系统是通过带有侧面端口的Tuohy-Borst适配器连接在一起的外部 and 内导管。外导管是具有0.027英寸内腔的Boston Scientific Renegade HI-FLO微导管。内导管是不锈钢线圈增强的聚酰胺轴,其内径和外径分别为0.014英寸和0.017英寸,并且应变释放装置和衬套组件粘附到近端。按照标准EN/ISO鲁尔接头,带有侧面端口的Tuohy-Borst适配器连接到外导管的衬套,并且内导管穿过Tuohy-Borst适配器的压缩配件。一旦引入压缩配件,内导管就前进,直到其尖端就位。然后通过围绕内导管的应力释放装置致动压缩配件将内导管固定在Tuohy-Borst适配器内。

[0132] 制备第一液体,其在溶液中包含30% (w/w) 的线性二丙烯酸聚乙二醇酯(3.4kg/mol, Mn) 和0.88% (w/w) 的葡萄糖酸亚铁(FeG) 水溶液。第二液体(引发剂溶液)包括与碘化(碘普罗胺)造影剂ULTRAVIST 300形成的溶液中的1000ppm叔丁基过氧化氢(TBHP)。在以1:1v/v的速率递送时,所得形成的水凝胶栓塞的标称值为15%w/w PEG。

[0133] 诱导全身麻醉并做好准备后,通过手术切除进入兔子模型的背主动脉。使用21号针头刺穿背主动脉,然后引入0.018英寸导丝。在荧光成像下,通过以下步骤将导管递送系统放置到位。放置血管造影护套作为导管,用于随后的包括引导导管的装置放置。外导管通过引导导管引入,并位于右肾动脉中。进行目标肾血管的基线血管造影。将内导管同轴穿过附接到微导管集线器的Tuohy-Borst适配器并进行跟踪,直到从外微导管尖端伸出约5毫米。将1mL注射器连接至导管系统的近端集线器,其中一个注射器装有预聚物,而另一个注射器装有引发剂溶液。将包含预聚物溶液的注射器连接至内导管,并将引发剂溶液连接至

Tuohy-Borst侧端口,以通过在内导管外径与外微导管内径之间形成的环形间隙进行递送。将注射器固定在注射支架中,以允许两种溶液的串联递送。通过该导管递送系统,两种溶液均等地递送(1:1v/v),在几秒钟内以单次推注递送了总量为0.8mL的栓塞体积,在递送时形成了栓塞。进行了后续数字减影血管造影(DSA),并确认所形成的聚合物在肾血管中形成了目标栓塞,而没有将形成的水凝胶递送或迁移到非目标区域。

[0134] 使兔子安乐死并收获目标肾脏。在解剖显微镜的帮助下,对右肾进行切片和鉴定。使用台盼蓝将凝胶染色,以增强天然组织和水凝胶栓塞之间的对比度。凝胶被鉴定为完全阻塞目标血管,而凝胶存在于大血管(直径至少15 μ m)和小血管(直径小于15 μ m)中。

[0135] 实施例2:兔肾脏栓塞,稀释敏感性

[0136] 在与实施例1相同的研究中,使用与实施例1相同的材料和递送系统栓塞左肾。该实验有意地在左肾动脉的肠系膜上动脉分支附近递送。通过导管递送系统,在几秒钟内以单次推注递送了总共1.2ml的栓塞体积,完成递送后立即形成了栓塞。在注射过程中,观察到多余的注射体积流入肠系膜上动脉,但由于血液流动导致稀释增加而没有聚合,如荧光镜检查所证实。对靶组织的验尸评估再次显示,大血管和血管(小于15 μ m)充满了水凝胶,形成了广泛的栓塞。

[0137] 实施例3:兔肾栓塞,喷出(puff)递送技术

[0138] 在与实施例1和2相同的模型中,但是在单独的研究中,使用推注和喷出(puff)两种技术栓塞兔子的肾脏。使用与先前所述相同的导管系统设置,但用Terumo PROGREAT微导管系统替换外导管,在荧光镜成像下进行栓塞程序。对于本研究,预聚物溶液在溶液中包含12%(w/w)的线性二丙烯酸聚乙二醇酯(10kg/mol)和0.88%(w/w)的葡萄糖酸亚铁(FeG)水溶液。引发剂溶液在含碘造影剂ULTRAVIST 300的溶液中包含2830ppm的TBHP。1:1递送后,所得形成的水凝胶栓塞由标称6%PEG组成。

[0139] 左肾手术在数秒内推注递送0.7mL,这与先前的实施例一致,但栓塞制剂不同。使用喷出技术将右肾栓塞,其中以大约1秒的时间间隔(具有大约1-2秒递送延迟)递送一系列大约0.2mL的栓塞体积注射液。右肾用八次0.2mL的喷出栓塞,栓塞总量为1.6mL。DSA确认两个肾脏均闭塞。靶组织的尸体解剖后评估再次显示在两个肾脏中都有广泛的栓塞,这证明了两种技术(推注和喷出)用于递送两部分水凝胶栓塞的效用。

[0140] 实施例4:体外测试,胶凝时间测试

[0141] 进行凝胶化实验以表征在预聚物和引发剂溶液结合后形成水凝胶所需的时间。术语“体外胶凝时间测试”是指使用本实施例的方法进行的测试,其中将两种液体混合并且如下所述记录凝胶化时间。测试系统包括基本装置,该装置由带有5mm厚玻璃板垫片(以减小磁力)的搅拌器板,一次性硼硅酸盐玻璃培养管(12x 75毫米)组成,每个培养管均包含涂有TEFLON的跳动式搅拌棒(7毫米x 2毫米),并悬挂在环形支架,连接到计算机以进行图像收集的数码显微镜照相机以及合适范围内的两个移液器和吸头上,以递送100微升(μ l)。

[0142] 使用移液管将含有12%PEG和0.88%(w/w)FeG水溶液的100 μ l预聚物溶液添加到玻璃培养管中,并用跳动式搅拌棒旋转,并将搅拌板设置为1000rpm。使用计算机控件启动数码相机以记录胶凝事件。然后将100 μ l引发剂溶液,1000ppm(w/w)TBHP和碘化造影剂(ISOVUE 300)或引发剂和造影剂的浓度另行指定,添加到玻璃管测试环境中。当搅拌棒由于形成凝胶而停止时,或者如果搅拌棒没有停止,则通过观察管中的自由液位降低明显观

察到凝胶形成,停止数码相机的记录,并且胶凝事件的数字记录被捕获。在下表1中给出了在不同的聚合物浓度下一系列线性二丙烯酸酯PEG聚合物的胶凝时间测试的平均结果。

[0143] 表1:各种水溶性聚合物浓度和分子量的胶凝时间

分子量 (kg/mol)	最终标称 PEG 浓度 (%w/w)		
	15	10	7.5
	胶凝时间 (s)		
3.4	1.7	2.5	4.2
5	1.4	2.0	2.6
8	0.9	1.6	2.2
10	0.8	1.1	1.5

[0145] 为了评估TBHP和FeG浓度对胶凝时间的影响,将聚合物保持恒定以进行后续评估。该聚合物是最终标称浓度为15%w/w的3.4kg/mol (Mn) 二丙烯酸酯PEG,并用不同浓度的FeG和TBHP进行了测试。所得的平均胶凝时间示于下表2中,证明了FeG和TBHP浓度对胶凝时间的影响。

[0146] 表2:各种过氧化物和还原剂浓度的胶凝时间

FeG 浓度, %w/w	TBHP 浓度 (ppm w/w)		
	1000	2000	3000
	胶凝时间 (s)		
0.88	1.7	0.8	0.6
1.32	1.0	0.6	0.4
1.76	1.0	0.6	0.3

[0148] 实施例5:体外测试,稀释敏感性

[0149] 本实施例强调了栓剂的稀释敏感性,因为稀释会延迟胶凝作用,并在足够大的体积下阻止胶凝。除非另有说明,否则使用实施例4的材料和方法。测试的预聚物溶液是10kg/mol的浓度为12%w/w的二丙烯酸酯(Mn)PEG,结合有0.88%w/w FeG。在ULTRAVIST 300中使用起始浓度分别为500ppm (w/w) 或2830ppm (w/w) 的过氧化氢(H₂O₂) 和TBHP通过不同引发剂溶液进行了两个实验。注意1:1v/v递送,用PBS稀释后基线标称PEG浓度为6%。对于每种引发剂类型,实验都包括等分稀释的预聚物和引发剂溶液,以使最终的标称PEG浓度达到除了基线为6%以外的5、4、3和2%w/w。下表列出了平均凝胶时间结果。

[0150] 表3:各种水凝胶前体、引发剂和还原剂浓度的稀释灵敏度

[0151]	过氧化物	最终标称 PEG 浓度 (%w/w)				
		6	5	4	3	2
	胶凝时间 (s)					
	H ₂ O ₂	0.5	0.8	11	没有形成凝胶	未测试
	TBHP	0.7	1.2	2.2	3.5	未形成凝胶

[0152] 实施例6:体外测试,稀释敏感性

[0153] 使用根据实施例4的胶凝时间测试来测试稀释灵敏度。前体制备如下:

[0154] 聚合物前体,12%PEG/1%FeG:409mg 10kg/mol PEG二丙烯酸酯(PEGDA)和3ml 1.13%FeG(aq)。

[0155] 引发剂前体,2000ppm TBHP:9.45g ULTRAVIST 300和1.82g 1.24%TBHP(aq)。

[0156] 对于稀释敏感性,在测试凝胶时间之前,将聚合物前体用以下体积的PBS稀释。聚合物前体:PBS比例;80:20;60:40和40:60分别对应于任何形成的凝胶中标称PEG浓度的4.8、3.6、2.4%标称浓度。未稀释样品(12%PEG)对应于标称6%PEG浓度。稀释含TBHP的溶液(未稀释时为2000ppm)以匹配含前体的PEG稀释液。

[0157] 表4:稀释灵敏度,含12%PEGDA的溶液与含TBHP的溶液以1:1v/v混合。测试了两个单独的样品。

[0158]	样品, 比值	胶凝时间, 秒	
		平均值	标准偏差
	#1, 80:20	0.728	0.023875
	#1, 60:40	1.512	0.08228
	#1, 40:60	2.42	0.568727

[0159]	#2, 80:20	0.73	0.043012
	#2, 60:40	1.486	0.031305
	#2, 40:60	2.29	0.149499

[0160] 实施例7:双官能团和四官能团聚合物前体的胶凝时间比较

[0161] 根据实施例4进行胶凝时间测试。使用20kg/mol PEGDA(Mn)或20kg/mol 4臂PEG四丙烯酸酯(Mn)制备以下前体。

[0162] 制备的聚合物前体在混合时具有1%的FeG。

[0163] 引发剂前体是ULTRAVIST 300造影剂中的2000ppm TBHP。将聚合物前体和引发剂前体以1:1v/v混合进行测试。混合前的浓度如下表所示。

[0164] 表5:20k双官能PEGDA和20k支链PEG四丙烯酸酯的胶凝时间

	组成	胶凝时间, 秒	
		平均值	SD
[0165]	#1. 12% 20k 线性 PEGDA, 2.6% FeG	0.422	0.034205
	#2. 12% 20k 线性 PEGDA,, 1% FeG	0.55	0.057879
	#3. 8% 20k 线性 PEGDA, 1% FeG	0.77	0.055678
	#4. 12% 20k 4 臂 PEG 四丙烯酸酯, 1% FeG	0.404	0.035071
	#5. 8% 20k 4 臂 PEG 四丙烯酸酯, 1% FeG	0.45	0.029155
	#6. 6% 20k 4 臂 PEG 四丙烯酸酯, 1% FeG	0.604	0.011402

