



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 08 880 T2 2007.05.24**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 534 351 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 08 880.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/25017**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 785 130.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/014446**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.08.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.02.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **04.10.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 24/04 (2006.01)**

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 27/16 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

215594 09.08.2002 US

615276 08.07.2003 US

(73) Patentinhaber:

Boston Scientific Ltd., St. Michael, Barbados, BB

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, FR, GB, IE, NL

(72) Erfinder:

**LANPHERE, Janel, Hyde Park, MA 02136, US; ST.
PIERRE, J., Ernest, South Attleboro, MA 02703,
US; KAPOGLIS, Greg, Salem, MA 01970, US;
CASEY, V., Thomas, Grafton, MA 01519, US**

(54) Bezeichnung: **EMBOLISATION**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

FACHGEBIET

[0001] Die Erfindung betrifft die Embolisation.

HINTERGRUND

[0002] Therapeutische Gefäßverschlüsse (Embolisationen) werden zum Verhindern oder Behandeln von pathologischen Zuständen in situ verwendet. Zusammensetzungen, die embolische Teilchen einschließen, werden zum Verschließen von Gefäßen in einer Vielfalt von medizinischen Anwendungen verwendet. Die Abgabe von embolischen Teilchen durch einen Katheter hängt von der Größeneinheitlichkeit, Dichte und Komprimierbarkeit der embolischen Teilchen ab.

[0003] DATABASE WPI Section Ch, Week 199808 Derwent Publications Ltd., London, GB; Klasse A 14, AN 1998-082801 XP002250507 & JP 09 316271 A (KURARAY CO LTD) 9. Dezember 1997 (1997-12-09) offenbart kugelförmige, wasserhaltige Gelteilchen, die acetylierten Polyvinylalkohol umfassen, der in einem Träger aus einem Biokatalysator, Wasserschutzmittel, Ersatz für Biogele, einem Arzneimittel langsam freisetzenden Mittel und einem Verstärkersubstrat verwendet werden kann.

[0004] DE 100 26 620 A beschreibt bioverträgliches Material zur Zell- und Gewebeimplantation, das zur Arzneimittelabgabe oder kosmetischen Gewebevermehrung nützlich ist, bestehend aus kugelförmigen Teilchen mit einer (halb-)durchlässigen oder porösen Außenhülle und einem inneren Hohlraum.

[0005] US 2001/051670 A1 beschreibt eine Zusammensetzung zur Gewebeswellung und -beschichtung, umfassend Makromere, die unter Bildung eines Hydrogels in Form eines Mikrokügelchens vernetzt werden können.

ZUSAMMENFASSUNG

[0006] In einem Aspekt betrifft die Erfindung ein polymeres Teilchen mit einem Durchmesser von etwa 500 Mikron oder weniger. Das Teilchen weist eine erste Porendichte in einem Innenbereich und eine zweite Porendichte am Oberflächenbereich auf. Die erste Dichte unterscheidet sich von der zweiten Dichte.

[0007] In einem anderen Aspekt betrifft die Erfindung ein polymeres Teilchen mit einem Durchmesser von etwa 500 Mikron oder weniger. Das Teilchen weist eine erste mittlere Porengröße in einem Innenbereich und eine zweite mittlere Porengröße am Oberflächenbereich auf. Die erste mittlere Porengröße unterscheidet sich von der zweiten mittleren Porengröße.

[0008] In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung eine Zusammensetzung, die eine Vielzahl von Teilchen in einem Trägerfluid einschließt. Zumindest einige der Vielzahl von Teilchen weisen einen Durchmesser von etwa 500 Mikron oder weniger auf. Zumindest einige der Teilchen mit einem Durchmesser von 500 Mikron oder weniger weisen eine erste Porendichte in einem Innenbereich und eine zweite Porendichte am Oberflächenbereich auf. Die erste Dichte unterscheidet sich von der zweiten Dichte.

[0009] In einem Aspekt betrifft die Erfindung eine Zusammensetzung, die eine Vielzahl von Teilchen in einem Trägerfluid einschließt. Zumindest einige der Vielzahl von Teilchen weisen einen Durchmesser von 500 Mikron oder weniger auf. Zumindest einige der Teilchen mit einem Durchmesser von 500 Mikron oder weniger weisen eine erste mittlere Porengröße in einem Innenbereich und eine zweite mittlere Porengröße am Oberflächenbereich auf. Die erste mittlere Porengröße unterscheidet sich von der zweiten mittleren Porengröße.

[0010] In einem anderen Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren, das das Durchleiten einer ein Basispolymer und eine Gelierungsvorstufe enthaltenden Lösung durch eine Öffnung mit einem Durchmesser von 200 Mikron oder weniger (z.B. 100 Mikron oder weniger, 10 Mikron oder mehr), um das Basispolymer und die Gelierungsvorstufe enthaltende Tropfen zu bilden, einschließt. Das Verfahren schließt auch das Bilden von das Basispolymer und die Gelierungsvorstufe enthaltenden Teilchen aus den das Basispolymer und die Gelierungsvorstufe enthaltenden Tropfen ein.

[0011] In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren, das das Erwärmen einer ein Basispolymer und eine Gelierungsvorstufe enthaltenden Lösung auf eine Temperatur von mindestens 50°C (z.B. 65°C

oder mehr, 75°C oder mehr, 85°C oder mehr, 95°C oder mehr, 105°C oder mehr, 115°C oder mehr, 121 °C) einschließt. Das Verfahren schließt auch das Bilden von das Basispolymer und die Gelierungsvorstufe enthaltenden Teilchen aus der das Basispolymer und die Gelierungsvorstufe enthaltenden Lösung ein.

[0012] In einem Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren, das das Durchleiten einer ein Basispolymer und eine Gelierungsvorstufe enthaltenden Lösung durch eine Öffnung einschließt, während die Öffnung mit einer Frequenz von 0,1 kHz oder mehr (z.B. 0,8 kHz oder mehr, 1,5 kHz oder mehr) schwingt, um das Basispolymer und die Gelierungsvorstufe enthaltende Tropfen zu bilden. Das Verfahren schließt auch das Bilden von das Basispolymer und die Gelierungsvorstufe enthaltenden Teilchen aus den das Basispolymer und die Gelierungsvorstufe enthaltenden Tropfen, ein.

[0013] In einem anderen Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren, das das Bilden von das Basispolymer und die Gelierungsvorstufe enthaltenden Tropfen und Inkontaktbringen der Tropfen mit einem Gelbildner unter Bildung von das Basispolymer und die Gelierungsvorstufe enthaltenden Teilchen, einschließt. Der Gelbildner liegt bei einer Temperatur von mehr als Raumtemperatur (z.B. einer Temperatur von 30°C oder mehr) vor.

[0014] In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren, das das Bilden von ein Basispolymer und eine Gelierungsvorstufe enthaltenden Tropfen und Inkontaktbringen der Tropfen mit einem Gelbildner unter Bildung von das Basispolymer und die Gelierungsvorstufe enthaltenden Teilchen einschließt. Der Gelbildner ist in einem Gefäß enthalten, und das Verfahren schließt des Weiteren das Durchblasen eines Gases durch den Gelbildner, Abscheiden eines den Gelbildner enthaltenden Nebels zwischen eine Quelle der Tropfen und das Gefäß, Einschließen eines oberflächenaktiven Mittels im den Gelbildner enthaltenden Gemisch und/oder Rühren des Gelbildners ein.

[0015] In einem Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren, das das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer eine Vielzahl von Teilchen in einem Trägerfluid einschließenden Zusammensetzung an einen Probanden einschließt. Zumindest einige der Vielzahl von Teilchen weisen einen Durchmesser von 500 Mikron oder weniger auf. Zumindest einige der Teilchen mit einem Durchmesser von 500 Mikron oder weniger weisen eine erste Porendichte in einem Innenbereich und eine zweite Porendichte an einem Oberflächenbereich auf. Die erste Dichte unterscheidet sich von der zweiten Dichte.

[0016] In einem anderen Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren, das das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer eine Vielzahl von Teilchen in einem Trägerfluid einschließenden Zusammensetzung an einen Probanden einschließt. Zumindest einige der Vielzahl von Teilchen weisen einen Durchmesser von 500 Mikron oder weniger auf. Zumindest einige der Teilchen mit einem Durchmesser von 500 Mikron oder weniger weisen eine erste mittlere Porengröße in einem Innenbereich und eine zweite mittlere Porengröße an einem Oberflächenbereich auf. Die erste mittlere Porengröße unterscheidet sich von der zweiten mittleren Porengröße.

[0017] Ausführungsformen können auch ein oder mehrere des Folgenden einschließen.

[0018] Die erste Dichte kann größer als die zweite Dichte sein.

[0019] Die erste mittlere Porengröße kann größer als die zweite mittlere Porengröße sein.

[0020] Ein Teilchen kann einen Durchmesser von 10 Mikron oder mehr aufweisen. Ein Teilchen kann einen Durchmesser von 100 Mikron oder mehr und/oder einen Durchmesser von 300 Mikron oder weniger aufweisen. Ein Teilchen kann einen Durchmesser von 300 Mikron oder mehr aufweisen.

[0021] Ein Teilchen kann mindestens ein Polymer, ausgewählt aus Polyvinylalkoholen, Polyacrylsäuren, Polymethacrylsäuren, Polyvinylsulfonaten, Carboxymethylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, substituierten Cellulosen, Polyacrylamiden, Polyethylenglycolen, Polyamiden, Polyharntstoffen, Polyurethanen, Polyestern, Polyethern, Polystyrolen, Polysacchariden, Polymilchsäuren, Polyethylenen, Polymethylmethacrylaten, Polycaprolactonen, Polyglycolsäuren und Poly(milchcoglycol)säuren einschließen.

[0022] Ein Teilchen kann zumindest teilweise mit einem im Wesentlichen bioabsorbierbaren Material beschichtet sein.

[0023] Ein Teilchen kann eine Dichte von 1,1 Gramm pro Kubikzentimeter bis 1,4 Gramm pro Kubikzentimeter aufweisen.

- [0024] Ein Teilchen kann eine Kugelförmigkeit von 0,9 oder mehr aufweisen.
- [0025] Nach der Komprimierung auf etwa 50 Prozent weist ein Teilchen eine Kugelförmigkeit von 0,9 oder mehr auf.
- [0026] Ein Teilchen kann 2,5 Gew.-% oder weniger Polysaccharid (z.B. Alginat) einschließen. Ein Alginat kann einen Guluronsäuregehalt von etwa 60 Prozent oder mehr aufweisen.
- [0027] Ein Teilchen kann im Wesentlichen in DMSO unlöslich sein.
- [0028] Ein Teilchen kann im Wesentlichen frei von Verbindungen tierischer Herkunft sein.
- [0029] Ein Trägerfluid kann eine Kochsalzlösung, ein Kontrastmittel oder beides einschließen.
- [0030] Eine Vielzahl von Teilchen kann einen mittleren Durchmesser von 500 Mikron oder weniger und/oder 10 Mikron oder mehr aufweisen. Eine Vielzahl von Teilchen kann einen mittleren Durchmesser von 100 Mikron oder mehr und/oder einen mittleren Durchmesser von 300 Mikron oder weniger aufweisen. Eine Vielzahl von Teilchen kann einen mittleren Durchmesser von 300 Mikron oder mehr aufweisen.
- [0031] Ein Verfahren kann das Erwärmen einer Lösung auf eine Temperatur von mindestens 50°C einschließen, bevor die Lösung durch die Öffnung geleitet wird.
- [0032] Ein Verfahren kann das Schwingen der Düsenöffnung mit einer Frequenz von mindestens 0,1 kHz einschließen, wenn die Lösung hindurch läuft.
- [0033] Ein Verfahren kann des Weiteren das Inkontaktbringen der Tropfen mit einem Gelbildner zum Gelieren der Gelierungsvorstufe unter Bildung von das Basispolymer und die gelierte Gelierungsvorstufe umfassenden Teilchen einschließen.
- [0034] Ein Verfahren kann des Weiteren das Entfernen von zumindest einem Teil der gelierten Gelierungsvorstufe von den Teilchen einschließen.
- [0035] Eine Zusammensetzung kann durch perkutane Injektion verabreicht werden.
- [0036] Eine Zusammensetzung kann durch einen Katheter verabreicht werden.
- [0037] Eine Zusammensetzung kann unter Verwendung eines Lumens mit einem Durchmesser, der kleiner als der mittlere Durchmesser der Vielzahl von Teilchen ist, in einen Probanden eingebracht werden.
- [0038] Eine Zusammensetzung kann zum Behandeln eines Krebszustands verwendet werden. Bei dem Krebszustand kann es sich z.B. um Eierstockkrebs, Kolorektalkrebs, Schilddrüsenkrebs, Magendarmkrebs, Brustkrebs, Prostatakrebs und/oder Lungenkrebs handeln. Die Behandlung des Krebszustands kann das zumindest teilweise Verschließen eines eine Stelle des Krebszustands mit Nährstoffen versorgenden Lumens mit zumindest einigen der Vielzahl von Teilchen einschließen.
- [0039] Ein Verfahren kann das zumindest teilweise Verschließen eines Lumens in einem Probanden mit zumindest einigen einer Vielzahl von Teilchen einschließen.
- [0040] Ausführungsformen der Erfindung können einen oder mehrere der folgenden Vorteile aufweisen. Einige Störungen oder physiologische Zustände können durch Abgabe von embolischen Zusammensetzungen verursacht werden. Embolische Zusammensetzungen können z.B. bei der Behandlung von Fibromen, Tumoren (z.B. hypervaskulären Tumoren), inneren Blutungen und/oder arteriovenösen Fehlbildungen (arteriovenous malformations; AVMs) verwendet werden. Beispiele für Fibrome können Gebärmutterfibrome einschließen, die in der Gebärmutterwand, an der Außenseite der Gebärmutter, im Gebärmutterhohlraum, zwischen den Schichten des die Gebärmutter tragenden breiten Mutterbands wachsen, an einem anderen Organ oder an einem pilzartigen Stiel anhaften. Innere Blutungen schließen Magen-Darm-, Harnblasen-, Nieren- und Krampfaderblutungen ein. AVMs sind z.B. abnorme Ansammlungen von Blutgefäßen, die Blut von einer Hochdruckarterie zu einer Niederdruckvene verschieben. Das Ergebnis kann Hypoxie und Fehlernährung dieser Bereiche, von denen das Blut abgeleitet wird, sein.