[0166] 实施例8:用于栓塞的两部分亲电-亲核官能化的前体

[0167] 在酸性水性缓冲液中制备琥珀酰亚胺基官能支化PEG和三赖氨酸的聚合物前体,并通过同轴导管系统的内导管从第一个注射器中递送,其中PEG含量为19%w/w,三赖氨酸化学计量匹配。包含造影剂和碱性盐的碱性促进溶液从第二个注射器通过内导管和外导管之间的环形间隙递送。以聚合物前体:碱性促进溶液的1:1v/v比率进行递送。碱性促进溶液的pH为10.9,并且在混合时用作促进PEG和三赖氨酸交联的促进剂。该栓塞系统的胶凝时间为0.4s。

[0168] 在体内猪模型种评价该制剂。肾脏和肝脏栓塞成功进行。使用实施例1的递送系统。PEG前体和三赖氨酸溶液的1:1v/v混合物可提供9.5%的标称PEG浓度。

[0169] 表6. 包装在10cc注射器中的聚合物前体成分。

成分	分子量/结构	制造商	数量/注射器
[0170] 4 臂 PEG SGA*	40kg/mol	JenKem Technology 美国, Plano TX,	756mg
三赖氨酸盐	H-(Lys)3-OH, 酸盐	Bachem,托伦斯 CA	30mg

[0171] *琥珀酰亚胺基戊二酰胺(带季戊四醇核心)

[0172] 表7. 包装在10cc注射器中的PEG溶液

成分	组成	数量/注射器
[0173] 酸性缓冲溶液	0.1M CH ₃ COONa.1mM HCl	3334mg

[0174] 表8. 用10cc注射器包装的碱性造影剂。

成分	组成	制造商	数量/注射器
[0175] 碱性造影剂, 0.3Me	Na ₂ HPO ₄	Spectrum Chem., New Brunswick NJ	426mg
	Na ₂ CO ₃	Sigma Aldrich, St. Louis MO	318mg
	OMNIPAQUE 300	GE Healthcare	13.5g

[0176] 实施例9:亲电-亲核官能化的前体的栓塞

[0177] 使用实施例8的两部分亲电-亲核官能化的前体系统,在该实施例中描述了进一步的变化。进入右肾并获取肝脏的基线血管造影照片,见图9。在目标血管系统中未观察到异常。

[0178] 将导管放置在右肾的最尾部。通过喷出技术递送1.8ml的组合溶液,没有观察到任何栓塞。

[0179] 重新配制前体溶液以降低稀释敏感性,由此将PEG溶液中的聚合物浓度从最初的19%(如实施例8)增加至23%(w/w)。递送了1.9ml(全部,组合的)的两种前体,并实现了栓塞(图10),箭头表示导管的尖端。

[0180] 将导管移至尾极的颅侧的动脉,并准备相同的两部分栓塞(PEG浓度为19%)。最初递送0.9毫升(全部,组合的)栓子而没有达到淤滞状态。递送了另外的1.2ml并实现了栓塞,图11。

[0181] 进入肝脏,肝脏的基础血管造影照片如图12所示。在目标血管系统中未观察到异常。使用两部分亲电-亲核官能化的前体系统通过19%PEG溶液栓塞肝脏。使用1.2ml栓塞剂(喷出技术)实现栓塞。血管造影证实获得了仅目标血管的栓塞效果,如图13所示。

[0182] 实施例10:导管拔出力

[0183] 使用测试程序来测量从栓塞材料拉出导管所需的力。简而言之,根据ISO 10555-1:2013(E), INSTRON以500mm/min的速度操作,在导管周围故意形成凝胶,并使用INSTRON抗拉强度测试仪测量将导管从凝胶中拉出所需的力。

[0184] 将一段管子(PVC管子1/4"×1/8", Durometer 65A)连接到Tuohy Borst适配器的远端开口。制备了同轴导管组件(2.8法式导管,20cm和1.7法式导管,+20厘米),内导管伸出外导管5毫米,并彼此固定。微导管组件的远端穿过Tuohy Borst适配器并进入管子的长度,组件的远端位于Tuohy Borst适配器的压缩特征4cm之外。适配器被密封在同轴导管周围。将装有第一前体和第二前体的双筒注射器固定在ad Touhy的侧端口上,在注射器和Touhy之间有一个静态混合元件。将总体积1.4cm注射到装置中,在那里,它从适配器上的阀门形成凝胶,并覆盖导管组件,延伸超出组件的远端。以这种方式,在整个实验过程中,小心地将与凝胶接触的导管组件的长度保持为4cm。形成凝胶后,从侧面端口中取出双筒注射器和静态混合元件,并松开Touhy上的阀门,以使阀门不会对导管组件施加力。根据ISO 10555-1:2013(E),导管组件的近端和Tuohy Borst适配器牢固地固定在INSTRON设备的拉伸夹具上,其十字头速度为500mm/min。收集力和归一化力(针对嵌入长度),平均结果分别为1.07N/cm和0.27N/cm。

[0185] 实施例11:内聚性

[0186] 进一步评估实施例10中所述的凝胶的内聚性。在所述条件下将导管组件从凝胶中拉出,并在环境光下用肉眼检查以查看在导管上是否可见任何凝胶。没有观察到残留的凝胶。

[0187] 实施例12

[0188] 参照图14,创建了聚乙烯管(1.0mm-4.78mm ID.)环,具有37.1°C的水源中的入口,与Tuohy Borst连接器相连,提供对同轴导管递送系统的通路。外导管是Terumo PROGREAT 2.8F微导管,内导管的OD为1.7F,ID为0.016in。将双筒注射器连接到同轴导管。将包含12% PEG和0.88%葡萄糖酸亚铁的筒连接到内导管,和含有在ISOVUE 300中2830ppm TBHP的筒。将少量绿色染料添加到PEG/FeG溶液中以进行可视化。图14中所示的感兴趣区域是用摄像机拍摄的。

[0189] 同轴导管位于管中感兴趣区域的上游端。操作蠕动泵以在感兴趣的区域产生50ml/min的流速。手动操作双注射器以将栓塞成分分配到感兴趣区域的管中。分配了数个喷出量(在此情况下,大约为100-500 μ l),并且观察到没有形成栓塞材料。

[0190] 如图15所示,将线圈(VORTX 6mm x 6.7mm, Boston Scientific, Minneapolis)放置在管中感兴趣区域处,并在约一分钟内释放5喷出量的栓塞成分。观察到栓塞材料与线圈接触但未在其他位置形成(图16)。管道被栓塞,栓塞材料阻止了流动。去除了栓塞材料,观察到在线圈周围形成了坚韧的凝聚块,如图17所示。

[0191] 进一步的公开内容

[0192] 1.一种用于控制栓塞组合物在体内凝固的栓塞系统,包括

[0193] 包含第一液体的第一流体供应,

[0194] 包含第二液体的第二流体供应,

[0195] 包括含有不饱和烃的至少两种官能团的水溶性聚合物,

[0196] 引发剂,以及

[0197] 共引发剂,

[0198] 其中引发剂设置在第一液体和第二液体中的一种中,并且共引发剂设置在第一液体和第二液体中的另一种中,

[0199] 将水溶性聚合物置于第一液体和第二液体中的至少一种中,

[0200] 其中第一液体和第二液体的混合物使引发剂和共引发剂反应形成自由基引发剂,以使官能团进行自由基聚合,使水溶性聚合物共价交联形成栓塞材料。

[0201] 2.根据1所述的栓塞系统,其中如通过体外胶凝时间测试所测量的,所述第一液体和所述第二液体的混合物的预定百分比的稀释在少于120秒内阻止栓塞材料的形成。例如,其中稀释的预定百分比在100%至400%的范围内。

[0202] 3.根据1-2中任一项所述的栓塞系统,其中如通过体外胶凝时间测试测量的,所述第一液体和所述第二液体的1:1混合物在不超过5秒内形成所述栓塞材料。

[0203] 4.根据1-3中任一项的所述栓塞系统,其中所述官能团包含丙烯酸酯官能团或甲基丙烯酸酯官能团中的一个或多个。

[0204] 5.根据1-4中任一项所述的栓塞系统,其中,乙烯基之间的分子量Mn为至少4000道尔顿。

[0205] 6.根据1-5中任一项所述的栓塞系统,其中所述共引发剂包括铁并且以0.2至

200mM的浓度存在。

[0206] 7. 根据1-6中任一项所述的栓塞系统,其中引发剂是过氧化物,例如叔丁基过氧化氢(TBHP)。

[0207] 8. 根据7所述的栓塞系统,其中,所述过氧化物的浓度为百万分之10至10,000(ppm)。

[0208] 9. 根据1至7中任一项所述的栓塞系统,其中所述栓塞材料是水凝胶。

[0209] 10. 根据9所述的栓塞系统,其中所述水凝胶的交联之间的计算距离为至少4000道尔顿Mn。

[0210] 11. 根据9或10所述的栓塞系统,其中所述第一液体和所述第二液体的1:1混合物形成栓塞材料,所述栓塞材料是具有1500-100,000Pa的压缩模量的水凝胶。

[0211] 12. 根据9-11中任一项所述的栓塞系统,其中所述第一液体和所述第二液体的1:1混合物形成栓塞材料,所述栓塞材料是水凝胶,其在形成时具有20%-300%w/w的可溶胀性。

[0212] 13. 根据1-12中任一项所述的栓塞系统,其中所述栓塞材料是粘性的。

[0213] 14. 根据1-13中任一项所述的栓塞系统,其中所述第一液体或所述第二液体还包含共引发剂,例如还原剂,条件是所述还原剂与所述引发剂不在相同的流体供应中。

[0214] 15. 根据14所述的栓塞系统,其中,所述还原剂(共引发剂)包括 Fe^{2+} 、 Cr^{2+} 、 V^{2+} 、 Ti^{3+} 、 Co^{2+} 或 Cu^{+} 。

[0215] 16. 根据14或15所述的栓塞系统,其中,所述还原剂以盐的形式提供,所述盐选自铁盐、硫酸亚铁、乳酸亚铁、葡萄糖酸亚铁和铜盐组成的组中。

[0216] 17. 根据14-16中任一项所述的栓塞系统,其中所述还原剂在所述第一液体和所述第二液体的1:1v/v混合物中的浓度为0.2-200mM。

[0217] 18. 根据1-17中任一项所述的系统,其中所述引发剂包括过氧化物基团,烷基过氧化氢基团或过硫酸盐。

[0218] 19. 根据1-18中任一项所述的栓塞系统,其中,所述引发剂的浓度为百万分之50至10,000(ppm)。

[0219] 20. 根据1-19中任一项所述的栓塞系统,其中所述水溶性聚合物包括多糖、透明质酸、蛋白质、肽、聚乙二醇(PEG)或聚乙烯醇。

[0220] 21. 根据1-20中任一项所述的栓塞系统,其中所述水溶性聚合物包含至少80%w/w(Mn)的PEG。

[0221] 22. 根据1-21中任一项所述的栓塞系统,其中所述水溶性聚合物的分子量为4000至200,000道尔顿,Mn。

[0222] 23. 根据1-22中任一项所述的栓塞系统,其中所述水溶性聚合物包含2-16个数目的官能团。

[0223] 24. 根据1-23中任一项所述的栓塞系统,其中独立地选择所述官能团为包括不饱和和炔、丙烯酸酯官能团或甲基丙烯酸酯官能团。

[0224] 25. 根据1-24中任一项所述的栓塞系统,其进一步包括布置在所述第一液体和/或第二液体中的另外的水溶性聚合物和/或另外的前体。

[0225] 26. 根据25所述的栓塞系统,其中,所述另外的水溶性聚合物和/或另外的前体包

括多个官能团。

[0226] 27. 根据1-25中任一项所述的栓塞系统,其中所述第一液体中的水溶性聚合物的浓度为5-50%w/w。

[0227] 28. 根据1-27中任一项所述的栓塞系统,其中,所述第一液体和/或第二液体包括不透射线的造影剂。

[0228] 29. 根据28所述的栓塞系统,其中,所述不透射线的造影剂包括碘基、碘帕醇、三碘代基团、泛影酸钠、钨或钼。

[0229] 30. 根据1-29中任一项所述的栓塞系统,其中,所述第一液体和所述第二液体被独立地选择为具有适合于穿过所述导管内腔的粘度。

[0230] 31. 根据1至30中任一项所述的栓塞系统,其中所述第一液体和所述第二液体是水性液体。

[0231] 32. 根据1-31中任一项所述的栓塞系统,其中形成栓塞材料并且当稀释不超过100%-250%v/v时有效地栓塞血管腔。

[0232] 33. 根据1-32中任一项所述的栓塞系统,其中当将所述成分稀释0-100%v/v时,通过凝胶时间测试测量,在5秒内形成所述栓塞材料。

[0233] 34. 根据1-33中任一项所述的栓塞系统,其进一步包括用于所述第一液体的第一流量计量控制器和用于所述第二液体的第二流量计量控制器。

[0234] 35. 根据34所述的栓塞系统,其中,所述第一流量计量控制器和所述第二流量计量控制器独立地选自自由泵、注射泵和蠕动泵组成的组。

[0235] 36. 根据34-35中任一项所述的栓塞系统,其中,所述第一流量计量控制器和/或所述第二流量计量控制器是可调节的,以在递送所述第一液体和/或第二液体时改变流率。此外,可以独立地进行调整。