[0041] Kugelförmige embolische Teilchen in den embolischen Zusammensetzungen können z.B. durch Variieren der Teilchengröße, des Porositätsgradienten, der Komprimierbarkeit, der Kugelförmigkeit und der Dichte der Teilchen auf eine bestimmte Anwendung zugeschnitten werden. In Ausführungsformen, in welchen die kugelförmigen embolischen Teilchen eine im Wesentlichen gleichförmige Größe aufweisen, können die Teilchen z.B. durch die Öffnung eines Katheters zur Verabreichung durch Injektion an eine Zielstelle passen, ohne das Lumen des Katheters teilweise oder vollständig zu verstopfen. Die kugelförmigen embolischen Teilchen weisen einen mittleren Durchmesser von 1200 Mikron oder weniger (z.B. von 100 Mikron bis 500 Mikron) auf. Eine Größengleichförmigkeit von ± 15 Prozent der kugelförmigen embolischen Teilchen ermöglicht es, dass die Teilchen sich im zylinderförmigen Lumen des Blutgefäßes gleichmäßig stapeln, um das Blutgefäßlumen vollständig zu verschließen. Suspensionen, die die embolischen Teilchen mit einer Dichte von 1,1 Gramm pro Kubikzentimeter bis 1,4 Gramm pro Kubikzentimeter enthalten, können in kalibrierten Konzentrationen der embolischen Teilchen zur Leichtigkeit der Abgabe durch den Arzt ohne schnelle Absetzung der Suspension hergestellt werden. Eine Steuerung der Kugelförmigkeit und Gleichförmigkeit der embolischen Teilchen kann zur Reduktion der z.B. durch Oberflächenwechselwirkung der Teilchen verursachten Ansammlung führen. Zudem weisen die embolischen Teilchen eine relativ inerte Beschaffenheit auf.

[0042] Merkmale und Vorteile befinden sich in der Beschreibung, in den Zeichnungen und in den Ansprüchen.

BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0043] [Fig. 1A](#) ist eine schematische Darstellung der Injektion einer embolischen Teilchen einschließenden embolischen Zusammensetzung in ein Gefäß, während [Fig. 1B](#) eine vergrößerte Ansicht des Bereichs **1B** in [Fig. 1A](#) ist;

[0044] [Fig. 2A](#) ist ein Lichtmikrogramm einer Ansammlung von hydrierten embolischen Teilchen, während [Fig. 2B](#) eine Fotografie eines Rasterelektronenmikroskops (SEM) einer embolischen Teilchenoberfläche ist und die [Fig. 2C–Fig. 2E](#) Querschnitte von embolischen Teilchen sind;

[0045] [Fig. 3A](#) ist ein Schema der Herstellung einer embolischen Zusammensetzung, während [Fig. 3B](#) ein vergrößertes Diagramm des Bereichs **3B** in [Fig. 3A](#) ist;

[0046] [Fig. 4](#) ist eine Fotografie von gelstabilisierten Tropfen;

[0047] [Fig. 5](#) ist ein Diagramm der Gleichförmigkeit der embolischen Teilchengrößen;

[0048] [Fig. 6](#) ist ein Diagramm der Gleichförmigkeit der embolischen Teilchengrößen;

[0049] [Fig. 7](#) ist ein Schema eines Injektionsdrucktestgeräts;

[0050] [Fig. 8](#) ist ein Infrarotspektrum von embolischen Teilchen; und

[0051] [Fig. 9](#) ist ein Infrarotspektrum von embolischen Teilchen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

Zusammensetzung

[0052] In Bezug auf die [Fig. 1A](#) und [Fig. 1B](#) wird eine embolische Teilchen **111** und ein Trägerfluid einschließende embolische Zusammensetzung durch ein Instrument wie einen Katheter **150** in ein Gefäß injiziert. Der Katheter **150** ist mit einem Spritzenzylinder **110** mit einem Kolben **160** verbunden. Der Katheter **150** wird z.B. in die Oberschenkelarterie **120** eines Patienten eingeführt. Der Katheter **150** gibt die embolische Zusammensetzung am, um z.B. eine Gebärmutterarterie **130**, die zu einem Fibrom **140** führt, zu verschließen. Das Fibrom **140** befindet sich in der Gebärmutter eines weiblichen Patienten. Die embolische Zusammensetzung wird anfänglich in die Spritze **110** geladen. Der Kolben **160** der Spritze **110** wird dann hinabgedrückt, um die embolische Zusammensetzung durch den Katheter **150** in ein Lumen **165** der Gebärmutterarterie **130** abzugeben.

[0053] Insbesondere in Bezug auf [Fig. 1B](#), bei welcher es sich um eine vergrößerte Ansicht des Abschnitts **1B** von [Fig. 1A](#) handelt, wird die Gebärmutterarterie **130** in kleinere das Fibrom **140** versorgende Gebärmuttergefäße **170** (z.B. mit einem Durchmesser von 2 Millimeter oder weniger) unterteilt. Die embolischen Teilchen **111** in der embolischen Zusammensetzung füllen teilweise oder vollständig das Lumen der Gebärmutterarterie

130, wobei sie entweder teilweise oder vollständig das Lumen der das Gebärmutterfibrom **140** versorgenden Gebärmutterarterie **130** verschließt.

[0054] Im Allgemeinen werden die Teilchen im Wesentlichen aus einem Polymer, wie einem höchst wasserunlöslichen Polymer mit hohem Molekulargewicht gebildet.

[0055] Ein Beispiel für ein derartiges Polymer ist ein Polyvinylalkohol (PVA) mit hohem Molekulargewicht, der acetalisiert wurde. Die embolischen Teilchen können im Wesentlichen reine 1,3-acetalisierte PVA-Zwischenketten und im Wesentlichen frei von einem Rückstand tierischer Herkunft, wie Kollagen, sein. In Ausführungsformen schließen die Teilchen eine geringe Menge (z.B. etwa 2,5 Gew.-% oder weniger, etwa ein Gew.-% oder weniger, etwa 0,2 Gew.-% oder weniger) eines Gelierungsmaterials (z.B. eines Polysaccharids, wie Alginat), ein.

[0056] [Fig. 2A](#) zeigt eine Ausführungsform, in welcher die embolischen Teilchen eine im Wesentlichen gleichförmige kugelförmige Gestalt und Größe aufweisen. [Fig. 2B](#) zeigt eine Ausführungsform, in welcher ein embolisches Teilchen eine gut definierte kugelförmige Außenoberfläche aufweist, die relativ kleine, statistisch lokalisierte Poren einschließt. Die Oberfläche erscheint im Wesentlichen glatt, wobei eine Oberflächenmorphologie größere Merkmale, wie kluftartige Merkmale, einschließt. [Fig. 2C-Fig. 2E](#) zeigen Abbildungen eines Rasterelektronenmikrogramms (SEM) von Querschnitten durch embolische Teilchen, in welchen die Körper der Teilchen Poren definieren, die der embolischen Zusammensetzung Komprimierbarkeit und andere Eigenschaften verleihen. Poren nahe der Mitte der Teilchen sind relativ groß, und Poren nahe der Oberfläche der Teilchen sind relativ klein.

[0057] Der Bereich von kleinen Poren nahe der Oberfläche des embolischen Teilchens ist relativ steif und unkomprimierbar, wodurch die Festigkeit gegen Scherkräfte und Abrieb verbessert wird. Zudem kann das variable Porengrößenprofil eine symmetrische Komprimierbarkeit und vermutlich ein Komprimierbarkeitsprofil erzeugen. Infolgedessen können die Teilchen relativ leicht von einem Maximum von einem maximalen Ruhedurchmesser zu einem kleineren, komprimierten ersten Durchmesser komprimiert werden, obwohl die Kompression zu einem noch kleineren Durchmesser eine erheblich größere Kraft erfordert. Ohne dass es erwünscht ist, an eine Theorie gebunden zu sein, wird angenommen, dass aufgrund der Gegenwart einer relativ schwachen, kollabierbaren Zwischenporenwandstruktur im Mittelbereich, wo die Poren groß sind, und einer steiferen Zwischenporenwandstruktur nahe der Oberfläche des Teilchens, wo die Poren zahlreicher und relativ klein sind, ein variables Komprimierbarkeitsprofil vorliegt. Es wird des Weiteren angenommen, dass ein variables Porengrößenprofil die elastische Erholung nach der Kompression verbessern kann. Es wird auch angenommen, dass die Porenstruktur die Dichte der embolischen Teilchen und die Geschwindigkeit der Trägerfluid- oder Körperfluidaufnahme beeinflussen kann.

[0058] In einigen Ausführungsformen können die embolischen Teilchen durch einen Katheter mit einem Lumen mit einer Querschnittsfläche, die kleiner ist (z.B. 50 Prozent oder weniger beträgt) als die unkomprimierte Querschnittsfläche der Teilchen, abgegeben werden. In derartigen Ausführungsformen werden die embolischen Teilchen komprimiert, um den Katheter zur Abgabe in den Körper zu durchlaufen. Typischerweise wird die Kompressionskraft indirekt durch Herabdrücken des Spritzenkolbens zum Erhöhen des auf das Trägerfluid aufgebracht Drucks bereitgestellt. Im Allgemeinen werden die embolischen Teilchen relativ leicht auf Durchmesser komprimiert, die zur Abgabe durch den Katheter in den Körper ausreichend sind. Der relativ robuste, starre Oberflächenbereich kann einem Abrieb standhalten, wenn die embolischen Teilchen während der Abgabe mit harten Oberflächen, wie Spritzenoberflächen, harten Kunststoff- oder Metallabsperrhahnoberflächen und der Katheterlumenwand (hergestellt z.B. aus Teflon) in Kontakt kommen. Sobald sie im Körper sind, können die embolischen Teilchen ihren ursprünglichen Durchmesser und ihre ursprüngliche Gestalt für einen effizienten Transport im Träger- und Körperfluidstrom im Wesentlichen wiedererlangen. Am Verschlusspunkt können die Teilchen wieder komprimiert werden, wenn sie sich im Verschlussbereich ansammeln. Die embolischen Teilchen können eine relativ dichte Verschlussmasse bilden. Die Kompression im Körper wird im Allgemeinen durch die durch den Körperfluidfluss im Lumen bereitgestellte Kraft bestimmt. In einigen Ausführungsformen kann die Kompression durch das Kompressionsprofil der Teilchen beschränkt und die Anzahl an zum Verschluss eines vorgegebenen Durchmessers erforderlichen embolischen Teilchen reduziert werden.

[0059] In einigen Ausführungsformen weist unter den an einen Probanden abgegebenen Teilchen der Hauptteil (z.B. 50 Prozent oder mehr, 60 Prozent oder mehr, 70 Prozent oder mehr, 80 Prozent oder mehr, 90 Prozent oder mehr) der Teilchen einen Durchmesser von 1500 Mikron oder weniger (z.B. 1200 Mikron oder weniger, 900 Mikron oder weniger, 700 Mikron oder weniger, 500 Mikron oder weniger, 300 Mikron oder weniger) und/oder 10 Mikron oder mehr (z.B. 100 Mikron oder mehr, 300 Mikron oder mehr, 400 Mikron oder mehr, 500

Mikron oder mehr, 700 Mikron oder mehr, 900 Mikron oder mehr) auf.

[0060] In bestimmten Ausführungsformen weisen die an einen Probanden abgegebenen Teilchen einen mittleren Durchmesser von 1500 Mikron oder weniger (z.B. 1200 Mikron oder weniger, 900 Mikron oder weniger, 700 Mikron oder weniger, 500 Mikron oder weniger, 300 Mikron oder weniger) und/oder 10 Mikron oder mehr (z.B. 100 Mikron oder mehr, 300 Mikron oder mehr, 400 Mikron oder mehr, 500 Mikron oder mehr, 700 Mikron oder mehr, 900 Mikron oder mehr) auf. Beispielhafte Bereiche für den mittleren Durchmesser von an einen Probanden abgegebenen Teilchen schließen 100 Mikron bis 300 Mikron, 300 Mikron bis 500 Mikron, 500 Mikron bis 700 Mikron und 900 Mikron bis 1200 Mikron ein. Im Allgemeinen weist eine Ansammlung von Teilchen einen mittleren Durchmesser etwa in der Mitte des Bereichs der Durchmesser der einzelnen Teilchen und eine Varianz von 20 Prozent oder weniger (z.B. 15 Prozent oder weniger, 10 Prozent oder weniger) auf.

[0061] In einigen Ausführungsformen kann die mittlere Größe der an einen Probanden abgegebenen Teilchen je nach dem betreffenden zu behandelnden Zustand variieren. Beispielsweise können in Ausführungsformen, in welchen die Teilchen zum Behandeln eines Lebertumors verwendet werden, die an den Probanden abgegebenen Teilchen einen mittleren Durchmesser von 500 Mikron oder weniger (z.B. 100 Mikron bis 300 Mikron, 300 Mikron bis 500 Mikron) aufweisen. Als anderes Beispiel können in Ausführungsformen, in welchen die Teilchen zum Behandeln eines Gebärmutterfibroms verwendet werden, die an den Probanden abgegebenen Teilchen einen mittleren Durchmesser von 1200 Mikron oder weniger (z.B. 500 Mikron bis 700 Mikron, 700 Mikron bis 900 Mikron, 900 Mikron bis 1200 Mikron) aufweisen.

[0062] Wie in [Fig. 2C](#) dargestellt, kann in einigen Ausführungsformen ein Teilchen erwogen werden, das eine Mittelregion, C, von der Mitte c' des Teilchens zu einem Radius von etwa $r/3$, einen Körperbereich, B, von $r/3$ bis $2r/3$, und einen Oberflächenbereich, S, von $2r/3$ bis r , einschließt. Die Bereiche können durch die relative Größe der Poren in jedem Bereich, die Dichte der Poren (die Anzahl von Poren pro Volumeneinheit) in jedem Bereich und/oder die Materialdichte (Dichte von Teilchenmaterial pro Volumeneinheit) in jedem Bereich gekennzeichnet sein.

[0063] Im Allgemeinen ist die mittlere Größe der Poren im Bereich C eines Teilchens größer als die mittlere Größe der Poren am Bereich S des Teilchens. In einigen Ausführungsformen ist die mittlere Größe der Poren im Bereich C eines Teilchens größer als die mittlere Größe der Poren im Bereich B des Teilchens und/oder ist die mittlere Größe der Poren im Bereich B eines Teilchens größer als die mittlere Größe der Poren am Bereich S des Teilchens. In einigen Ausführungsformen beträgt die mittlere Porengröße im Bereich C etwa 20 Mikron oder mehr (z.B. 30 Mikron oder mehr, 20 Mikron bis 35 Mikron). In bestimmten Ausführungsformen beträgt die mittlere Porengröße im Bereich B 18 Mikron oder weniger (z.B. 15 Mikron oder weniger, 18 Mikron bis zwei Mikron). In einigen Ausführungsformen beträgt die mittlere Porengröße der Poren im Bereich S ein Mikron oder weniger (z.B. 0,1 Mikron bis 0,01 Mikron). In bestimmten Ausführungsformen beträgt die mittlere Porengröße im Bereich B 50 Prozent bis 70 Prozent der mittleren Porengröße im Bereich C und/oder beträgt die mittlere Porengröße am Bereich S 10 Prozent oder weniger (z.B. etwa zwei Prozent oder weniger) der mittleren Porengröße im Bereich B. In einigen Ausführungsformen ist die Oberfläche eines Teilchens und/oder sein Bereich S im Wesentlichen frei von Poren mit einem Durchmesser von größer als einem Mikron (z.B. größer als 10 Mikron). In bestimmten Ausführungsformen beträgt die mittlere Porengröße im Bereich von $0,8r$ bis r (z.B. $0,9r$ bis r) ein Mikron oder weniger (z.B. 0,5 Mikron oder weniger, 0,1 Mikron oder weniger). In einigen Ausführungsformen weist der Bereich von der Mitte des Teilchens bis $0,9r$ (z.B. von der Mitte des Teilchens bis $0,8r$) Poren mit 10 Mikron oder mehr und/oder eine mittlere Porengröße von zwei Mikron bis 35 Mikron auf. In bestimmten Ausführungsformen beträgt die mittlere Porengröße im Bereich von $0,8r$ bis r (z.B. $0,9r$ bis r) fünf Prozent oder weniger (z.B. ein Prozent oder weniger, 0,3 Prozent oder weniger) der mittleren Porengröße im Bereich von der Mitte bis $0,9r$. In einigen Ausführungsformen können die größten Poren in den Teilchen eine Größe im Bereich von ein Prozent oder mehr (z.B. fünf Prozent oder mehr, 10 Prozent oder mehr) des Teilchendurchmessers aufweisen. Die Größe der Poren in einem Teilchen kann durch Betrachten eines Querschnitts wie in [Fig. 2C](#) gemessen werden. Für unregelmäßig geformte (nicht-kugelförmige) Poren wird der maximal sichtbare Querschnitt verwendet. In [Fig. 2C](#) wurde ein SEM von nassen, absorbierte Kochsalzlösung einschließenden Teilchen, die in flüssigem Stickstoff eingefroren und durchgeschnitten waren, verwendet. [Fig. 2B](#) wurde vor dem Durchschneiden verwendet. In [Fig. 2D-Fig. 2E](#) wurde das Teilchen vor dem Durchschneiden und der SEM-Analyse gefriergetrocknet.

[0064] Im Allgemeinen ist die Porendichte im Bereich C eines Teilchens größer als die Porendichte am Bereich S des Teilchens. In einigen Ausführungsformen ist die Porendichte im Bereich C eines Teilchens größer als die Porendichte im Bereich B des Teilchens und/oder ist die Porendichte im Bereich B eines Teilchens größer als die Porendichte am Bereich S des Teilchens.

[0065] Im Allgemeinen ist die Materialdichte im Bereich C eines Teilchens geringer als die Materialdichte am Bereich S des Teilchens. In einigen Ausführungsformen ist die Materialdichte im Bereich C eines Teilchens geringer als die Materialdichte im Bereich B des Teilchens und/oder ist die Materialdichte im Bereich B eines Teilchens geringer als die Materialdichte am Bereich S des Teilchens.

[0066] Im Allgemeinen ist die Dichte eines Teilchens (z.B. wie gemessen in Gramm Material pro Volumeneinheit) derart, dass es in einem Trägerfluid (z.B. einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wie einer Kochsalzlösung, einer Kontrastlösung oder einem Gemisch davon) leicht suspendiert werden kann und während der Abgabe suspendiert bleibt. In einigen Ausführungsformen beträgt die Dichte eines Teilchens 1,1 Gramm pro Kubikzentimeter bis 1,4 Gramm pro Kubikzentimeter. Beispielsweise kann für die Suspension in einer Kochsalz-Kontrastlösung die Dichte von 1,2 Gramm pro Kubikzentimeter bis 1,3 Gramm pro Kubikzentimeter betragen.

[0067] In bestimmten Ausführungsformen beträgt die Kugelförmigkeit eines Teilchens nach der Kompression in einem Katheter (z.B. nach der Kompression auf 50 Prozent oder mehr der Querschnittsfläche des Teilchens) 0,9 oder mehr (z.B. 0,95 oder mehr, 0,97 oder mehr). Ein Teilchen kann z.B. auf 50 Prozent oder weniger seines ursprünglichen Durchmessers manuell komprimiert, im Wesentlichen abgeflacht werden, während es nass ist, und dann, nachdem es dem Fluid ausgesetzt wurde, eine Kugelförmigkeit von 0,9 oder mehr (z.B. 0,95 oder mehr, 0,97 oder mehr) wiedererlangen.

Herstellung

[0068] [Fig. 3A](#) zeigt eine Ausführungsform eines Systems zum Herstellen von embolischen Teilchen. Das System schließt einen Flussregulator **300**, einen Tropfenerzeuger **310**, ein Gelierungsgefäß **320**, ein Reaktorgefäß **330**, eine Gelauflosungskammer **340** und einen Filter **350** ein. Wie in [Fig. 3B](#) dargestellt, gibt der Flussregulator **300** Polymerlösungen an einen Viskositätsregulator **305** ab, der die Lösung erwärmt, um die Viskosität vor der Abgabe an den Tropfenerzeuger **310** zu reduzieren. Die Lösung läuft durch eine Öffnung in einer Düse im Tropfenerzeuger **310** unter Bildung von Tropfen der Lösung. Die Tropfen werden dann in das Gelierungsgefäß **320** geleitet, wo die Tropfen durch Gelbildung stabilisiert werden. Die gelstabilisierten Tropfen werden vom Gelierungsgefäß **320** in ein Reaktorgefäß **330** überführt, wo das Polymer in den gelstabilisierten Tropfen unter Bildung von Vorstufenteilchen umgesetzt wird. Die Vorstufenteilchen werden in die Gelauflosungskammer **314** überführt, wo das Gel gelöst wird. Die Teilchen werden dann im Filter **350** filtriert, um Fremdkörper zu entfernen, und sterilisiert und als embolische Teilchen einschließende embolische Zusammensetzung verpackt.

[0069] Im Allgemeinen werden ein Basispolymer und eine Gelierungsvorstufe in Wasser gelöst und gemischt.

[0070] Beispiele für Basispolymere schließen Polyvinylalkohole, Polyacrylsäuren, Polymethacrylsäuren, Polyvinylsulfonate, Carboxymethylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, substituierte Cellulosen, Polyacrylamide, Polyethylenglycole, Polyamide, Polyharnstoffe, Polyurethane, Polyester, Polyether, Polystyrole, Polysaccharide, Polymilchsäuren, Polyethylene, Polymethylmethacrylate, Polycaprolactone, Polyglycolsäuren, Poly(milchcoglycol)säuren (z.B. Poly(d-milchcoglycol)säuren) und Copolymere oder Gemische davon ein. Ein bevorzugtes Polymer ist Polyvinylalkohol (PVA). Der Polyvinylalkohol wird insbesondere typischerweise im Bereich von etwa 80 Prozent bis etwa 99 Prozent hydrolysiert. Das Gewichtsmittel des Molekulargewichts des Basispolymers kann z.B. im Bereich von 9000 bis 186.000 (z.B. von 85.000 bis 146.000, von 89.000 bis 98.000) liegen.

[0071] Gelierungsvorstufen schließen z.B. Alginate, Alginatsalze, Xanthangummi, natürlichen Gummi, Agar, Agarose, Chitosan, Carrageenan, Fucoidan, Furcellaran, Laminaran, Hypnea, Euchema, Gummiarabicum, Ghatti-Gummi, Karaya-Gummi, Tragacanth-Gummi, Hyaluronsäure, Johannisbrotkernmehl, Arabinogalaktan, Pektin, Amylopektin, andere wasserlösliche Polysaccharide und andere ionisch vernetzbare Polymere ein. Eine spezielle Gelierungsvorstufe ist Natriumalginat. Ein bevorzugtes Natriumalginat ist ein von Pflanzenstrüngen abgeleitetes Alginat mit hohem Guluronsäuregehalt (z.B. etwa 50 Prozent oder mehr, etwa 60 Prozent oder mehr Guluronsäure) mit einer niedrigen Viskosität (z.B. von 20 mPa·s bis 80 mPa·s bei 20°C), das ein hoch dehnbares, robustes Gel erzeugt.

[0072] In einigen Ausführungsformen kann das Basispolymer (z.B. PVA, wie PVA mit hohem Molekulargewicht) durch Erwärmen (z.B. über 70°C oder mehr, etwa 121°C) in Wasser gelöst werden, während die Gelierungsvorstufe (z.B. ein Alginat) bei Raumtemperatur gelöst werden kann. Das Basispolymer (z.B. PVA) kann durch Vermischen des Basispolymers mit der Gelierungsvorstufe (z.B. des Alginats) in einem Gefäß, das z.B. auf eine Temperatur von mindestens etwa 50°C (z.B. 65°C oder mehr, 75°C oder mehr, 85°C oder mehr, 95°C

oder mehr, 105°C oder mehr, 115°C oder mehr, etwa 121°C) erwärmt wird, gelöst werden. In einigen Ausführungsformen kann das Gemisch in einem Autoklaven erwärmt werden. Alternativ dazu kann das Basispolymer (z.B. PVA) in Wasser abgeschieden und erwärmt werden. Die Gelierungsvorstufe (z.B. das Alginat) kann anschließend bei Raumtemperatur zugesetzt werden, um zu vermeiden, dass das Alginat hoher Temperatur ausgesetzt wird. Wärme kann auch z.B. durch Mikrowellenanwendung aufgebracht werden.

[0073] In bestimmten Ausführungsformen, wie wenn das Basispolymer PVA und die Gelierungsvorstufe Alginat ist, kann das Gemisch 6,5 Gew.-% bis 8,5 Gew.-% (z.B. etwa 8 Gew.-%, etwa 7 Gew.-%) Basispolymer und 1,5 Gew.-% bis 2,5 Gew.-% (z.B. etwa 1,75 Gew.-%, etwa 2 Gew.-%) Gelierungsvorstufe umfassen.

[0074] In einigen Ausführungsformen kann das Basispolymer/Gelierungsvorstufen-Gemisch in eine Hochdruckpump-Apparatur, wie eine Spritzenpumpe (z.B. Modell PHD4400, Harvard Apparatus, Holliston, MA) eingebracht und dann in einen Tropfenerzeuger **310** überführt werden. Alternativ oder zusätzlich dazu kann der Tropfenerzeuger **310** eine Druckregulationsvorrichtung enthalten, die einen Druck (z.B. von 0,5 bar bis 1,6 bar) auf das Basispolymer/Gelierungsvorstufen-Gemisch aufbringt (ein Druckkopf), um die Geschwindigkeit zu regulieren, mit welcher das Gemisch in den Tropfenerzeuger **310** überführt wird.

[0075] Der Druck kann z.B. auf der Basis der Größe der Düsenöffnung und/oder der gewünschten Viskosität des Basispolymer/Gelierungsvorstufen-Gemischs und/oder der gewünschten Größe der Teilchen ausgewählt werden. Im Allgemeinen wird für ein vorgegebenes Gemisch, wenn die Düsenöffnung vermindert wird, der Druck erhöht. Im Allgemeinen wird für ein vorgegebenes Gemisch, wenn die gewünschte Viskosität des Gemischs vermindert wird, die Temperatur erhöht. Beispielsweise kann in Ausführungsformen, in welchen die Düsenöffnung einen Durchmesser von etwa 100 Mikron und das Basispolymer/Gelierungsvorstufen-Gemisch eine Viskosität von 60 mPa·s bis 100 mPa·s aufweist, der Druck etwa 1,55 bar betragen. Als anderes Beispiel kann in Ausführungsformen, in welchen die Düsenöffnung einen Durchmesser von etwa 200 Mikron und das Basispolymer/Gelierungsvorstufen-Gemisch eine Viskosität von 50 mPa·s bis 100 mPa·s aufweist, der Druck etwa 0,55 bar betragen.

[0076] In Bezug auf [Fig. 3B](#) ist der Viskositätsregulator **305** ein Wärmeaustauscher, der Wasser mit einer vorbestimmten Temperatur um das Fließschlauchgebilde zwischen der Pumpe und dem Tropfenerzeuger **310** zirkuliert. Das Basispolymer/Gelierungsvorstufen-Gemisch fließt in den Viskositätsregulator **305**, wo das Gemisch derart erwärmt wird, dass seine Viskosität auf einen gewünschten Grad gesenkt wird. Alternativ oder zusätzlich dazu kann das Basispolymer/Gelierungsvorstufen-Gemisch enthaltende Gefäß in ein erwärmtes Fluidbad (z.B. ein erwärmtes Wasserbad) gegeben werden, um das Basispolymer/Gelierungsvorstufen-Gemisch zu erwärmen. In einigen Ausführungsformen (z.B. wenn das System keinen Viskositätsregulator **305** enthält) kann der Flussregulator **300** und/oder der Tropfenerzeuger **310** in eine temperaturgesteuerte Kammer (z.B. einen Ofen, eine Wärmebandumwicklung) gegeben werden, um das Basispolymer/Gelierungsvorstufen-Gemisch zu erwärmen.

[0077] Die Temperatur, auf welche das Basispolymer/Gelierungsvorstufen-Gemisch vor dem Überführen in den Tropfenerzeuger **310** erwärmt wird, kann z.B. auf der Basis der gewünschten Viskosität des Gemischs und/oder der Größe der Öffnung in der Düse ausgewählt werden. Im Allgemeinen gilt für ein vorgegebenes Gemisch, je niedriger die gewünschte Viskosität des Gemischs ist, desto höher ist die Temperatur, auf welche das Gemisch erwärmt wird. Im Allgemeinen gilt für ein vorgegebenes Gemisch, je kleiner der Durchmesser der Düse ist, desto höher ist die Temperatur, auf welche das Gemisch erwärmt wird. Beispielsweise kann in Ausführungsformen, in welchen die Düse einen Durchmesser von 150 Mikron bis 300 Mikron aufweist und die gewünschte Viskosität des Gemischs 90 mPa·s bis 200 mPa·s beträgt, das Gemisch auf eine Temperatur von 60°C bis 70°C (z.B. etwa 65°C) erwärmt werden. Als anderes Beispiel kann in Ausführungsformen, in welchen die Düse einen Durchmesser von 100 Mikron bis 200 Mikron aufweist und die gewünschte Viskosität des Gemischs 60 mPa·s bis 100 mPa·s beträgt, das Gemisch auf eine Temperatur von 70°C bis 80°C (z.B. etwa 75°C) erwärmt werden.