[0236] 37. 根据34-35中任一项所述的栓塞系统,其中,所述第一流量计量控制器和/或所述第二流量计量控制器是可调节的,以在递送所述第一液体和/或第二液体之前改变流率。

[0237] 38. 根据1-37中任一项所述的栓塞系统,其中,所述栓塞系统以0.01至10ml/秒的范围提供所述第一液体和/或所述第二液体。

[0238] 39. 根据1-38中任一项所述的栓塞系统,其中所述水溶性聚合物包括聚乙二醇,并且所述引发剂包括过氧化物,并且所述栓塞系统还包括设置在所述第一液体或所述第二液体中的还原剂(共引发剂),条件是还原剂不在与过氧化物相同的流体供应中,其中还原剂选自自由 Fe^{2+} 、 Cr^{2+} 、 V^{2+} 、 Ti^{3+} 、 Co^{2+} 和 Cu^{+} 组成的中。

[0239] 40. 根据39所述的栓塞系统,其中所述还原剂为 Fe^{2+} ,并且由葡萄糖酸亚铁提供。

[0240] 41. 根据1至40中任一项所述的栓塞系统,还包括至少含有所述第一导管内腔的导管。

[0241] 42. 根据1-41中任一项所述的栓塞系统,其中所述导管适配器是同轴导管适配器,其可连接至

[0242] 外径范围为0.005至0.1英寸的内导管,

[0243] 内径范围为0.01到0.2英寸的外导管,

[0244] 选择内导管外径以穿过外管腔。

[0245] 43. 根据1-41中任一项所述的栓塞系统,其进一步包括导管,其中所述第一导管内

腔的远侧末端可向所述第二导管内腔的远侧末端向远侧移位,可调节距离为大于0mm至不大于200mm。

[0246] 44. 根据1-43中任一项所述的栓塞系统,其中,所述导管适配器是同轴导管适配器,所述栓塞系统还包括可连接到所述同轴导管适配器的内导管和外导管,其中,所述内导管内腔和外导管内腔的直径范围的独立地选择为0.005至0.2英寸。

[0247] 45. 根据1-44中任一项所述的栓塞系统,其是试剂盒。

[0248] 46. 一种栓塞方法,包括

[0249] 通过第一导管内腔将包含引发剂的第一液体递送到目标内腔,并且通过第二导管内腔将包含共引发剂的第二液体递送到目标内腔,其中第一液体和第二液体中的至少一种包括包含多个官能团的水溶性聚合物,

[0250] 其中在所述第一液体和所述第二液体彼此混合时,所述引发剂和所述共引发剂彼此反应形成自由基引发剂,所述自由基引发剂引发所述水溶性聚合物官能团的自由基聚合,以使所述水溶性聚合物交联,从而形成栓塞材料。

[0251] 47. 一种栓塞血管过多的肿瘤的方法,包括

[0252] 通过第一导管内腔将包含引发剂的第一液体递送至血管过多的肿瘤,并且通过第二导管内腔将包含共引发剂的第二液体递送至血管过多的肿瘤,其中第一液体和第二液体中的至少一种包括包含多个官能团的水溶性聚合物,

[0253] 其中在所述第一液体和所述第二液体彼此混合时,所述引发剂和所述共引发剂彼此反应形成自由基引发剂,所述自由基引发剂引发所述水溶性聚合物官能团的自由基聚合,以使所述水溶性聚合物交联,从而在所述血管过多的肿瘤中形成栓塞材料。

[0254] 48. 一种栓塞血管撕裂的方法,包括

[0255] 通过第一导管内腔将包含引发剂的第一液体递送至血管撕裂,并且通过第二导管内腔将包含共引发剂的第二液体递送至血管过多的肿瘤,其中第一液体和第二液体中的至少一种包括包含多个官能团的水溶性聚合物,

[0256] 其中在所述第一液体和所述第二液体彼此混合时引发剂和共引发剂彼此反应形成自由基引发剂,所述自由基引发剂引发水溶性聚合物官能团的自由基聚合,以使水溶性聚合物交联,从而在血管撕裂中形成栓塞材料。

[0257] 49. 根据46-48中任一项所述的方法,其中第一液体和第二液体的混合物的预定百分比的稀释液防止形成栓塞材料或提供凝胶形成的实质性延迟,如通过(a)在体外胶凝时间测试中未形成栓塞材料所测量的,或(b)在体外胶凝时间测试中小于120秒内未能形成栓塞材料所测量的。

[0258] 49. 根据46-48中任一项所述的方法,其中所述预定百分比的稀释在所述第一液体和所述第二液体的1:1v/v混合物的100%至400%v/v稀释的范围内,例如300%。

[0259] 50. 根据46-49中任一项所述的方法,其中,第一导管包括第一内腔,第二导管包括第二内腔,其中第一导管和第二导管同轴布置。

[0260] 51. 根据50的方法,其中

[0261] 第一导管是外导管,并且第二导管是内导管,或

[0262] 第一导管是内导管,并且第二导管是外导管。

[0263] 52. 根据51所述的方法,其中,所述内导管相对于所述外导管可滑动地移位,以在

所述内导管的远侧末端与所述外导管之间提供偏移距离。

[0264] 53. 根据52所述的方法,其进一步包括将所述内导管的远侧尖端移位到所述外导管的远侧尖端的远端。

[0265] 54. 根据53所述的方法,其中,所述第一液体和第二液体与内导管的远侧尖端一起递送到外导管的远侧尖端的远侧。

[0266] 55. 根据46-54中任一项所述的方法,其中所述第一液体和第二液体的1:1混合物在不超过5秒内形成栓塞材料,如通过体外胶凝时间测试所测量的。

[0267] 56. 根据46-55中任一项所述的方法,其中所述第一液体和所述第二液体的1:1混合物在不超过5秒的体内形成栓塞材料,如通过通过减影血管造影术观察到的流动停止所测量的。

[0268] 57. 根据46-56中任一项所述的方法,其中所述官能团包括丙烯酸酯基团和/或甲基丙烯酸酯基团。

[0269] 58. 如46-57中任一项所述的方法,其中所述官能团之间的分子量为至少4000道尔顿。

[0270] 59. 根据46-58中任一项所述的方法,其中所述第一液体包含0.2至200mM摩尔浓度的还原剂或铁。

[0271] 60. 根据46-59中任一项所述的方法,其中所述引发剂包括过氧化物,例如叔丁基过氧化氢(TBHP)。

[0272] 61. 根据46-60中任一项所述的方法,其中所述第一液体中过氧化物的浓度为百万分之10至3000份(ppm)。

[0273] 62. 根据46-61中任一项所述的方法,其中所述栓塞材料包括水凝胶。

[0274] 63. 根据62所述的方法,其中,所述水凝胶的交联之间的计算距离为至少4000道尔顿。

[0275] 64. 根据46-63中任一项的方法,其中所述第一液体和第二液体的1:1混合物形成栓塞材料,所述栓塞材料是具有1500-100,000Pa的压缩模量的水凝胶。

[0276] 65. 根据46-64中任一项所述的方法,其中所述第一液体和第二液体的1:1混合物形成栓塞材料,所述栓塞材料是在形成时具有20%-300%w/w可溶胀性的水凝胶。

[0277] 66. 根据46-65中任一项所述的方法,其中所述栓塞材料是粘性的。

[0278] 67. 根据46-66中任一项所述的方法,其中所述栓塞材料不粘附至组织,例如暴露于所述栓塞材料的组织,例如内腔壁、血管。

[0279] 68. 根据46-67中任一项所述的方法,其中所述共引发剂包括还原剂。

[0280] 69. 根据68所述的方法,其中,所述还原剂包括 Fe^{2+} 、 Cr^{2+} 、 V^{2+} 、 Ti^{3+} 、 Co^{2+} 或 Cu^{+} 。

[0281] 70. 根据68或69所述的方法,其中所述还原剂以选自由铁盐、硫酸亚铁、乳酸亚铁、葡萄糖酸亚铁和铜盐组成的组的盐的形式提供。

[0282] 71. 根据68-70中任一项所述的方法,其中所述还原剂在所述第一液体和所述第二液体的1:1v/v混合物中的浓度为0.2至200mM。

[0283] 72. 根据68-71中任一项的方法,其中所述引发剂包括过氧化物基团、烷基过氧化氢基团或过硫酸盐。

[0284] 73. 根据46-72中任一项所述的方法,其中所述引发剂的浓度为百万分之50至5,

000份(ppm)。

[0285] 74. 根据46-73中任一项所述的方法,其中所述水溶性聚合物包括多糖、透明质酸、蛋白质、肽、聚乙二醇(PEG)或聚乙烯醇。

[0286] 75. 根据46-74中任一项所述的方法,其中所述水溶性聚合物包含至少80%w/w(Mn)的PEG。

[0287] 76. 根据46-75中任一项所述的方法,其中所述水溶性聚合物的分子量为4000至200,000道尔顿,Mn。

[0288] 77. 根据46-76中任一项所述的方法,其中所述水溶性聚合物包含2-16个官能团。

[0289] 78. 根据46-77中任一项所述的方法,其中所述官能团被独立地选择为包括丙烯酸酯基团或甲基丙烯酸酯基团。

[0290] 79. 根据46-78中任一项所述的方法,其进一步包括布置在所述第一和/或第二液体中的另外的水溶性聚合物和/或另外的前体。

[0291] 80. 根据79所述的方法,其中所述另外的水溶性聚合物和/或另外的前体包含多个官能团,例如不饱和烃基或乙烯基。

[0292] 81. 根据46-80中任一项所述的方法,其中在所述第一液体和/或第二液体中的水溶性聚合物的浓度为5-50%w/w。

[0293] 82. 根据46-81中任一项所述的方法,其中,所述第一液体和/或第二液体包括不透射线的造影剂。

[0294] 83. 根据82的方法,其中,所述不透射线的造影剂包括碘帕醇、三碘代基团、碘代基团、泛影酸钠、钨或钼。

[0295] 84. 根据46-83中任一项所述的方法,其中,所述第一液体和所述第二液体被独立地选择为具有适于通过所述导管内腔的粘度。

[0296] 85. 根据46-84中任一项所述的方法,其中,所述第一液体和第二液体是水性液体。

[0297] 86. 根据46-85中任一项所述的方法,其中形成栓塞材料并且当稀释不超过100%-250%v/v时有效地栓塞血管腔。

[0298] 87. 根据46-86中任一项所述的方法,其中当将所述成分稀释0-100%v/v时,通过凝胶时间测试测量,在5秒内形成所述栓塞材料。

[0299] 88. 根据46-87中任一项所述的方法,还包括用于所述第一液体的第一流量计量控制器和用于所述第二液体的第二流量计量控制器。

[0300] 89. 根据88所述的方法,其中,所述第一流量计量控制器和所述第二流量计量控制器独立地选自由泵、注射泵和蠕动泵组成的组。

[0301] 90. 根据88-89中任一项所述的方法,其中,所述第一流量计量控制器和/或所述第二流量计量控制器是可调节的,以在递送所述第一液体和/或第二液体时改变流速。此外,可以独立地进行调整。

[0302] 91. 根据88-90中任一项所述的方法,其中,所述第一流量计量控制器和/或所述第二流量计量控制器是可调节的,以在递送所述第一液体和/或第二液体之前改变流速。

[0303] 92. 根据46-91中任一项所述的方法,其中所述方法以在0.01至10ml/秒的范围内的速率提供所述第一液体和/或第二液体。

[0304] 93. 根据46-92中任一项所述的方法,其中所述水溶性聚合物包括聚乙二醇,并且

所述引发剂包括过氧化物,并且所述共引发剂选自 Fe^{2+} 、 Cr^{2+} 、 V^{2+} 、 Ti^{3+} 、 Co^{2+} 和 Cu^{+} 组成的组。

[0305] 94. 根据93所述的方法,其中所述共引发剂是 Fe^{2+} ,并且是由葡萄糖酸亚铁提供的。

[0306] 95. 根据46-94中任一项所述的方法,还包括至少含有所述第一导管内腔的导管。

[0307] 96. 根据46-95中任一项所述的方法,其中,所述第一导管内腔布置在所述第一导管中,并且所述第二导管内腔布置在所述第二导管中,所述第一导管和所述第二导管并排或同轴布置。

[0308] 97. 根据93所述的方法,其中,所述第一导管和所述第二导管与所述第一导管和所述第二导管同轴,所述第一导管和所述第二导管中的一个为内导管并且所述第一导管和所述第二导管中的另一个为外导管,其中所述内导管的外径范围从0.005到0.1英寸,以及

[0309] 所述外导管的内径范围为0.01到0.2英寸,

[0310] 选择所述内导管外径以穿过所述外导管内腔。

[0311] 98. 根据46-97中任一项所述的方法,包括导管,其中所述第一导管内腔的远侧尖端可相对于所述第二导管内腔的远侧尖端向远侧移位大于0mm至不大于200mm的可调节距离。

[0312] 99. 根据46-98中任一项所述的方法,包括将所述内导管和外导管连接到同轴导管适配器,其中所述内导管的内腔和所述外导管的内腔独立地选择在0.005至0.2英寸直径的范围内。

[0313] 100. 根据46-99中任一项所述的方法,其中所述目标内腔是血管,并且包括在多个血管分支中形成所述栓塞材料,包括直径小于 $20\mu\text{m}$ 的一个或多个分支的栓塞。

[0314] 101. 根据46-100中任一项所述的方法,包括以时间段间隔开的一系列部分剂量来递送所述第一液体和/或第二液体。

[0315] 102. 根据46-101中任一项所述的方法,其中,所述部分剂量的递送是通过实时成像来执行的。

[0316] 103. 根据46-102中任一项所述的方法,其中总剂量为0.5-50毫升。

[0317] 104. 进行46-103中任一项所述的方法,其被执行以治疗血管撕裂或血管过多的肿瘤。

[0318] 105. 根据46-104中任一项所述的方法,用于治疗组织的疾病或病理状况,例如血管、器官、肿瘤、纤维瘤、细胞团、动脉瘤、癌症、肿瘤、血管过多的肿瘤(癌性或良性)、动脉瘤、主动脉瘤、腹主动脉瘤、周围动脉瘤、止血、血管撕裂、静脉撕裂或具有病理状况的组织。

[0319] 106. 根据46-105中任一项所述的方法,其中所述目标内腔是血管,并且包括在存在血流的情况下引入第一流体和第二流体,其中第一栓塞成分和第二栓塞成分形成所述栓塞材料。

[0320] 107. 根据46-105中任一项所述的方法,其中所述目标内腔是动脉、静脉或动脉瘤。

[0321] 108. 根据46-107中任一项所述的方法,其还包括在目标内腔处引入医疗装置。

[0322] 109. 根据108所述的方法,其中所述医疗装置包括以下中的一种或多种:线圈、塞子、止血线圈、止血塞子、珠子、支架、过滤器或球囊。

[0323] 110. 根据108-110中任一项所述的方法,包括在所述医疗装置的上游释放栓塞成分,其中所述栓塞材料形成在所述医疗装置上。

- [0324] 111.一种用于控制栓塞组合物在体内凝固的导管系统,包括:
- [0325] 内导管;
- [0326] 同轴导管适配器,其提供用于在内导管和同轴外导管之间密封的密封件,其中适配器提供环形连接器,用于与内导管和同轴外导管之间的环的流体连通,
- [0327] 内导管流体供应,其可连接至所述内导管,以提供流体与所述内导管的流体连通,
- [0328] 外导管流体供应,其可连接至环形连接器,以提供流体与环的流体连通,
- [0329] 在第一液体中的引发剂,和
- [0330] 在第二液体中的共引发剂,
- [0331] 以及布置在所述第一液体和/或第二液体中的水溶性前体,
- [0332] 其中
- [0333] 所述第一液体布置在所述内导管供应中,并且所述第二液体布置在所述外导管供应中,或者
- [0334] 所述第一液体设置在所述外导管供应中,并且所述第二液体设置在所述内导管供应中,
- [0335] 其中第一液体和第二液体的混合提供官能团的自由基聚合,以共价交联前体,形成栓塞材料,其中所述第一液体和第二液体是可稀释的,以防止形成栓塞材料,如当所述第一液体和第二液体的1:1v/v混合物通过例如400%v/v稀释液稀释时,在预定的时间范围内无法形成所述材料。实施方式包括在从20秒到5分钟的范围内的预定时间。
- [0336] 112.一种用于体内栓塞组合物的凝固的栓塞系统,包括:
- [0337] 第一流体供应,其包含在第一pH下的第一液体,所述第一液体包括包含多个亲电官能团的前体和包含多个亲核官能团的前体,
- [0338] 包含第二液体的第二流体供应,当所述第二液体与所述第一液体以1:1v/v的比例混合时,会使第一流体和第二流体的混合物具有有利于亲电官能团与亲核官能团反应的第二pH,
- [0339] 导管适配器,其可连接至第一流体供应以将所述第一液体递送至第一导管内腔,并可连接至第二流体供应以将所述第二液体递送至第二导管内腔,
- [0340] 其中所述第一液体和第二液体的1:1v/v混合物使亲电基团和亲核官能团彼此反应以共价交联前体,形成栓塞材料,
- [0341] 其中所述第一液体和第二液体的混合物的预定稀释防止栓塞材料的形成或在预定时间内防止栓塞材料的形成。
- [0342] 113.根据112所述的栓塞系统,其中,选自所述第一液体和所述第二液体的1:1v/v混合物的100%-400%v/v稀释范围的稀释防止形成栓塞材料的形成,如通过体外胶凝时间测试在从20到600秒的范围内选择的预定时间内未能形成栓塞材料测量的。
- [0343] 114.根据112所述的栓塞系统,其中当所述第一液体和所述第二液体以1:1v/v混合时,所述第一流体和第二流体提供的亲电基团与亲核基团的化学计量比为0.8:1至1.2:1。
- [0344] 115.根据112-114中任一项所述的栓塞系统,其中所述亲核官能团为胺基和/或伯胺基和/或硫醇基和/或伯硫醇基。
- [0345] 116.根据112-115中任一项所述的栓塞系统,其中所述亲电官能团独立地选自琥

珀酰亚胺、琥珀酰亚胺酯、N-羟基琥珀酰亚胺基、N-羟基琥珀酰亚胺酯基、磺基琥珀酰亚胺基、磺基琥珀酰亚胺酯基、N-羟基磺基琥珀酰亚胺酯基、N-羟基乙氧基化琥珀酰亚胺酯基、N-羟基琥珀酰亚胺基戊二酸酯(SG)、N-羟基琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(SS)、N-羟基琥珀酰亚胺基碳酸酯(SC)、N-羟基琥珀酰亚胺基己二酸酯(SAP)和N-羟基琥珀酰亚胺基壬二酸酯(SAZ)。

[0346] 117. 根据112-116中任一项所述的栓塞系统,其中所述第一前体和第二前体被独立地选择为包括聚合物、水溶性聚合物、多糖、蛋白质、肽、聚乙二醇或聚乙烯醇。

[0347] 118. 根据112-117中任一项所述的栓塞系统,其中所述第一前体和/或所述第二前体包含至少80%w/w (Mn)的PEG。

[0348] 119. 根据112-118中任一项所述的栓塞系统,其中所述第一前体和所述第二前体的分子量为200至500,000道尔顿,Mn。

[0349] 120. 根据112-119中任一项所述的栓塞系统,其中所述前体的分子量为200-2000道尔顿(Mn),并且所述第二前体的分子量为10,000至300,000道尔顿(Mn)。

[0350] 121. 根据112-120中任一项所述的栓塞系统,其中所述第一前体和所述第二前体被独立地选择为包括2-200个官能团。

[0351] 122. 根据1-112中任一项所述的栓塞系统或方法,其进一步包括用于所述第一液体和/或所述第二液体中的水溶液,所述溶液为药学上可接受的形式,意味着高度纯化且不含污染物,例如,热原质。例如,如试剂盒中所提供的。

[0352] 123. 一种在血管部位的医疗装置处形成栓塞材料的方法,包括:

[0353] 在血管腔中的血液从导管朝向血管部位的医疗装置的方向流动的位置处将导管引入血管腔;

[0354] 将多个栓塞成分从导管释放到血管腔中,其中栓塞成分彼此化学反应,从而在医疗装置处形成栓塞。

[0355] 124. 根据权利要求123所述的方法,其中所述栓塞材料被形成为与所述医疗装置接触。医疗装置的示例是:线圈、塞子、止血线圈,止血塞子、珠子、支架、过滤器、球囊。该方法可以包括将医疗装置放置在血管部位。

[0356] 125. 一种在血管部位形成栓塞材料的方法,包括:

[0357] 在血管腔中的血液从导管向血管部位的方向流动的位置处将导管引入血管腔;

[0358] 限制导管周围的血液流动,

[0359] 将多个栓塞成分从导管释放到血管腔中,其中栓塞成分彼此化学反应以在血管部位形成栓塞材料。

[0360] 126. 根据125所述的方法,其中仅当限制导管周围的血液流动时才形成栓塞材料。

[0361] 127. 根据125或126所述的方法,其中限制导管周围的血液流动包括使球囊膨胀,例如,位于导管的远侧部分上的球囊。

[0362] 128. 根据125-127中任一项所述的方法,其中限制导管周围的血液流动包括停止血液流动或在不停止血液流动的情况下减少血液流动。

[0363] 129. 根据123-128中任一项所述的方法,其中,所述多个栓塞成分包括上文所述的一种或多种栓塞成分,例如如1-119中任一项所列举的。

[0364] 130. 根据123-129中任一项所述的方法,其中所述多个栓塞成分包括第一栓塞成

分和第二栓塞成分,所述第一栓塞成分包括具有乙烯基的前体,所述第二栓塞成分包括引发剂。

[0365] 131.根据125-129中任一项所述的方法,其中所述多个栓塞成分包括第一栓塞成分和第二栓塞成分,所述第一栓塞成分包括具有亲电官能团的前体,所述第二栓塞成分包括亲核官能团。