[0078] Der Tropfenerzeuger **310** erzeugt durch Zwängen eines Stroms des Basispolymer/Gelierungsvorstufen-Gemischs durch die Düsenöffnung im Wesentlichen kugelförmige Tropfen mit einem vorbestimmten Durchmesser. Die Düse wird einer periodischen Störung unterzogen, um den Düsenstrom des Gemischs in Tropfen des Gemischs aufzutrennen. Der Düsenstrom kann in Tropfen durch Schwingungswirkung, die z.B. durch ein elektrostatisches oder piezoelektrisches Element erzeugt wird, aufgetrennt werden. Die Tropfengröße kann z.B. durch Regulieren des Düsenöffnungsdurchmessers, der Fließgeschwindigkeit der Basispolymer/Gelierungsvorstufe, der Düsenschwingungsamplitude und der Düsenschwingungsfrequenz reguliert werden. Im Allgemeinen führt unter Konstanthalten der anderen Parameter das Erhöhen des Düsenöffnungs-

durchmessers zur Bildung von größeren Tropfen und führt das Erhöhen der Fließgeschwindigkeit zu größeren Tropfen. Im Allgemeinen führt unter Konstanthalten der anderen Parameter das Erhöhen der Düsenschwingungsamplitude zu größeren Tropfen und führt das Reduzieren der Düsenschwingungsfrequenz zu größeren Tropfen. Im Allgemeinen kann der Düsenöffnungsdurchmesser 500 Mikron oder weniger (z.B. 400 Mikron oder weniger, 300 Mikron oder weniger, 200 Mikron oder weniger, 100 Mikron oder weniger) und/oder 50 Mikron oder mehr betragen. Die Fließgeschwindigkeit durch den Tropfenerzeuger beträgt typischerweise etwa ein Milliliter pro Minute bis etwa 12 Milliliter pro Minute. Im Allgemeinen kann die verwendete Düsenschwingungsfrequenz 0,1 kHz oder mehr (z.B. 0,8 kHz oder mehr, 1,5 kHz oder mehr, 1,75 kHz oder mehr, 1,85 kHz oder mehr, 2,5 kHz oder mehr, 0,1 kHz bis 0,8 kHz) betragen. Im Allgemeinen ist die Düsenschwingungsamplitude größer als die Breite des Düsenstrahlstroms. Der Tropfenerzeuger kann eine variierbare Düsenschwingungsamplitudeneinstellung aufweisen, so dass ein Bediener die Amplitude der Düsenschwingung einstellen kann. In einigen Ausführungsformen wird die Düsenschwingungsamplitude zwischen etwa 80 Prozent und etwa 100 Prozent der Maximal-einstellung eingestellt.

[0079] In einigen Ausführungsformen kann der Tropfenerzeuger **310** die Tropfen nach der Bildung laden, so dass eine gegenseitige Abstoßung zwischen Tropfen eine Tropfenansammlung verhindert wird, während die Tropfen vom Tropfenerzeuger **310** in das Gelierungsgefäß **320** wandern. Das Laden kann z.B. durch eine elektrostatische Ladevorrichtung, wie einen geladenen Ring, der stromabwärts der Düse positioniert ist, erzielt werden.

[0080] Ein Beispiel für einen im Handel erhältlichen elektrostatischen Tropfenerzeuger ist das Modell NISCO Encapsulation unit VAR D (NISCO Engineering, Zürich, Schweiz). Ein anderes Beispiel für einen im Handel erhältlichen Tropfenerzeuger ist der Inotech Encapsulator unit IW-50R/NS (Inotech AG, Dottikon, Schweiz).

[0081] Tropfen des Basispolymer- und Gelierungsvorstufen-Gemischs werden im Gelierungsgefäß **320** aufgefangen. Der Abstand zwischen dem Gelierungsgefäß **320** und der Öffnung der Düse im Tropfenerzeuger **310** ist im Allgemeinen derart ausgewählt, dass der Düsenstrahlstrom des Basispolymer/Gelierungsvorstufen-Gemischs im Wesentlichen in gesonderte Tropfen aufgetrennt wird, bevor das Gelierungsgefäß **320** erreicht wird. In einigen Ausführungsformen beträgt der Abstand von der Düsenöffnung zu dem im Gelierungsgefäß **320** enthaltenen Gemisch 12,7 cm (fünf Zoll) bis 15,24 cm (sechs Zoll).

[0082] Das im Gelierungsgefäß **320** enthaltene Gemisch schließt einen Gelbildner ein, der mit der Gelierungsvorstufe zum Stabilisieren von Tropfen durch Bilden eines stabilen Gels wechselwirkt. Geeignete Gelbildner schließen z.B. ein zweiwertiges Kation, wie Alkalimetallsalz, Erdalkalimetallsalz oder Übergangsmetallsalz, ein, die mit dem Gelbildner ionisch vernetzen können. Ein anorganisches Salz, z.B. ein Calcium-, Barium-, Zink- oder Magnesiumsalz, kann als Gelbildner verwendet werden. In Ausführungsformen, insbesondere in denjenigen unter Verwendung einer Alginat-Gelierungsvorstufe, ist ein geeigneter Gelbildner Calciumchlorid.

[0083] Die Calciumkationen weisen eine Affinität für Carboxylgruppen in der Gelierungsvorstufe auf. Die Kationen komplexieren mit Carboxylgruppen in der Gelierungsvorstufe, was zur Einkapselung des Basispolymers in einer Matrix aus Gelierungsvorstufe führt.

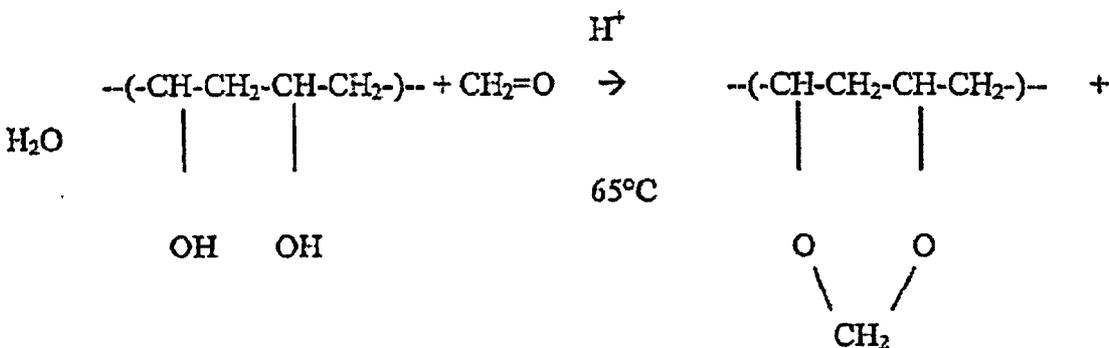
[0084] Ohne dass es erwünscht ist, an eine Theorie gebunden zu sein, wird angenommen, dass in einigen Ausführungsformen (z.B. wenn Teilchen mit einem Durchmesser von 500 Mikron oder weniger gebildet werden) es erwünscht sein kann, die Oberflächenspannung des im Gelierungsgefäß **320** enthaltenen Gemischs zu reduzieren. Dies kann z.B. durch Erwärmen des Gemischs im Gelierungsgefäß **320** (z.B. auf eine Temperatur von mehr als Raumtemperatur, wie eine Temperatur von 30°C oder mehr), durch Durchblasen eines Gases (z.B. Luft, Stickstoff, Argon, Krypton, Helium, Neon) durch das im Gelierungsgefäß **320** enthaltene Gemisch, durch Rühren (z.B. durch einen Magnetrührer) des im Gelierungsgefäß **320** enthaltenen Gemischs, durch Einschließen eines oberflächenaktiven Mittels in dem Gelbildner enthaltenden Gemisch, und/oder durch Bilden eines den Gelbildner enthaltenden Nebels über dem im Gelierungsgefäß **320** enthaltenen Gemisch (z.B. zum Reduzieren der Bildung von Ausläufern und/oder zum Verbessern der Kugelförmigkeit der Teilchen) erzielt werden.

[0085] **Fig. 4** zeigt eine Fotoabbildung der gelierten Teilchen. Wie ersichtlich, bildet sich eine Porenstruktur im Teilchen in der Gelierungsstufe. Die Konzentration des Gelbildners kann die Porenbildung im Teilchen beeinflussen, wodurch der Porositätsgradient im Teilchen gesteuert wird. Die Zugabe von nicht-gelierenden Ionen (z.B. Natriumionen) zu der Gelierungslösung kann den Porositätsgradienten reduzieren, was zu einer gleichförmigeren sofortigen Porosität innerhalb des gesamten Teilchens führt. In Ausführungsformen beträgt der Gelbildner z.B. 0,01 Gew.-% bis 10 Gew.-% (z.B. ein Gew.-% bis 5 Gew.-%, etwa zwei Gew.-%) in entioni-

sierterem Wasser. In Ausführungsformen können Gelbildner und eine Porenstruktur einschließende Teilchen in embolischen Zusammensetzungen verwendet werden.

[0086] Nach der Tropfenstabilisierung kann die Gelierungslösung von den festen Tropfen abdekantiert werden, oder die festen Tropfen können aus der Gelierungslösung durch Sieben entfernt werden. Die festen Tropfen werden dann in das Reaktorgefäß **330** überführt, wo das Basispolymer in den festen Tropfen umgesetzt (z.B. vernetzt) wird, um Vorstufenteilchen herzustellen.

[0087] Das Reaktorgefäß **330** enthält ein Mittel, das mit dem Basispolymer zum Bewirken einer Vernetzung zwischen Polymerketten und/oder innerhalb einer Polymerkette chemisch reagiert. Das Mittel verteilt sich von der Oberfläche des Teilchens in einem Gradienten, der vermutlich nahe der Oberfläche des festen Tropfens mehr Vernetzung als im Körper und in der Mitte des Tropfens bereitstellt, in die festen Tropfen. Die Reaktion ist an der Oberfläche eines festen Tropfens am größten, wodurch ein steifes, abriebfestes Äußeres erhalten wird. Für Polyvinylalkohol z.B., schließt Gefäß **330** ein oder mehr Aldehyde, wie Formaldehyd, Glyoxal, Benzaldehyd, Aterephthalaldehyd, Succinaldehyd und Glutaraldehyd, zur Acetalisierung von Polyvinylalkohol ein. Gefäß **330** schließt auch eine Säure, z.B. starke Säuren, wie Schwefelsäure, Salzsäure, Salpetersäure, und schwache Säuren, wie Essigsäure, Ameisensäure und Phosphorsäure, ein. In Ausführungsformen ist die Reaktion primär eine 1,3-Acetalisierung:



[0088] Diese Intra-Ketten-Acetalisierungsreaktion kann mit relativ geringer Wahrscheinlichkeit der Inter-Ketten-Vernetzung, wie beschrieben in John G. Pritchard, „Poly (Vinyl Alcohol) Basic Properties and Uses“ (Polymer Monograph, Bd. 4) siehe S. 93-97), Gordon and Breach, Science Publishers Ltd., London, 1970, die hier unter Bezugnahme eingebracht ist, durchgeführt werden. Da die Reaktion in einer statistischen Weise verläuft, könnten einige OH-Gruppen entlang einer Polymerkette mit benachbarten Gruppen nicht reagieren und nicht umgewandelt verbleiben.

[0089] Durch Einstellen der verwendeten Mengen an Aldehyd und Säure können die Reaktionszeit und die Reaktionstemperatur den Acetalisierungsgrad steuern. In Ausführungsformen beträgt die Reaktionszeit fünf Minuten bis eine Stunde (z.B. 10 Minuten bis 40 Minuten, etwa 20 Minuten). Die Reaktionstemperatur kann z.B. 25°C bis 150°C (z.B. 75°C bis 130°C, etwa 65°C) betragen. Das Reaktorgefäß **330** kann in ein Wasserbad, ausgestattet mit einem Orbitalbewegungsmischer, gegeben werden. Die vernetzten Vorstufenteilchen werden mehrmals mit entionisiertem Wasser gewaschen, um die Teilchen zu neutralisieren und jegliche restliche Säurelösung zu entfernen.

[0090] Die Vorstufenteilchen werden in die Auflösungskammer **340** überführt, wo die Gelierungsvorstufe (z.B. durch eine Ionenaustauschreaktion) entfernt wird. In Ausführungsformen wird Natriumalginat durch Ionenaustausch mit einer Lösung von Natriumhexametaphosphat (EM Science) entfernt. Die Lösung kann z.B. Ethylen-diamintetraessigsäure (EDTA), Zitronensäure, andere Säuren und Phosphate einschließen. Die Konzentration des Natriumhexametaphosphats kann z.B. ein Gew.-% bis 20 Gew.-% (z.B. ein Gew.-% bis zehn Gew.-%, etwa fünf Gew.-%) in entionisiertem Wasser betragen. Restliche Gelierungsvorstufe (z.B. Natriumalginat) kann durch einen Test (z.B. für den Nachweis von Uronsäuren, z.B. in Alginaten, enthaltend Mannuron- und Guronsäurereste) gemessen werden. Ein geeigneter Test schließt das Spülen der Teilchen mit Natriumtetraborat in Schwefelsäurelösung zum Extrahieren von Alginat, Kombinieren des Extrakts mit Metahydroxydiphenyl-kolorimetrischem Reagens und Bestimmen der Konzentration durch UV/VIS-Spektroskopie ein. Das Testen kann durch Alginatlieferanten, wie FMC Biopolymer, Oslo, Norwegen, durchgeführt werden. Restalginat kann im Bereich von, z.B. etwa 20 Gew.-% bis etwa 35 Gew.-% vor dem Spülen und im Bereich von 0,01 Gew.-% bis 0,5 Gew.-% (z.B. 0,1 Gew.-% bis 0,3 Gew.-%, etwa 0,18 Gew.-%) in den Teilchen nach dem Spülen für eine Dauer von 30 Minuten in Wasser bei etwa 23°C vorhanden sein.

[0091] Die Teilchen werden durch den Filter **350** zum Entfernen von restlichen Fremdkörpern filtriert. Teilchen mit 100 Mikron bis 300 Mikron können durch ein Sieb mit etwa 710 Mikron und dann durch ein Sieb mit etwa 300 Mikron filtriert werden. Die Teilchen können dann auf einem Sieb mit etwa 20 Mikron aufgefangen werden. Teilchen mit 300 bis 500 Mikron können durch ein Sieb von etwa 710 Mikron und dann durch ein Sieb mit etwa 500 Mikron filtriert werden. Die Teilchen können dann auf einem Sieb mit etwa 100 Mikron aufgefangen werden. Teilchen mit 500 bis 700 Mikron können durch ein Sieb mit etwa 1000 Mikron, dann durch ein Sieb mit etwa 710 Mikron, und dann durch ein Sieb mit etwa 300 Mikron filtriert werden. Die Teilchen können dann in einer Auffangpfanne aufgefangen werden. Teilchen mit 700 bis 900 Mikron können durch ein Sieb mit 1000 Mikron und dann durch ein Sieb mit 500 Mikron filtriert werden. Die Teilchen können dann in einer Auffangpfanne aufgefangen werden. Teilchen mit 900 bis 1200 Mikron können durch ein Sieb mit 1180 Mikron und dann durch ein Sieb mit 710 Mikron filtriert werden. Die Teilchen können dann in einer Auffangpfanne aufgefangen werden.

[0092] Die Teilchen werden dann verpackt. Typischerweise werden ein Milliliter bis fünf Milliliter Teilchen in fünf Milliliter bis zehn Milliliter Kochsalzlösung verpackt. Die filtrierten Teilchen werden dann typischerweise durch eine Niedertemperaturtechnik, wie Elektronenstrahlbestrahlung, sterilisiert. In Ausführungsformen kann Elektronenstrahlbestrahlung zum pharmazeutischen Sterilisieren der Teilchen (z.B. zum Reduzieren der Biolast) verwendet werden. Bei der Elektronenstrahlsterilisierung wird ein Elektronenstrahl unter Verwendung von magnetischen und elektrischen Feldern beschleunigt und zu einem Energiestrahl fokussiert. Der erhaltene Energiestrahl kann durch einen Elektromagneten abgetastet werden, um einen „Vorhang“ aus beschleunigten Elektronen zu erzeugen. Der beschleunigte Elektronenstrahl durchdringt die Ansammlung der Teilchen, indem Bakterien und Pilze zerstört werden, um zu sterilisieren und die Biolast in den Teilchen zu reduzieren. Eine Elektronenstrahlsterilisierung kann durch Sterilisationsanbieter, wie Titan Scan, Lima, Ohio, durchgeführt werden.