[0366] 132.根据123-131中任一项所述的方法,其中,所述导管是多内腔导管,例如同轴导管。

[0367] 133.一种系统或试剂盒,其包含用于123-132中任一项所述的方法的一种或多种成分。

[0368] 134.根据1-133中任一项所述的栓塞系统或方法在治疗下述的疾病或病理状况中的用途:组织,例如血管、器官、肿瘤、纤维瘤、细胞团、癌症、肿瘤,血管过多的肿瘤(癌性或良性)、动脉瘤、主动脉瘤、腹主动脉瘤、周围动脉瘤、止血、血管撕裂、静脉撕裂或具有病理性疾病的组织。

[0369] 135.一种治疗组织的疾病或病理状况的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效地栓塞所述组织的量的栓塞成分,所述栓塞成分如1-132中任一项所述或在本文中进一步提供的。

[0370] 136.根据135的方法,其中所述组织是以下中的一种或多种:血管、器官、肿瘤、纤维瘤、细胞团、癌症、肿瘤、血管过多的肿瘤(癌性或良性)、动脉瘤、主动脉瘤、腹主动脉瘤、外周动脉瘤、止血、血管撕裂、静脉撕裂或具有病理状况的组织。

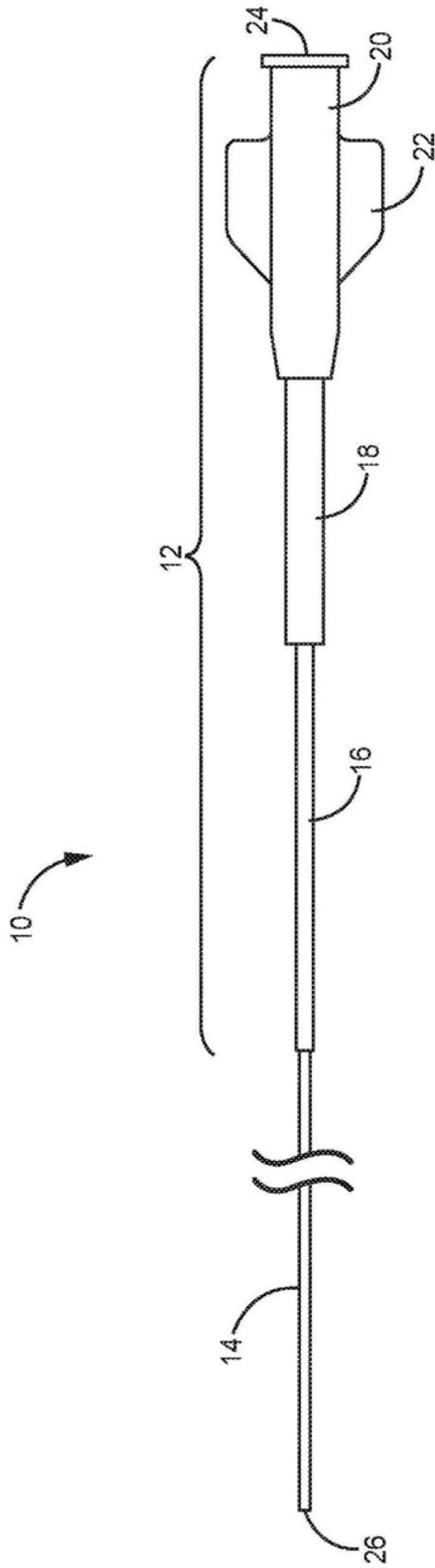


图1

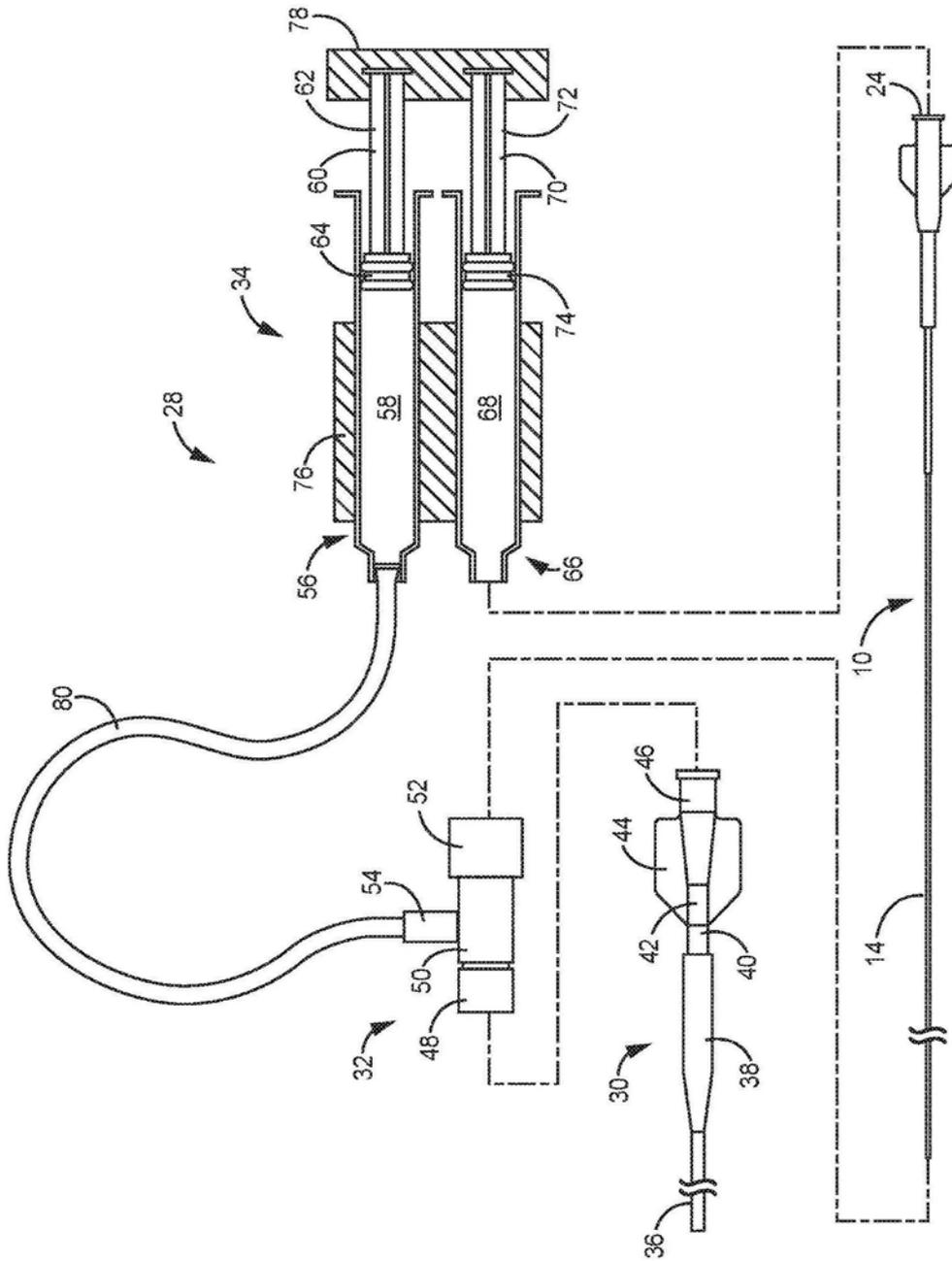


图2

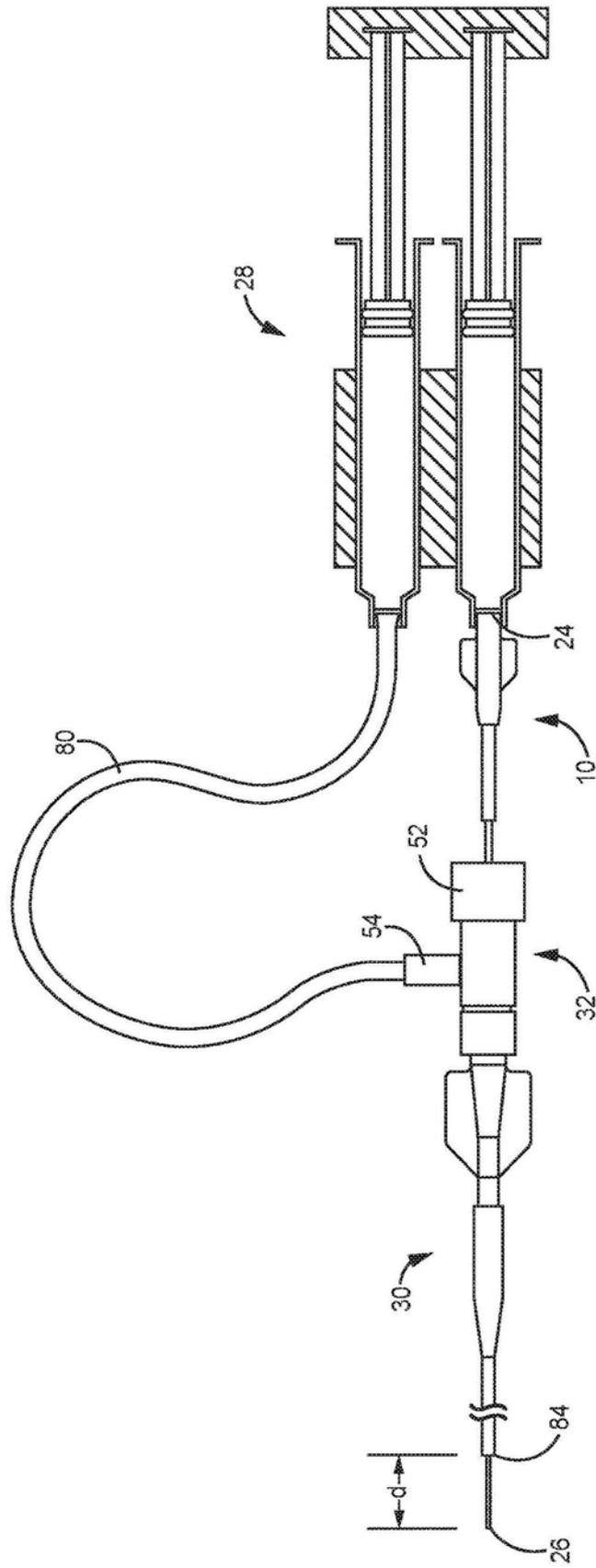


图3

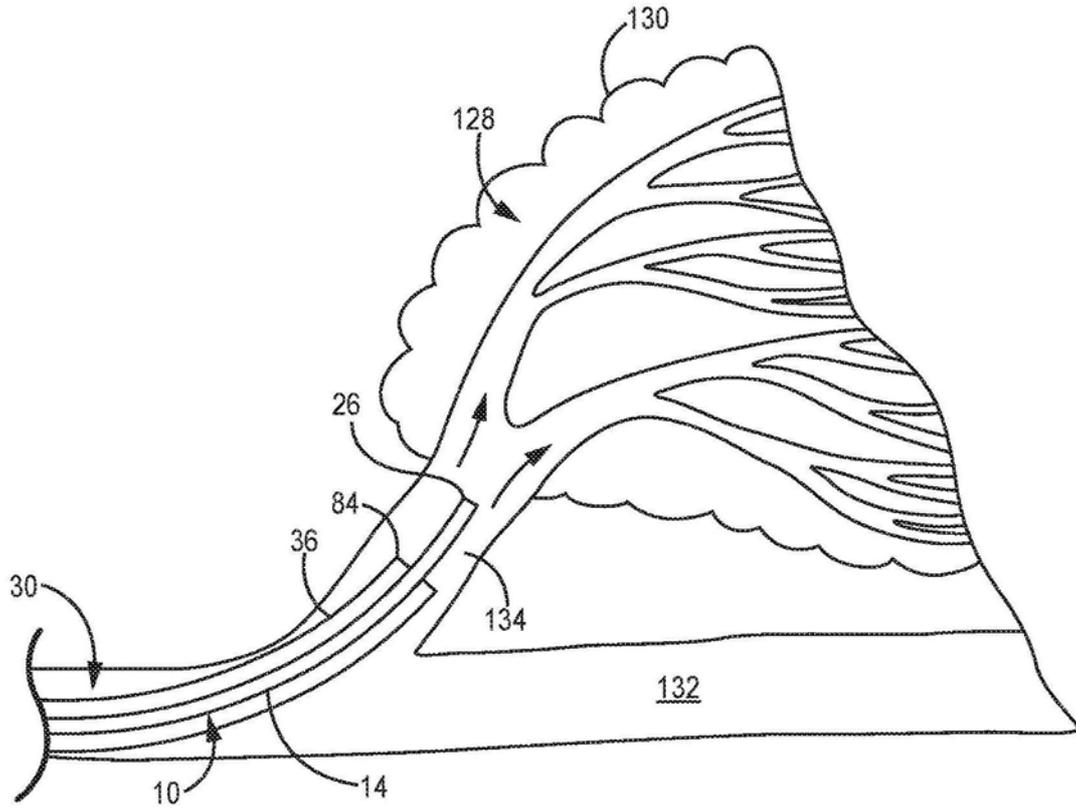


图4A

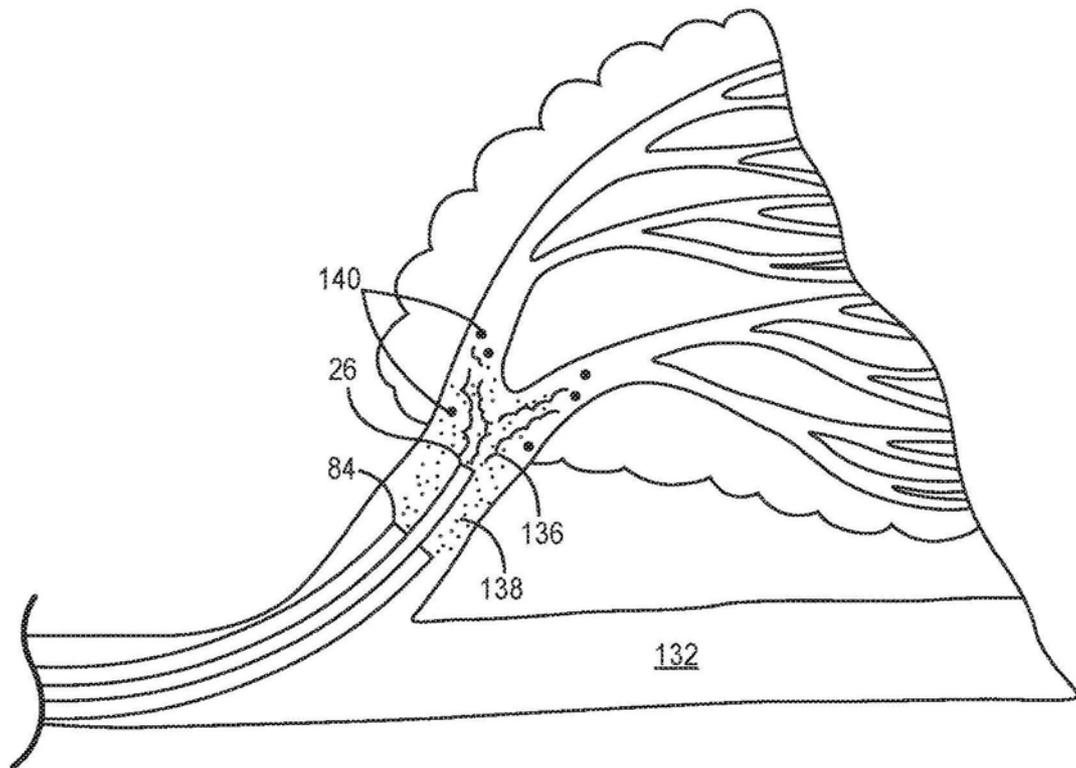


图4B

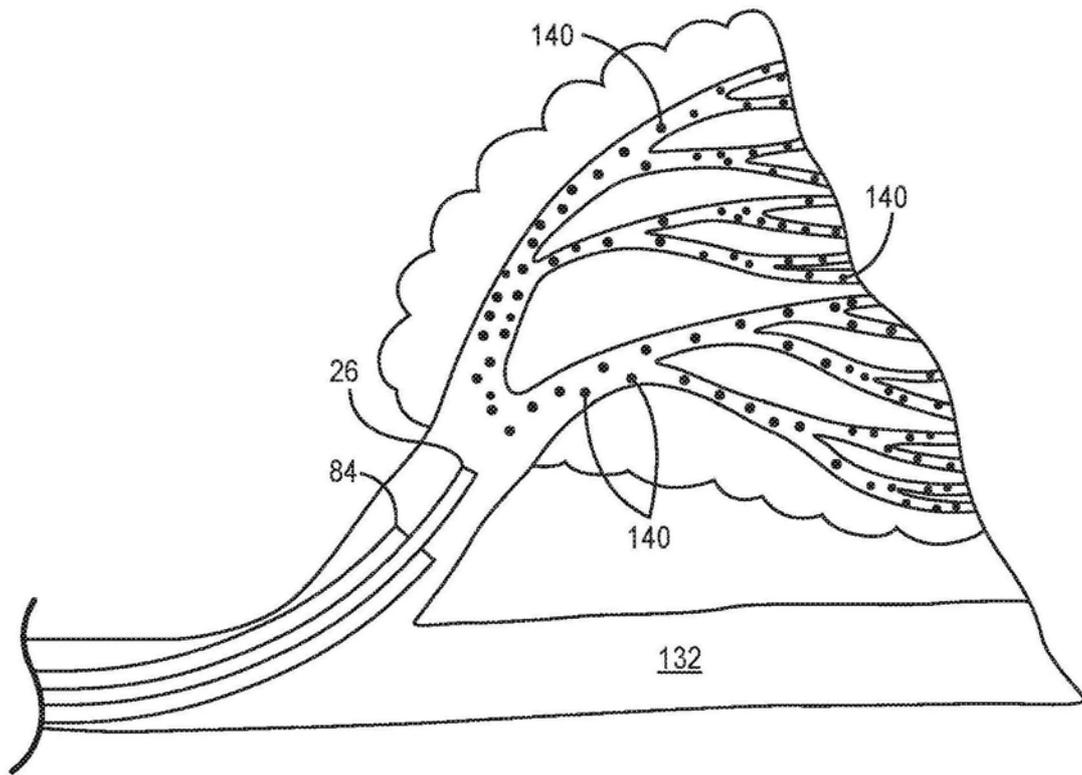


图4C

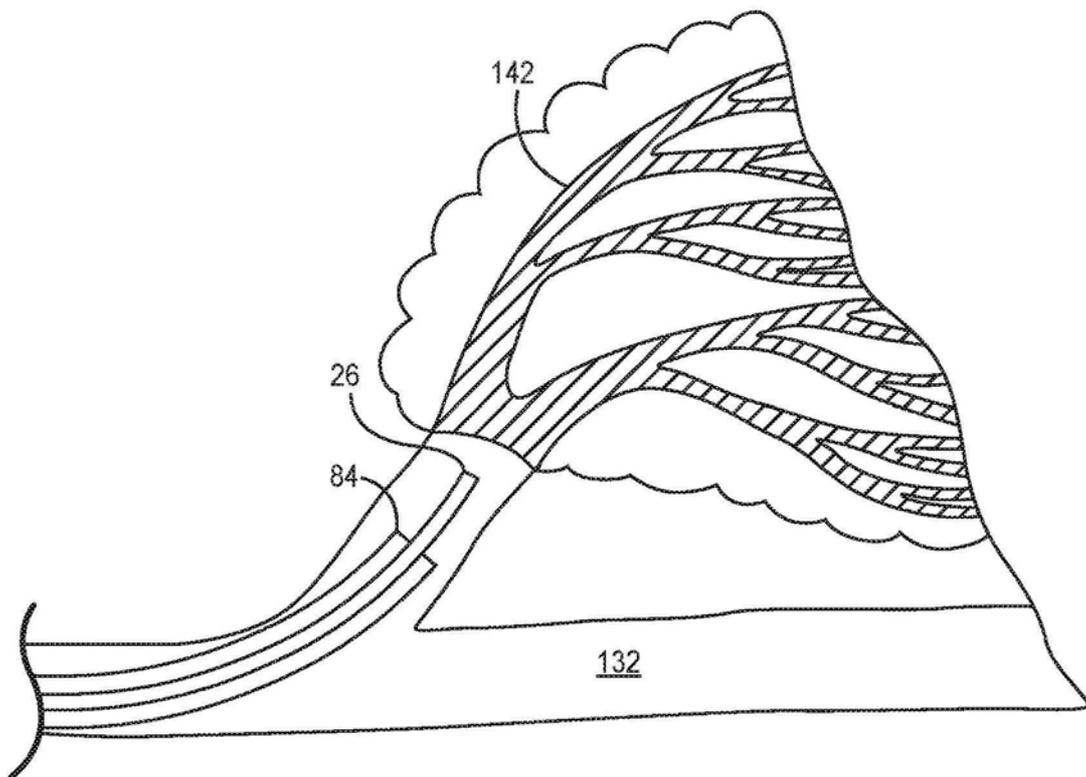


图4D

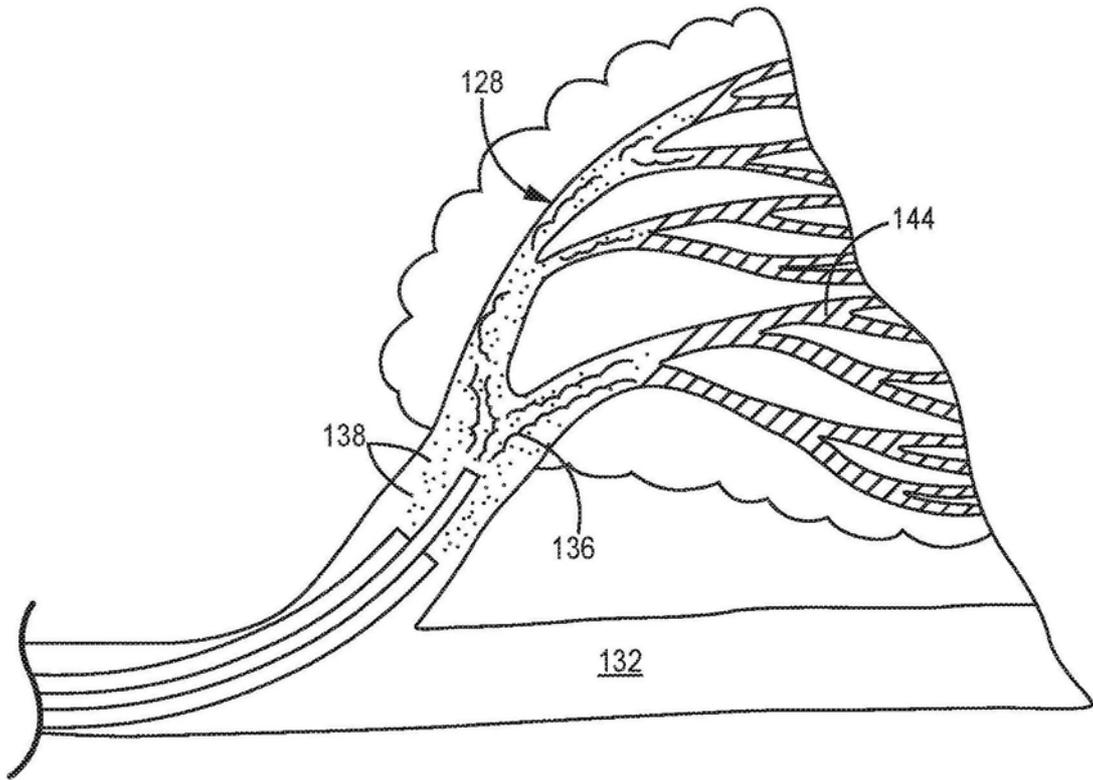


图4E