[0093] Die embolischen Zusammensetzungen können bei der Behandlung z.B. von Fibromen, Tumoren, inneren Blutungen, AVMs, hypervaskulären Tumoren, Füllstoffen für Aneurysmablasen, Endoleak-Versiegelungsmitteln, arteriellen Versiegelungsmitteln, Punkturverschlussmitteln und zum Verschluss von anderen Lumen, wie Eileitern, verwendet werden. Fibrome können Gebärmutterfibrome einschließen, die in der Gebärmutterwand (intramuraler Typ), an der Außenseite der Gebärmutter (subserosaler Typ), im Gebärmutterhohlraum (submucosaler Typ), zwischen den Schichten des die Gebärmutter tragenden breiten Mutterbands (zwischenligamentöser Typ) wachsen, an einem anderen Organ (parasitärer Typ) oder an einem pilzartigen Stil (pedunkulierter Typ) angehaftet sind. Innere Blutungen schließen Magen-Darm-, Harnblasen-, Nieren- und Krampfaderblutungen ein. AVMs sind z.B. abnorme Ansammlungen von Blutgefäßen, z.B. im Gehirn, die Blut von einer Hochdruckarterie zu einer Niederdruckvene verschieben, was zur Hypoxie und Fehlernährung dieser Bereiche, von denen das Blut abgeleitet wird, führt.

[0094] Die Größenordnung einer Dosis einer embolischen Zusammensetzung kann auf der Basis der Beschaffenheit, Lokalisierung und Schwere des zu behandelnden Zustands sowie des Verabreichungswegs variieren. Ein den Zustand, die Erkrankung oder Störung behandelnder Arzt kann eine wirksame Menge an embolischer Zusammensetzung bestimmen. Eine wirksame Menge an embolischer Zusammensetzung bedeutet die Menge, die zum Erhalt der Linderung von Symptomen oder einer Verlängerung des Überlebens des Patienten ausreichend ist. Die embolischen Zusammensetzungen können einem Patienten als pharmazeutisch verträgliche Zusammensetzungen in jeder beliebigen therapeutisch verträglichen Dosierung verabreicht werden, einschließlich diejenigen, die einem Patienten intravenös, subkutan, perkutan, intratracheal, intramuskulär, intramucosal, intrakutan, intraartikulär, oral oder parenteral verabreicht werden.

[0095] In einigen Ausführungsformen kann eine die Teilchen enthaltende Zusammensetzung zum prophylaktischen Behandeln eines Zustands verwendet werden.

[0096] Die Teilchen enthaltende Zusammensetzungen können in kalibrierten Konzentrationen der Teilchen zur Leichtigkeit der Abgabe durch den Arzt hergestellt werden. Suspensionen der Teilchen in Kochsalzlösung können derart hergestellt werden, dass sie über einen Zeitraum stabil bleiben (z.B. nicht ausfallen). Eine Suspension der Teilchen kann z.B. für eine Dauer von einer Minute bis 20 Minuten (z.B. einer Minute bis zehn Minuten, zwei Minuten bis sieben Minuten, drei Minuten bis sechs Minuten) stabil sein. Die Konzentration der Teilchen kann durch Einstellen des Gewichtsverhältnisses der Teilchen zu der physiologischen Lösung bestimmt werden. Ist das Gewichtsverhältnis der Teilchen zu klein, könnte dann zu viel Flüssigkeit in ein Blutgefäß injiziert werden, wodurch es möglicherweise zugelassen wird, dass die Teilchen in seitliche Gefäße streuen. In einigen Ausführungsformen kann die physiologische Lösung 0,01 Gew.-% bis 15 Gew.-% der Teilchen enthalten. Eine Zusammensetzung kann ein Gemisch aus Teilchen, wie Teilchen mit vorstehend erörterten Poren-

profilen, Teilchen mit anderen Porenprofilen und/oder nicht-porösen Teilchen, einschließen.

[0097] Obwohl bestimmte Ausführungsformen beschrieben wurden, ist die Erfindung nicht darauf beschränkt.

[0098] Beispielsweise können Teilchen für embolische Anwendungen ohne Entfernung des Gelbildners (z.B. Alginats) verwendet werden. Derartige Teilchen können z.B. wie vorstehend beschrieben, jedoch ohne Entfernen des Alginats von dem Teilchen nach der Vernetzung hergestellt werden.

[0099] Als anderes Beispiel können, obwohl im Wesentlichen kugelförmige Teilchen bevorzugt sind, nicht-kugelförmige Teilchen hergestellt und durch Regulieren z.B. der Tropfenbildungsbedingungen gebildet werden. In einigen Ausführungsformen können nicht-kugelförmige Teilchen durch Nachverarbeitung der Teilchen (z.B. durch Schneiden oder Aufteilen in andere Formen) gebildet werden.

[0100] Darüber hinaus können in einigen Ausführungsformen die Teilchen ein oder mehrere therapeutische Mittel (z.B. Arzneimittel) einschließen. Das (Die) therapeutische(n) Mittel kann (können) in und/oder auf den Teilchen vorliegen. Therapeutische Mittel schließen Mittel ein, die negativ geladen, positiv geladen, amphoter oder neutral sind. Bei therapeutischen Mitteln kann es sich z.B. um Materialien, die zum Behandeln von physiologischen Zuständen biologisch wirksam sind; pharmazeutisch wirksame Verbindungen; Gentherapien; Nucleinsäuren mit und ohne Trägervektoren; Oligonukleotide; Gen/Vektor-Systeme; DNA-Chimeras; Verdichtungsmittel (z.B. DNA-Verdichtungsmittel); Viren; Polymere; Hyaluronsäure; Proteine (z.B. Enzyme wie Ribozyme); Zellen (menschlichen Ursprungs, von einer tierischen Quelle oder genetisch manipuliert); Stammzellen; immunologische Spezies; nicht-steroidale Anti-Entzündungsmedikamente; orale Kontrazeptiva; Progestine; Gonadotrophin-freisetzende Hormonagonisten; Chemotherapeutika; und radioaktive Spezies (z.B. Radioisotope, radioaktive Moleküle) handeln. Nicht beschränkende Beispiele für therapeutische Mittel schließen antithrombotische Mittel; Antioxidationsmittel; angiogene und antiangiogene Mittel und Faktoren; Antiwucherungsmittel (z.B. Mittel, die eine Glattmuskelzellwucherung blockieren können) Anti-Entzündungsmittel; Calciumeintrittsblocker; antineoplastische/Antiwucherungs-/antimitotische Mittel (z.B. Paclitaxel, Doxorubicin, Cisplatin); antimikrobielle Mittel; anästhetische Mittel; Antikoagulanzen; Gefäßzellwachstumsförderer; Gefäßzellwachstumshemmer; Cholesterin-senkende Mittel; gefäß erweiternde Mittel; Mittel, die die endogenen vasoaktiven Mechanismen stören; und Überlebensgene, die vor Zelltod schützen, ein. Therapeutische Mittel sind in US 2004096662 mit dem Titel „Agent Delivery Particle“ beschrieben.

[0101] Zudem können in einigen Ausführungsformen (z.B. wo das Basispolymer ein Polyvinylalkohol und die Gelierungsvorstufe Alginat ist) nach Kontaktieren der Teilchen mit dem Gelbildner, jedoch vor dem Vernetzen, die Teilchen physikalisch in eine spezifische Gestalt und/oder Größe verformt werden. Zum Beispiel können die Teilchen geformt, komprimiert, gestanz und/oder mit anderen Teilchen agglomeriert werden. Nach dem Gestalten kann das Basispolymer (z.B. Polyvinylalkohol) vernetzt werden, wahlweise gefolgt von einer weitgehenden Entfernung der Gelierungsvorstufe (z.B. des Alginats). Das Gestalten von Teilchen ist z.B. in US 2003203985 mit dem Titel „Forming a Chemically Cross-Linked Particle of a Desired Shape and Diameter“ beschrieben.

[0102] Weiterhin können in einigen Ausführungsformen die Teilchen zur Gewebeschwellung verwendet werden. Beispielsweise können die Teilchen in Gewebe neben einem Körperdurchgang platziert (z.B. injiziert) werden. Die Teilchen können den Durchgang verengen, wodurch eine Schwellung bereitgestellt wird und das Gewebe den Durchgang leichter verengen lässt. Die Teilchen können im Gewebe gemäß einer Anzahl von verschiedenen Verfahren, z.B. perkutan, laparoskopisch und/oder durch einen Katheter, platziert werden. In bestimmten Ausführungsformen kann ein Hohlraum im Gewebe gebildet werden, und die Teilchen können in dem Hohlraum platziert werden. Die Teilchengewebeschwellung kann zum Behandeln z.B. von innerer Schließmuskeldefizienz (ISD), vesikoureteralem Reflux, Magen-Speiseröhren-Refluxkrankheit (GERD) und/oder Stimmbandparalyse (z.B. zum Wiederherstellen der Stimmritzfähigkeit in Fällen von paralytischer Dysphonie) verwendet werden. In einigen Ausführungsformen kann die Teilchengewebeschwellung zum Behandeln von Harninkontinenz und/oder Fäkalieninkontinenz verwendet werden. Die Teilchen können als Pfropfmateriale oder als Füllstoff zum Füllen und/oder Ausglätten von Weichgewebedefekten, wie für wieder herstellende oder kosmetische Anwendungen (z.B. Operation) verwendet werden. Beispiele für Weichgewebedefekt-Anwendungen schließen Hasenscharten, Narben (z.B. rückläufige Narben von Windpocken oder Aknenarben), Einbuchtungen, die aus der Fettabsaugung resultieren, Falten (z.B. Glabella-Runzeln) und Weichgewebevermehrung von dünnen Lippen ein. Die Gewebeschwellung ist z.B. in US 2003233150 mit dem Titel „Tissue Treatment“ beschrieben.

[0103] Die folgenden Beispiele sollen veranschaulichend und nicht beschränkend sein.

Beispiel 1

[0104] Teilchen wurden wie folgt hergestellt.

[0105] Eine wässrige Lösung, enthaltend acht Gew.-% Polyvinylalkohol (99+% hydrolysiert, mittleres M_w 89.000–120.000 (Aldrich)) und zwei Gew.-% Natriumalginat (PRONOVA UPLVG, (FMC Biopolymer, Princeton, NJ)) in entionisiertem Wasser, wurde hergestellt. Die Lösung wurde auf etwa 121 °C erwärmt. Die Lösung wies eine Viskosität von etwa 310 Centipoise bei Raumtemperatur und eine Viskosität von etwa 160 Centipoise bei 65°C auf. Unter Verwendung einer Spritzenpumpe des Modells PHD4400 (Harvard Apparatus, Holliston, MA) wurde das Gemisch einem Tropfenerzeuger des Modells NISCO Encapsulation unit VAR D (NISCO Engineering, Zürich, Schweiz) zugeführt. Tropfen, die durch den Tropfenerzeuger erzeugt wurden, wurden in ein Gellierungsgefäß, enthaltend zwei Gew.-% Calciumchlorid in entionisiertem Wasser, geleitet und mit einem Rührstab gerührt. Die Calciumchloridlösung wurde innerhalb etwa drei Minuten abdekantiert, um ein beträchtliches Auslaufen des Polyvinylalkohols aus den Tropfen in die Lösung zu vermeiden. Die Tropfen wurden einem Reaktionsgefäß, enthaltend eine Lösung aus vier Gew.-% Formaldehyd (37 Gew.-%ig in Methanol) und 20 Gew.-% Schwefelsäure (95–98 Prozent konzentriert), zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde bei 65°C für eine Dauer von 20 Minuten gerührt. Vorstufenteilchen wurden mit entionisiertem Wasser (3 × 300 Milliliter) gespült, um restliche Säurelösung zu entfernen. Das Natriumalginat wurde durch Eintauchen der Vorstufenteilchen in eine Lösung von fünf Gew.-% Natriumhexametaphosphat in entionisiertem Wasser für eine Dauer von 0,5 Stunden weitgehend entfernt. Die Lösung wurde in entionisiertem Wasser gespült, um restliches Phosphat und Alginat zu entfernen. Die Teilchen wurden durch Sieben, wie vorstehend erörtert, filtriert, in Kochsalzlösung (USP 0,9 Prozent NaCl) gegeben und durch Bestrahlungssterilisation sterilisiert.

[0106] Die Teilchen wurden mit den in Tabelle I beschriebenen Düsendurchmessern, Düsenfrequenzen und Fließgeschwindigkeiten (Amplitude von etwa 80 Prozent Maximum) hergestellt.

TABELLE I

Teilchen- größe (Mikron)	Düsen- durch- messer	Frequenz (kHz)	Fließ- geschwin- digkeit	Dichte (g/ml)	Kugel- förmig- keit	Suspen- dierbar- keit (Minuten)
--------------------------------	----------------------------	-------------------	--------------------------------	------------------	---------------------------	--

	(Mikron)		(ml/Min.)			
500-700	150	0,45	4	-	0,92	3
700-900	200	0,21	5	1,265	0,94	5
900-1200	300	0,22	10	-	0,95	6

[0107] Die Suspendierbarkeit wurde bei Raumtemperatur durch Mischen einer Lösung von zwei Milliliter Teilchen in fünf Milliliter Kochsalzlösung mit Kontrastlösung (Omnipaque 300, Nycomed, Buckinghamshire, UK) und Beobachten der Zeit, die etwa 50 Prozent der Teilchen benötigten, um in Suspension einzutreten (d.h., dass sie nicht auf den Boden sanken oder auf dem oberen Teil des Behälters mit einem Volumen von etwa zehn Milliliter und einem Durchmesser von etwa 25 Milliliter schwammen), gemessen. Die Suspendierbarkeit stellt ein praktisches Maß dafür bereit, wie lange die Teilchen bei Verwendung suspendiert bleiben.

[0108] Messungen wurden auch von der Zeitmenge durchgeführt, die die Teilchen in der Kontrastlösung suspendiert blieben. Die Teilchen blieben für etwa zwei bis etwa drei Minuten in Suspension.

[0109] Omnipaque 300 ist eine wässrige Lösung von Iohexol, N,N,-Bis(2,3-Dihydroxypropyl)-t-[N-(2,3-dihydroxypropyl)acetamid]-2,4,6-trilodoisophthalamid. Omnipaque 300 enthält 647 Milligramm Iohexol, äquivalent mit 300 Milligramm organischem Iod pro Milliliter. Die Dichte von Omnipaque 300 beträgt 1,349 bei 37°C, und Omnipaque 300 weist eine absolute Viskosität von 11,8 mPa·s bei 20°C auf.

[0110] Die Teilchengrößengleichförmigkeit und -kugelförmigkeit wurden unter Verwendung eines Beckman Coulter RapidVUE Image Analyzer Version 2,06 (Beckman Coulter, Miami, FL) gemessen. Kurz gesagt, nimmt der RapidVUE ein Bild/in kontinuierlicher Farbton-(Grauskala)-Form auf und wandelt es in digitale Form durch den Prozess des Probenentnehmens und der Quantifizierung um. Die Systemsoftware identifiziert und misst Teilchen in einem Bild in der Form einer Faser, eines Stabes oder einer Kugel. Die Berechnung der Kugelförmigkeit und andere statistische Definitionen befinden sich im beigefügten Anhang A der eine Seite aus dem RapidVUE-Betriebshandbuch ist.

[0111] In Bezug auf [Fig. 5](#) ist die Teilchengrößengleichförmigkeit für Teilchen mit einem Durchmesser von 700 Mikron bis 900 Mikron veranschaulicht. Die x-Achse ist der Teilchendurchmesser, und die y-Achse ist der Volumen-normalisierte Prozentanteil von Teilchen mit jeder Teilchengröße. Das Gesamtvolumen der erfassten Teilchen wurde berechnet, und das Volumen der Teilchen mit jedem Durchmesser wurde durch das Gesamtvolumen dividiert. Die embolischen Teilchen wiesen eine Teilchengrößenverteilung mit einer Varianz von weniger als ± 15 Prozent auf.

Beispiel 2

[0112] Teilchen wurden wie folgt hergestellt.

[0113] Eine wässrige Lösung, enthaltend 7,06 Gew.-% Polyvinylalkohol (99+% hydrolysiert, mittleres M_w 89.000–120.000 (Aldrich)) und 1,76 Gew.-% Natriumalginat (PRONOVA UPLVG, (FMC Biopolymer, Princeton, NJ)) wurde hergestellt. Die Lösung wurde auf etwa 121 °C erwärmt. Die Lösung wies eine Viskosität von etwa 140 mPa·s bei Raumtemperatur und eine Viskosität von etwa 70 mPa·s bei 65°C auf. Unter Verwendung eines Druckgefäßes wurde das Gemisch einem Tropfenerzeuger (Inotech Encapsulator unit IE-50R/NS, Inotech Biosystems International, Inc.) zugeführt. Tropfen, die durch den Tropfenerzeuger erzeugt wurden, wurden in ein Gelierungsgefäß, enthaltend zwei Gew.-% Calciumchlorid in entionisiertem Wasser, geleitet und mit einem Rührstab gerührt. Die Tropfen wurden innerhalb etwa drei Minuten aufgefangen, um ein beträchtliches Auslaufen des Polyvinylalkohols aus den Tropfen in die Lösung zu vermeiden. Die Tropfen wurden einem Reaktionsgefäß, enthaltend eine Lösung aus vier Gew.-% Formaldehyd (37 Gew.-%ig in Methanol) und 20 Gew.-% Schwefelsäure (95–98 Prozent konzentriert), zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde bei 65°C für eine Dauer von 20 Minuten gerührt. Die Vorstufenteilchen wurden mit entionisiertem Wasser (3 × 300 Milliliter) gespült, um restliche Säurelösung zu entfernen. Das Natriumalginat wurde durch Eintauchen der Vorstufenteilchen in eine Lösung von fünf Gew.-% Natriumhexametaphosphat in entionisiertem Wasser für eine Dauer von einer halben Stunde weitgehend entfernt. Die Lösung wurde in entionisiertem Wasser gespült, um restliches Phosphat und Alginat zu entfernen. Die Teilchen wurden durch Sieben filtriert, in Kochsalzlösung (USP 0,9 Prozent NaCl) gegeben und durch Bestrahlungssterilisation sterilisiert.

[0114] Die Teilchen wurden mit den in Tabelle II beschriebenen Düsendurchmessern, Düsenfrequenzen und Drücken (Amplitude von etwa 80 Prozent Maximum) hergestellt.

TABELLE II

Teilchen- größe (Mikron)	Düsendurch- messer (Mikron)	Frequenz (kHz)	Druck (bar)	Fließge- schwindigkeit (ml/Min.)	Suspen- dierbarkeit (Minuten)
100-300	100	2,5	1,55	2,5	0,25
300-500	200	1,85	0,55	6,8	1

[0115] Die Suspendierbarkeit wurde wie in Beispiel 1 beschrieben gemessen.

[0116] Messungen wurden auch von der Zeitmenge durchgeführt, die die Teilchen in der Kontrastlösung suspendiert blieben. Die Teilchen blieben für etwa 20 Minuten in der Kontrastlösung suspendiert.

[0117] [Fig. 6](#) zeigt die Teilchengrößengleichförmigkeit für Teilchen mit einem Durchmesser von 300 Mikron bis 500 Mikron (siehe Erörterung in Beispiel 1). Die embolischen Teilchen wiesen eine Teilchengrößenvertei-

lung mit einer Varianz von weniger als ± 15 Prozent auf.

Beispiel 3

[0118] In Bezug auf [Fig. 7](#) wurde ein Katheterkompressionstest zum Untersuchen der Injizierbarkeit, und indirekt der Komprimierbarkeit, der Teilchen verwendet. Die Testapparatur schloss eine Behälterspritze **610** und eine Injektionsspritze **620**, gekoppelt an ein T-Ventil **630**, ein. Die Behälterspritze **610** war eine Spritze mit 20 Milliliter, während die Injektionsspritze **620** eine Spritze mit drei Milliliter war. Das T-Ventil **630** wurde in Reihe an ein zweites T-Ventil **640** gekoppelt. Das T-Ventil **640** wurde an einen Katheter **650** und einen Druckumwandler **660** gekoppelt. Die Injektionsspritze **620** wurde an eine Spritzenpumpe **621** (Harvard Apparatus) gekoppelt.

[0119] Zum Testen der Abgabefähigkeit der Teilchen wurden die Spritzen **610** und **620** mit embolischer Zusammensetzung in Kochsalzlösung und Kontrastmittel (50/50 Omnipaque **300**) geladen. Die embolische Zusammensetzung in den Spritzen **610** und **620** wurde durch Drehen des T-Ventils zum Gestatten von Fluid zwischen den Spritzen zum Mischen und Suspendieren der Teilchen zwischengemischt. Nach dem Mischen floss die embolische Zusammensetzung in Spritze **620** mit einer Geschwindigkeit von etwa zehn Milliliter pro Minute. Der Rückdruck, der im Katheter **650** erzeugt wurde, wurde durch den Druckumwandler **660** in Millivolt gemessen, um das Verstopfen des Katheters **650** zu messen. Etwa ein Milliliter der Teilchen wurde dann in zehn Milliliter Lösung gemischt.

[0120] Die Ergebnisse von mehreren verschiedenen Kathetern (erhältlich von Boston Scientific, Natick, MA) und die Teilchengrößen sind in Tabelle III dargestellt. Der Basisliniendruck war der Druck, der beobachtet wurde, als nur Trägerfluid injiziert wurde. Der Abgabedruck war der Druck, der beobachtet wurde, während Teilchen im Trägerfluid abgegeben wurden. Der Mittelwert war der Mittelwert des Spitzendrucks, der in drei Durchgängen beobachtet wurde.

TABELLE III

Größe (Mikron)	Abgabekatheter	Innendurchmesser (Mikron)	Gemittelter Basisliniendruck (psia)	Gemittelter Abgabedruck (psia)	Gesamtanzahl von Verstopfungen
100-300	Spinnaker Elite®	279	71,3	65,4	0
300-500	Spinnaker Elite®	330	54,6	52,6	0
500-700	RENEGADE®	533	32,610	33,245	0
700-900	FASTRACKER®	609	11,869	13,735	0
900- 1200	GLIDECATH®	965	0,788	0,864	0

[0121] Wie ersichtlich, wurden Teilchen in jedem der Größenbereiche erfolgreich ohne Verstopfen des Katheters mit einem kleineren Lumendurchmesser als der größte Teilchendurchmesser abgegeben. Die Teilchen zeigten eine Kugelförmigkeit nach der Kompression von 0,9 oder mehr.

Beispiel 4

[0122] Die Löslichkeit wurde durch Mischen von Teilchen in einer Lösung von Lösungsmittel bei Raumtemperatur für eine Dauer von etwa 0,5 Stunden und Beobachten des Gemisches auf sichtbare Zeichen der Auflösung getestet. Die Teilchen waren in DMSO (Dimethylsulfoxid), HFIP (Hexafluorisopropanol) und THF (Tetrahydrofuran) unlöslich.

Beispiel 5

[0123] Teilchen wiesen die folgenden Glasübergangstemperaturen, wie gemessen durch Differenzialscanning-Kalorimetriedaten (DSC) auf:

Größe (Mikron)	Glasübergangstemperatur (°C)
100-300	107-108
300-500	110-111
500-700	109,30-110,14
900-1200	108,30-111,87

Beispiel 6

[0124] Die [Fig. 8](#) und [Fig. 9](#) zeigen das ATR-Infrarot-Spektrum von getrockneten Teilchen, hergestellt gemäß Beispiel 1 bzw. 2.

[0125] Andere Ausführungsformen befinden sich in den Ansprüchen.

5. DEFINITIONEN VON VARIABLEN

5.1 Statistische Maße

Durchschnitte:

Arithmetischer Mittelwert: $\sum_k D_k / N$ Durchschnittlicher Durchmesser aller Teilchen in der Probe.

Oberflächenmittelwert: $\left[\sum_k D_k^2 / N \right]^{1/2}$ Der Durchmesser eines Teilchens, dessen Oberflächenbereich, falls multipliziert mit der Gesamtanzahl an Teilchen, gleich dem gesamten Oberflächenbereich der Probe ist.

Volumenmittelwert: $\left[\sum_k D_k^3 / N \right]^{1/3}$ Der Durchmesser eines Teilchens, dessen Volumen, falls multipliziert mit der Gesamtanzahl an Teilchen, gleich dem Gesamtvolumen der Probe ist.

Sautermittelwert $\sum_k D_k^3 / \sum_k D_k^2$ Der Durchmesser eines Teilchens, dessen Volumenverhältnis zum Oberflächenbereich gleich dem der vollständigen Probe ist.

Probengrößenüberprüfung: $\sum_k D_{\max}^3 / \sum_k D_k^3$ Fraktion des Gesamtvolumens, dargestellt durch das größte Teilchen.

Prozentanteile:

DVXX: der XX. Prozentanteil pro Volumen. Er ist als der Durchmesser berechnet, so dass das Auffangen der Teilchen mit dieser Größe oder weniger XX% des Gesamtvolumens darstellt. Die üblichsten verwendeten sind DV10, DV50 und DV90.

DV50 wird auch der Volumenmittelwert genannt. Es ist der Durchmesser, der die Probe in zwei gleiche Hälften unterteilt, in Masse oder Volumen.

Verbreitungsmaße:

Gleichung:
$$\frac{\sum_k [D_{v05} - (D_{klb} + D_{kub})] / 2 N_k}{\sum_k N_k D_{v05}}$$

klb = untere Bindung von bin k
kub = obere Bindung von bin k

Relative Spanne:
$$\frac{D_{v0.9} - D_{v0.1}}{D_{v05}^2}$$

Kugelförmigkeit: ein Wert von 0 bis 1, wobei 1 einen perfekten Kreis darstellt. Berechnet als D_a / D_p , wobei $D_a = \text{Quadratwurzel}(4 A/\pi)$, $D_p = P/\pi$; $A = \text{Pixelfläche}$, $P =$

Pixelperimeter .

Patentansprüche

1. Polymeres Teilchen, geeignet, Teil einer Zusammensetzung für Embolisation zu sein, mit einem Durchmesser von 500 Mikron oder weniger, wobei das Teilchen eine erste Porendichte in einem inneren Bereich und eine zweite Porendichte an einem Oberflächenbereich aufweist, wobei sich die erste Dichte von der zweiten Dichte unterscheidet.

2. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei die erste Dichte größer als die zweite Dichte ist.

3. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei das Teilchen eine erste mittlere Porengröße im inneren Bereich und eine zweite mittlere Porengröße am Oberflächenbereich aufweist, wobei sich die erste mittlere Porengröße von der zweiten mittleren Porengröße unterscheidet.

4. Polymeres Teilchen nach Anspruch 3, wobei die erste mittlere Porengröße größer als die zweite mittlere Porengröße ist.

5. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei das Teilchen einen Durchmesser von 10 Mikron oder mehr aufweist.

6. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei das Teilchen einen Durchmesser von 100 Mikron oder mehr aufweist.

7. Polymeres Teilchen nach Anspruch 6, wobei das Teilchen einen Durchmesser von 300 Mikron oder weniger aufweist.

8. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei das Teilchen einen Durchmesser von 300 Mikron oder mehr aufweist.

9. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei das Teilchen mindestens ein Polymer umfasst, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Polyvinylalkoholen, Polyacrylsäuren, Polymethacrylsäuren, Polyvinylsulfonaten, Carboxymethylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, substituierten Cellulosen, Polyacrylamiden, Polyethy-

lenglycolen, Polyamiden, Polyharnstoffen, Polyurethanen, Polyestern, Polyethern, Polystyrolen, Polysacchariden, Polymilchsäuren, Polyethylenen, Polymethylmethacrylaten, Polycaprolactonen, Polyglycolsäuren und Poly(milchcoglycol)säuren.

10. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei das Teilchen einen Polyvinylalkohol umfasst.
11. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei das Teilchen zumindest teilweise mit einem bioabsorbierbaren Material beschichtet ist.
12. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei das Teilchen eine Dichte von 1,1 Gramm pro Kubikzentimeter bis 1,4 Gramm pro Kubikzentimeter aufweist.
13. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei das Teilchen eine Kugelförmigkeit von 0,9 oder mehr aufweist.
14. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei nach Kompression auf etwa 50% das Teilchen eine Kugelförmigkeit von 0,9 oder mehr aufweist.
15. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei das Teilchen 2,5 Gew.-% oder weniger Polysaccharid umfasst.
16. Polymeres Teilchen nach Anspruch 15, wobei das Polysaccharid Alginat umfasst.
17. Polymeres Teilchen nach Anspruch 16, wobei das Alginat einen Guluronsäuregehalt von 60 Prozent oder mehr aufweist.
18. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei das Teilchen in DMSO unlöslich ist.
19. Polymeres Teilchen nach Anspruch 1, wobei das Teilchen im Wesentlichen frei von Verbindungen tierischer Herkunft ist.
20. Polymeres Teilchen, geeignet, Teil einer Zusammensetzung für Embolisation zu sein, mit einem Durchmesser von 500 Mikron oder weniger, wobei das Teilchen eine erste mittlere Porengröße in einem inneren Bereich und eine zweite mittlere Porengröße an einem Oberflächenbereich aufweist, wobei sich die erste mittlere Porengröße von der zweiten mittleren Porengröße unterscheidet.
21. Polymeres Teilchen nach Anspruch 20, wobei die erste mittlere Porengröße größer als die zweite mittlere Porengröße ist.
22. Zusammensetzung, geeignet für Embolisation, umfassend:
eine Vielzahl von polymeren Teilchen, von denen zumindest einige einen Durchmesser von 500 Mikron oder weniger aufweisen, wobei zumindest einige der Teilchen mit einem Durchmesser von 500 Mikron oder weniger eine erste Porendichte in einem inneren Bereich und eine zweite Porendichte an einem Oberflächenbereich haben, wobei sich die erste Dichte von der zweiten Dichte unterscheidet; und
ein Trägerfluid, wobei die Vielzahl von Teilchen in dem Trägerfluid vorliegen.
23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, wobei das Trägerfluid eine Kochsalzlösung umfasst.
24. Zusammensetzung nach Anspruch 22, wobei das Trägerfluid ein Kontrastmittel umfasst.
25. Zusammensetzung nach Anspruch 22, wobei die Vielzahl von Teilchen einen mittleren Durchmesser von 500 Mikron oder weniger aufweist.
26. Zusammensetzung nach Anspruch 22, wobei die Vielzahl von Teilchen einen mittleren Durchmesser von 10 Mikron oder mehr aufweist.
27. Zusammensetzung nach Anspruch 22, wobei die Vielzahl von Teilchen einen mittleren Durchmesser von 100 Mikron oder mehr aufweist.
28. Zusammensetzung nach Anspruch 27, wobei die Vielzahl von Teilchen einen mittleren Durchmesser

von 300 Mikron oder weniger aufweist.