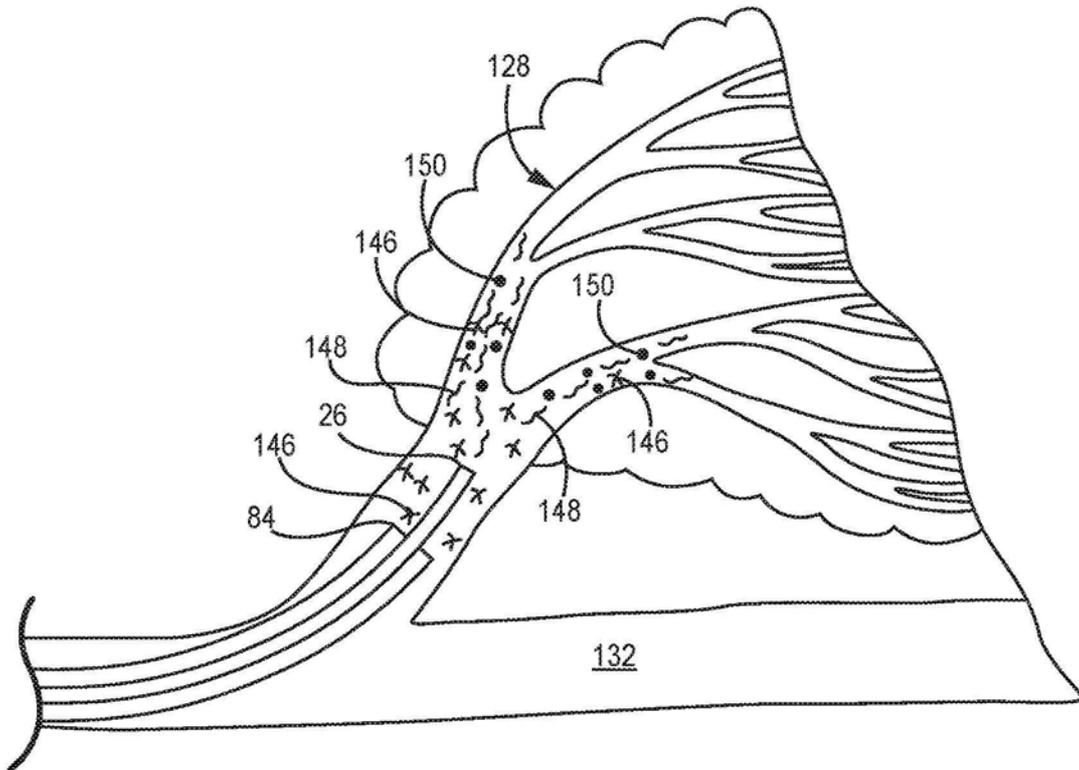


图5

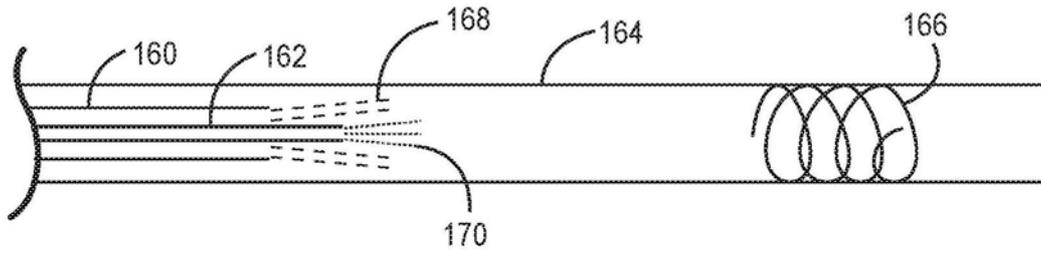


图6A

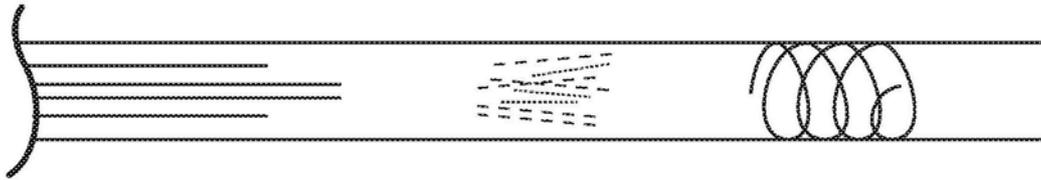


图6B

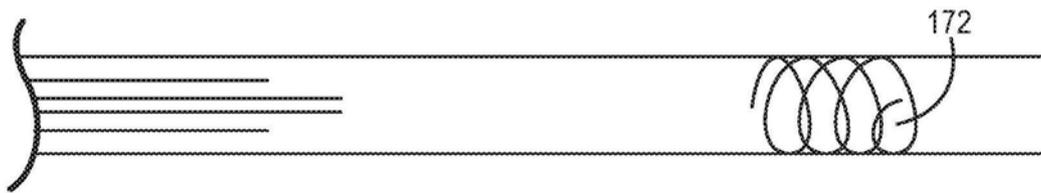


图6C

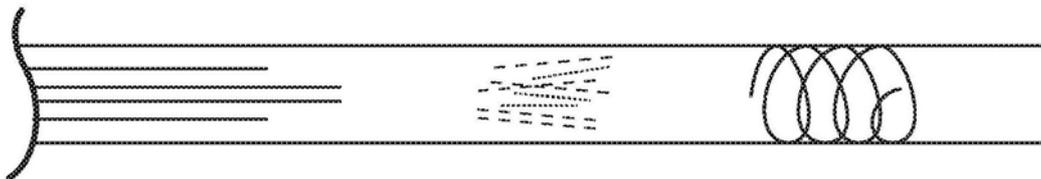


图6D

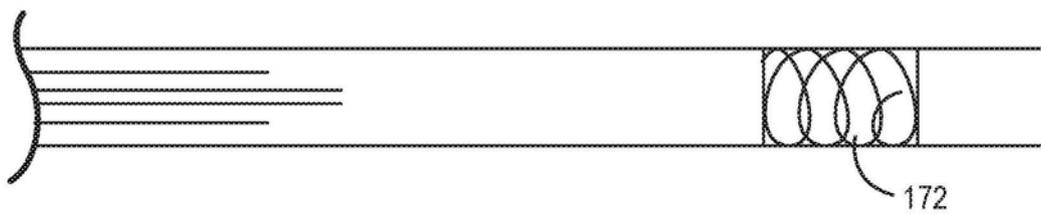


图6E

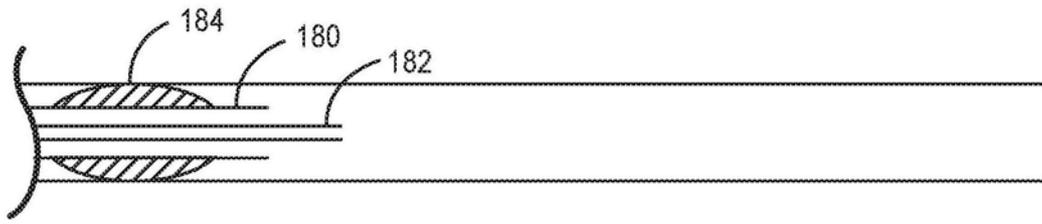


图7A

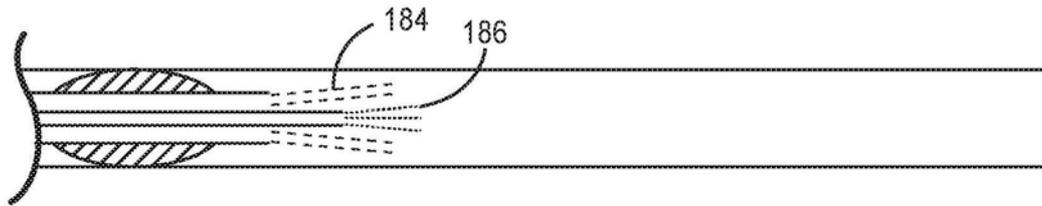


图7B

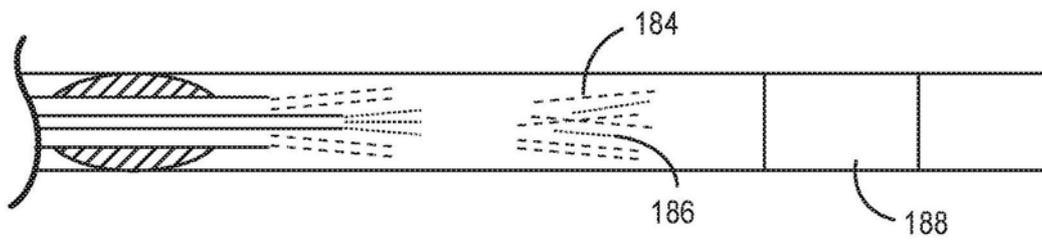


图7C

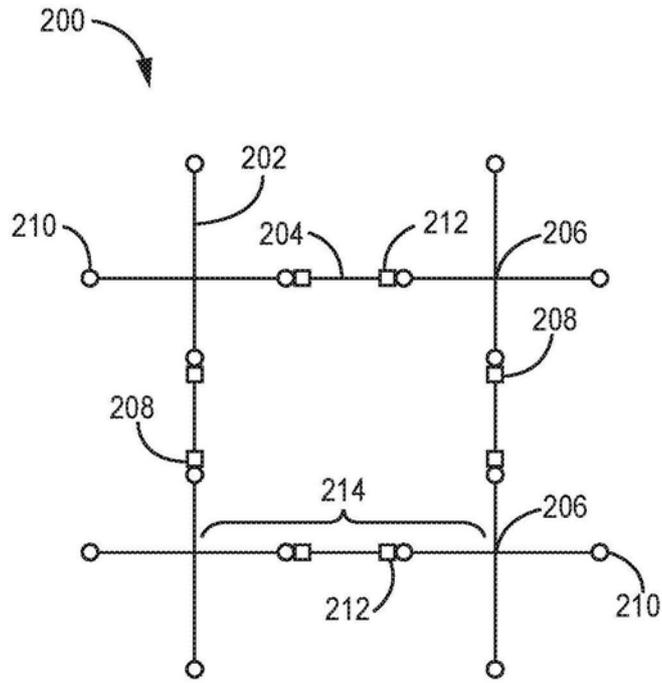