29. Zusammensetzung nach Anspruch 22, wobei die Vielzahl von Teilchen einen mittleren Durchmesser von 300 Mikron oder mehr aufweist.

30. Zusammensetzung, geeignet für Embolisation, umfassend:
eine Vielzahl von polymeren Teilchen, von denen zumindest einige einen Durchmesser von 500 Mikron oder weniger aufweisen, wobei zumindest einige der Teilchen mit einem Durchmesser von 500 Mikron oder weniger eine erste mittlere Porengröße in einem inneren Bereich und eine zweite mittlere Porengröße an einem Oberflächenbereich aufweisen, wobei sich die erste mittlere Porengröße von der zweiten mittleren Porengröße unterscheidet; und
ein Trägerfluid, wobei die Vielzahl der Teilchen in dem Trägerfluid vorliegen.

31. Verfahren zum Herstellen von polymeren Teilchen, wie in einem der Ansprüche 1 bis 19 definiert, umfassend:

Bilden von Tropfen, welche ein Basispolymer und eine Gelierungsvorstufe enthalten; und
Inkontaktbringen der Tropfen mit einem Gelbildner, um Teilchen zu bilden, welche das Basispolymer und die Gelierungsvorstufe enthalten, wobei der Gelbildner in einem Gefäß enthalten ist, und wobei das Verfahren des Weiteren mindestens ein Element, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Durchblasen eines Gases durch den Gelbildner, Einschließen eines oberflächenaktiven Mittels in die den Gelbildner enthaltende Mischung, Abscheiden eines den Gelbildner enthaltenden Nebels zwischen einer Tropfenquelle und dem Gefäß und Rühren des Gelbildners einschließt.

Es folgen 15 Blatt Zeichnungen

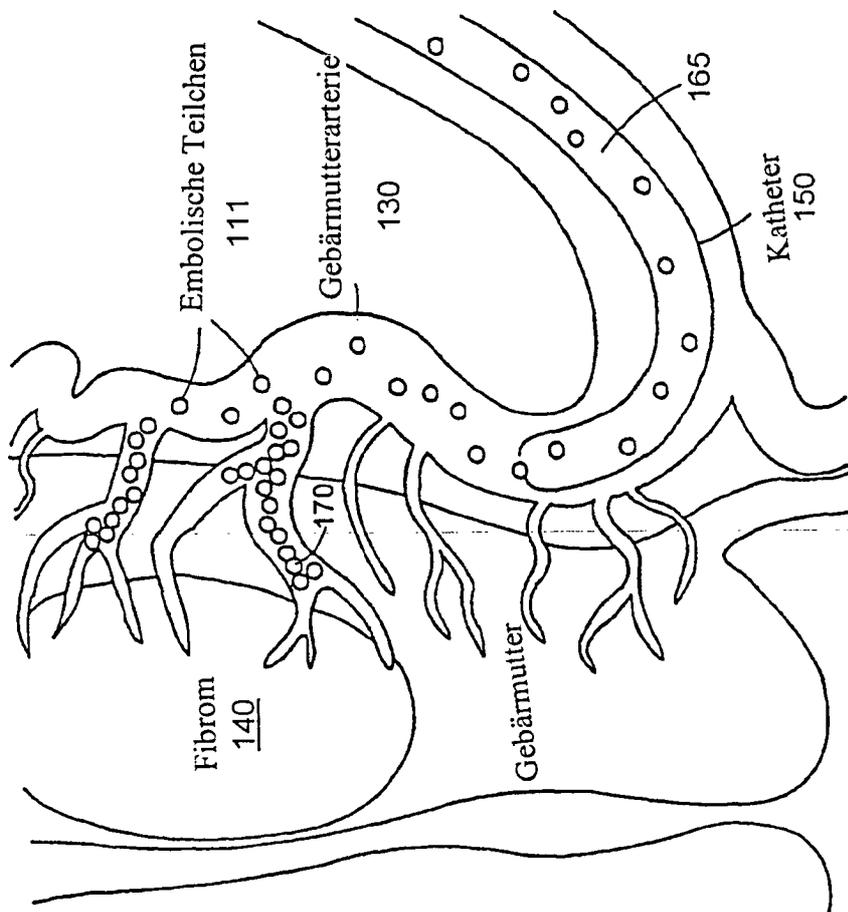


FIG. 1B

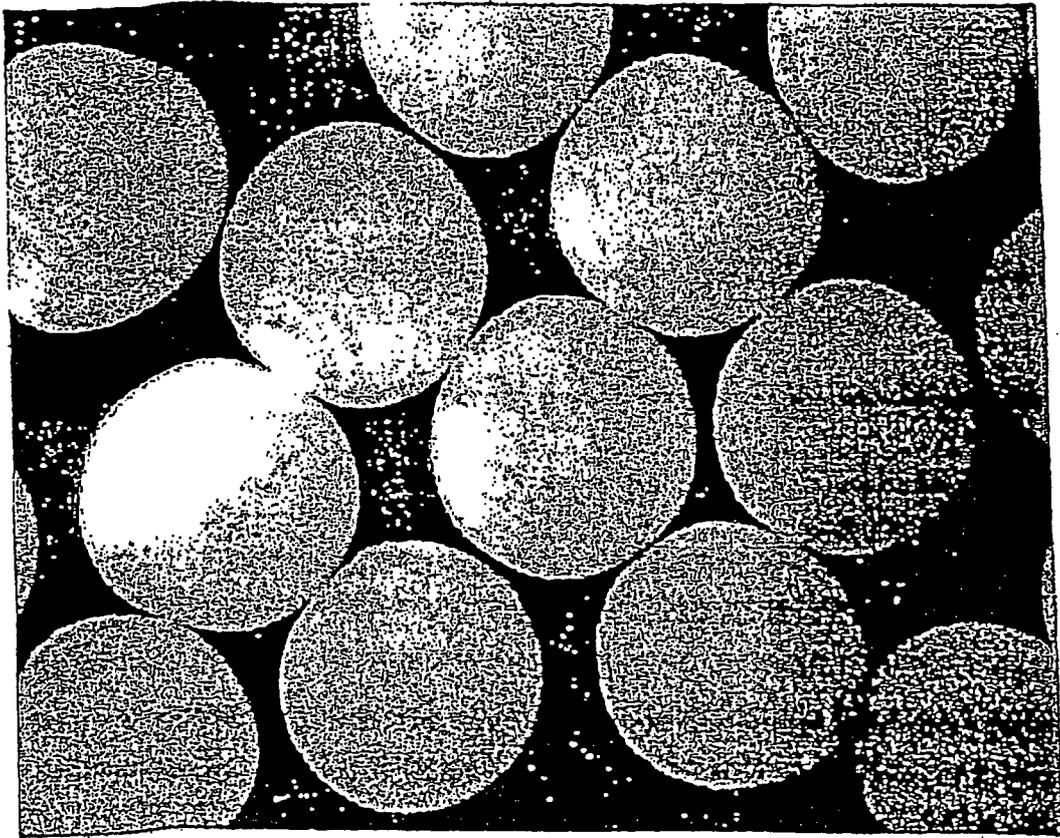


FIG. 2A

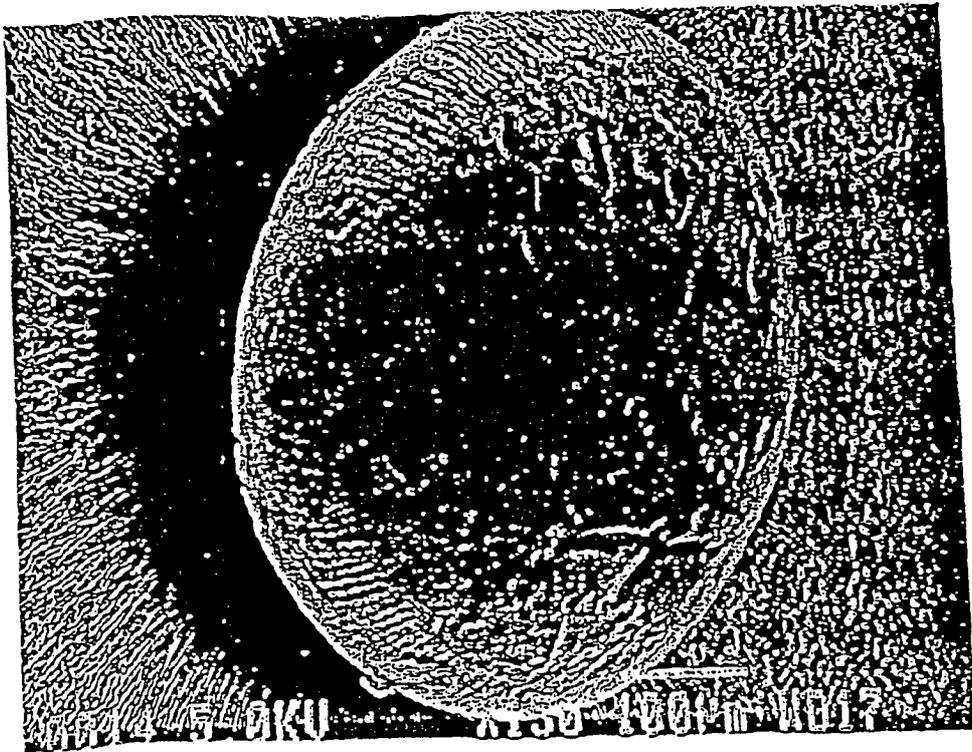


FIG. 2B

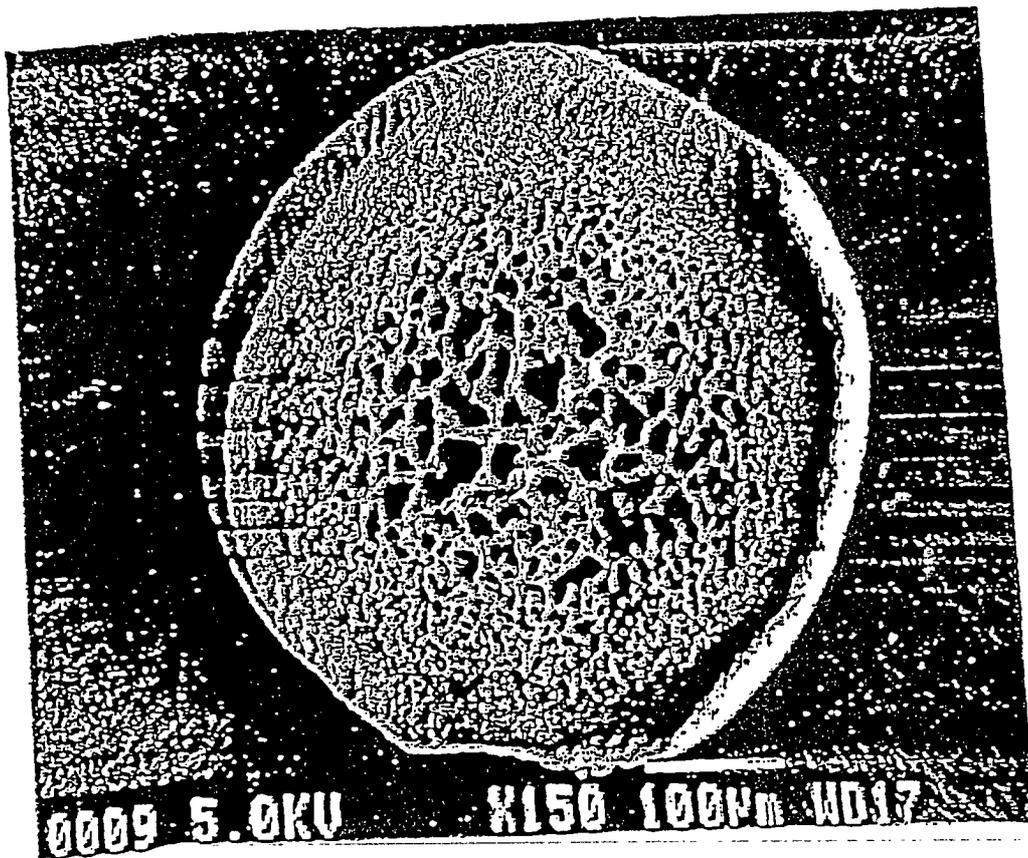
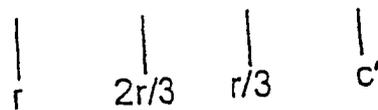