图8

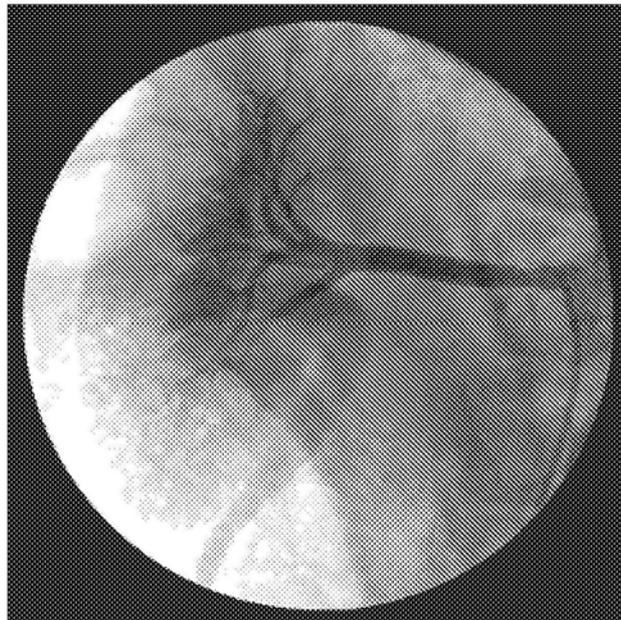


图9

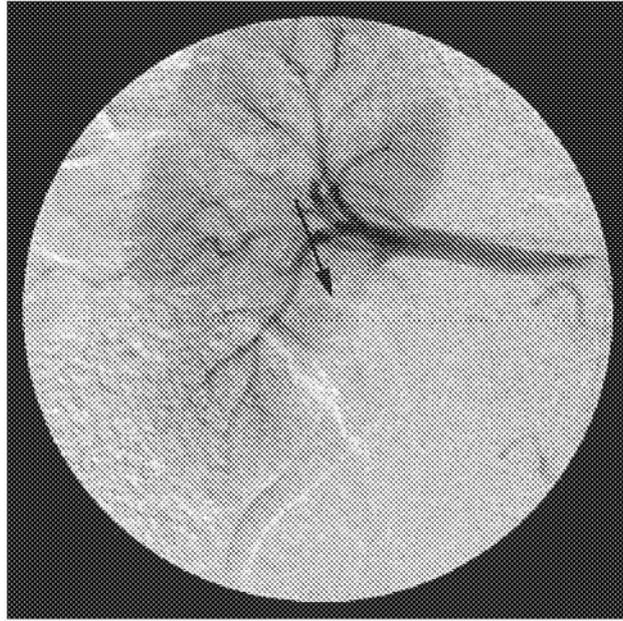


图10

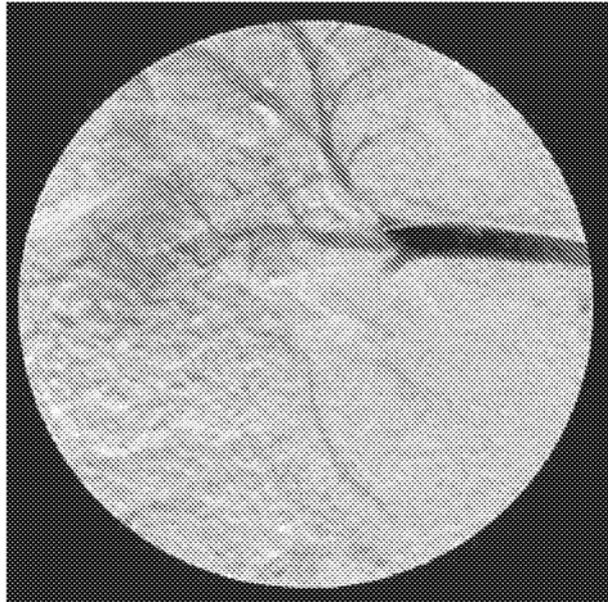


图11

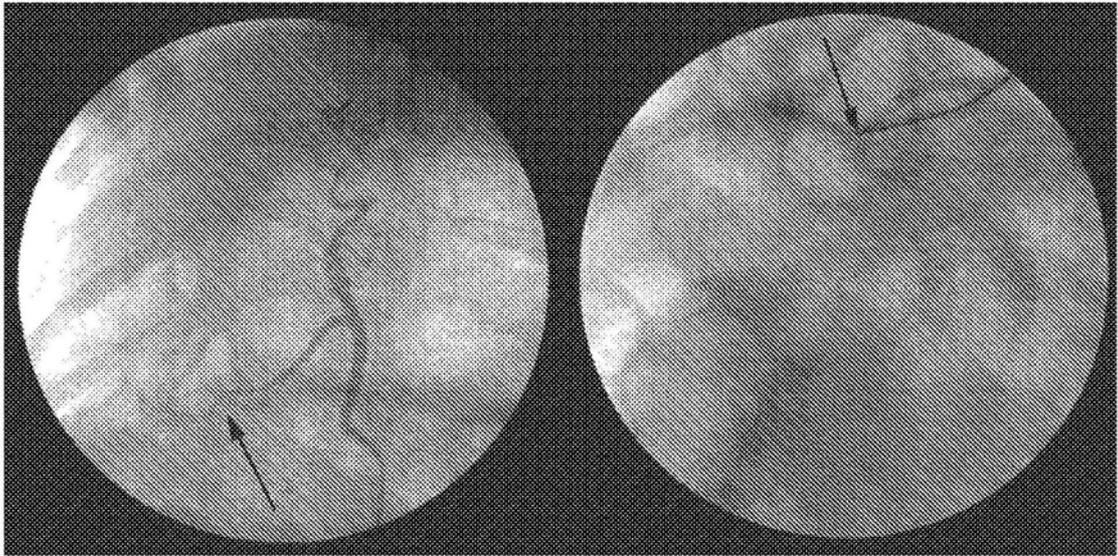


图12

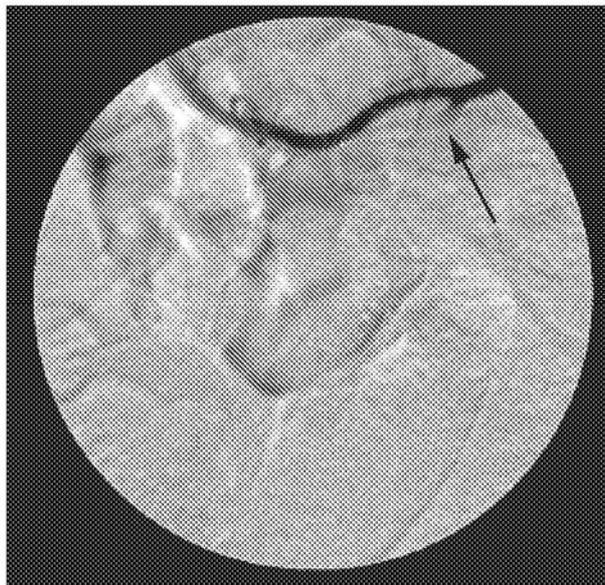


图13

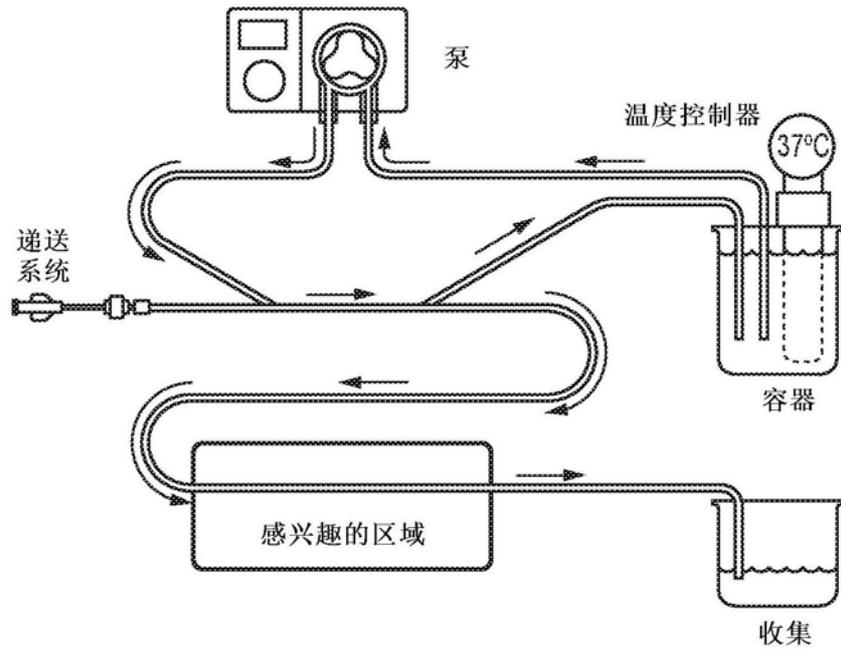


图14

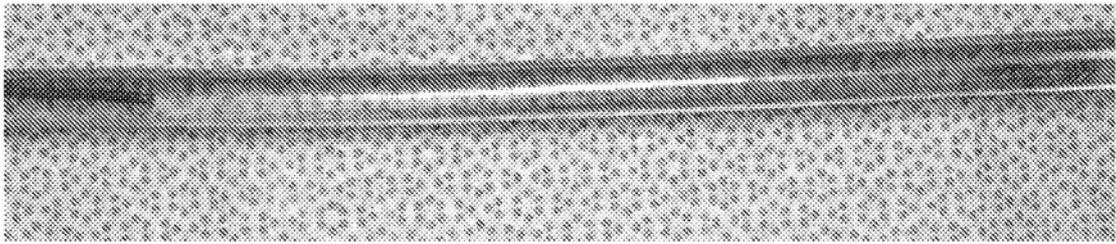


图15

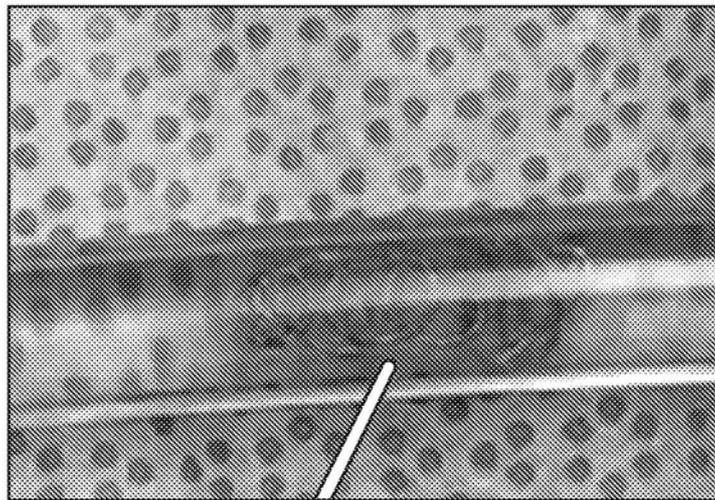


图16

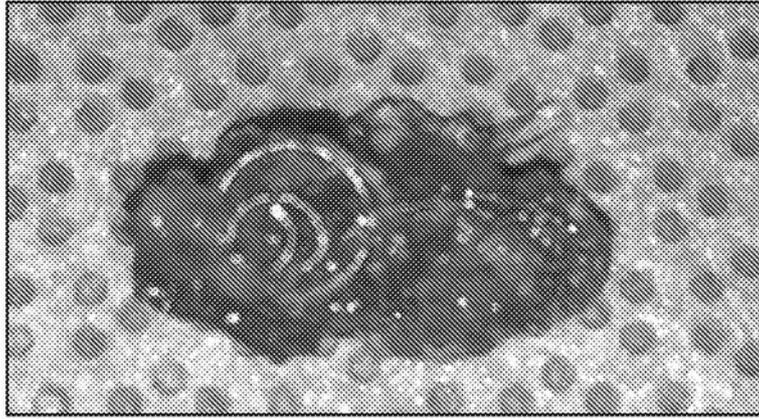


图17