FIG. 2C



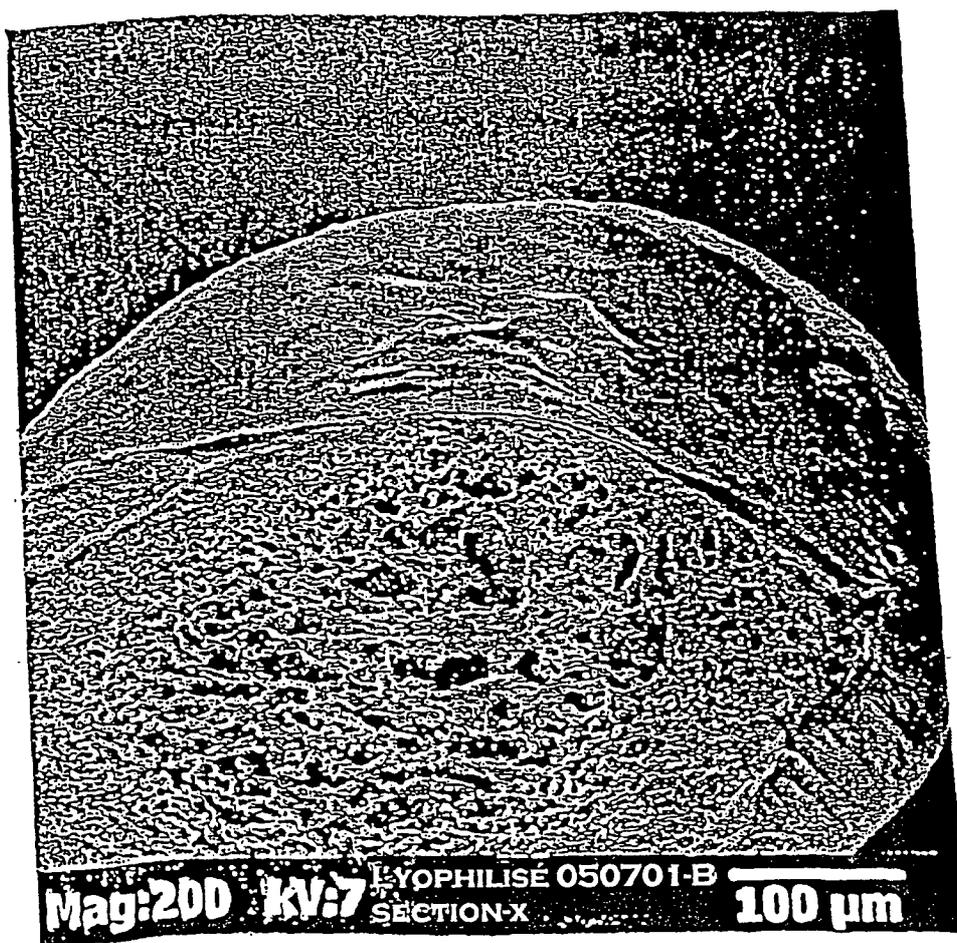


FIG. 2D

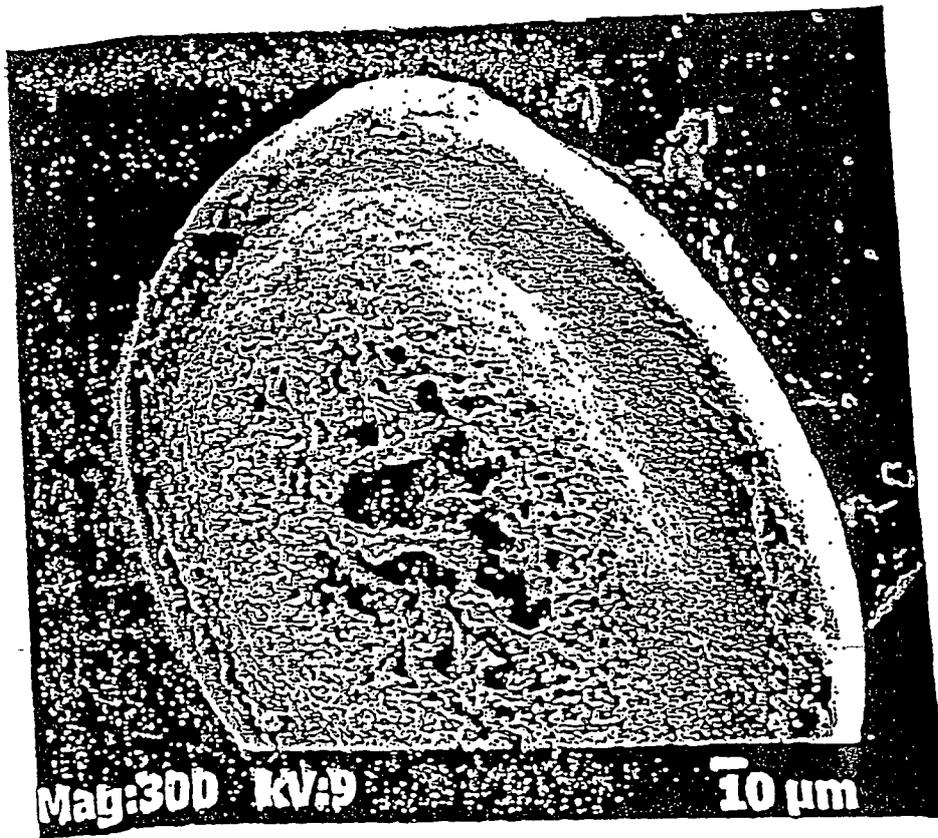


FIG. 2E

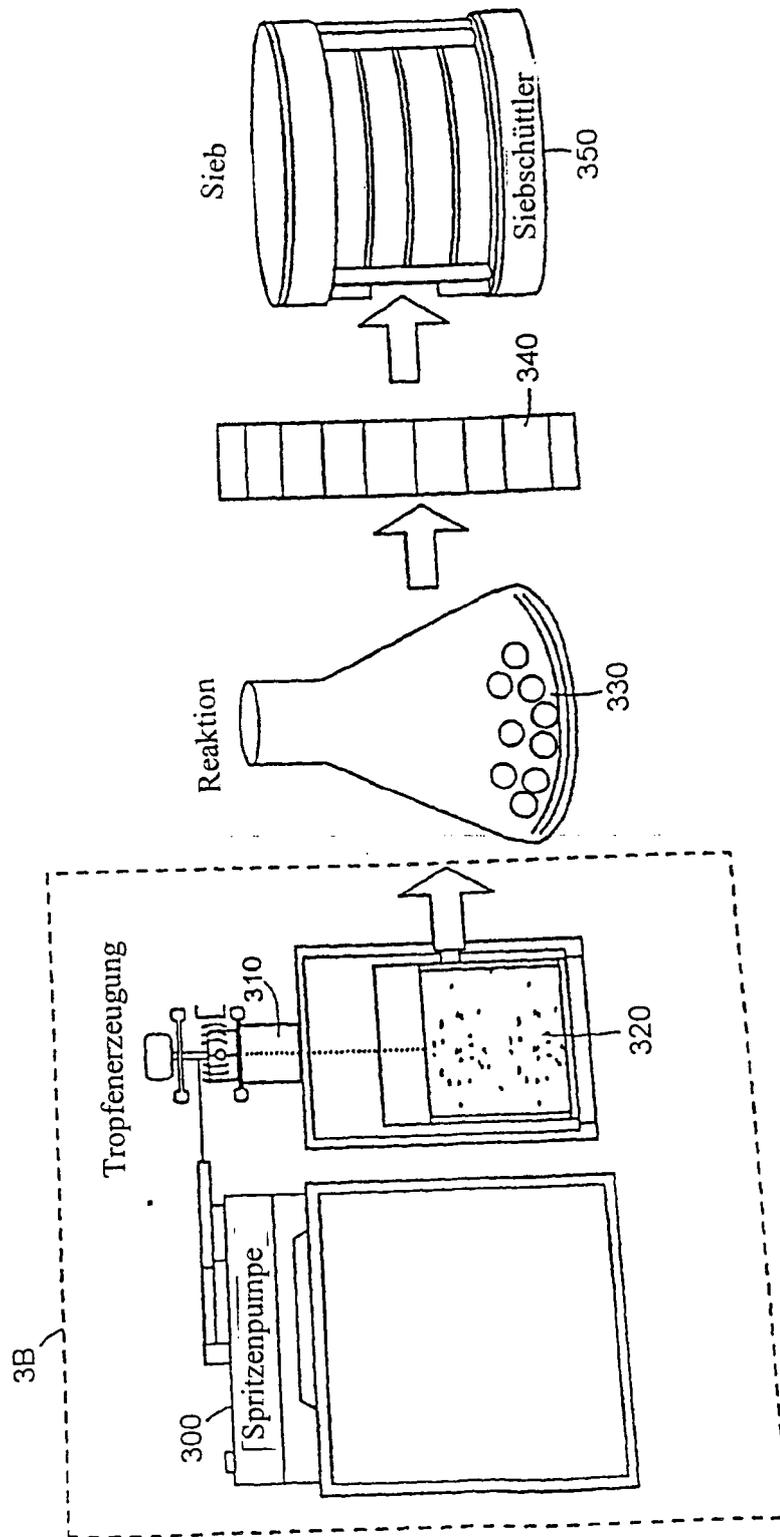


FIG. 3A

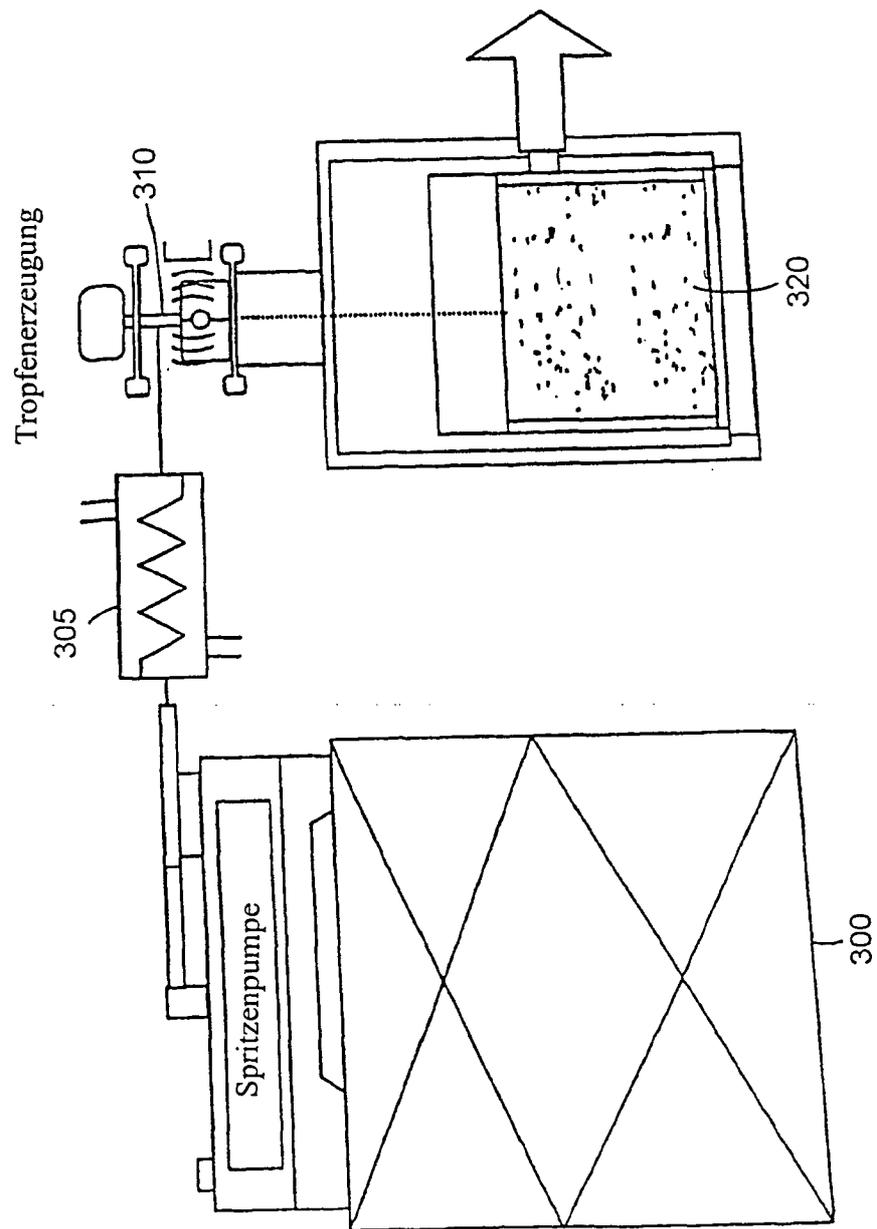


FIG. 3B

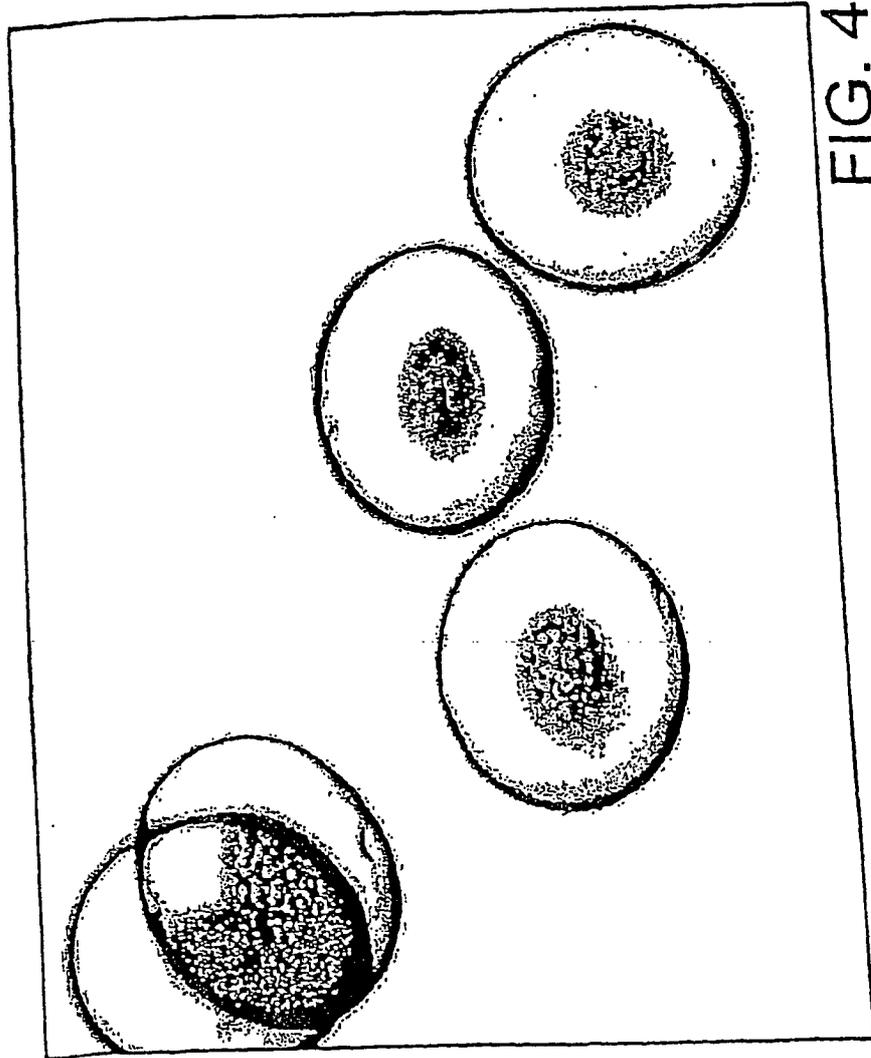


FIG. 4

ECA-Durchmesserdifferenzialvolumen
600,0 - 1 400,0 Mikron

Gesamtzählung	958
Mittelwert	810,7 Mikron
Standardabweichung	102,4 Mikron
Varianzkoeffizient	12,63 %
Harmonischer Mittelwert	800,4 Mikron
Modus	783,6 Mikron
Schräge	2,26 %
10%	730,2 Mikron
25%	755,2 Mikron
50%	785,8 Mikron
75%	816,4 Mikron
90%	954,1 Mikron
Gesamtprozentanteil	100,00 %

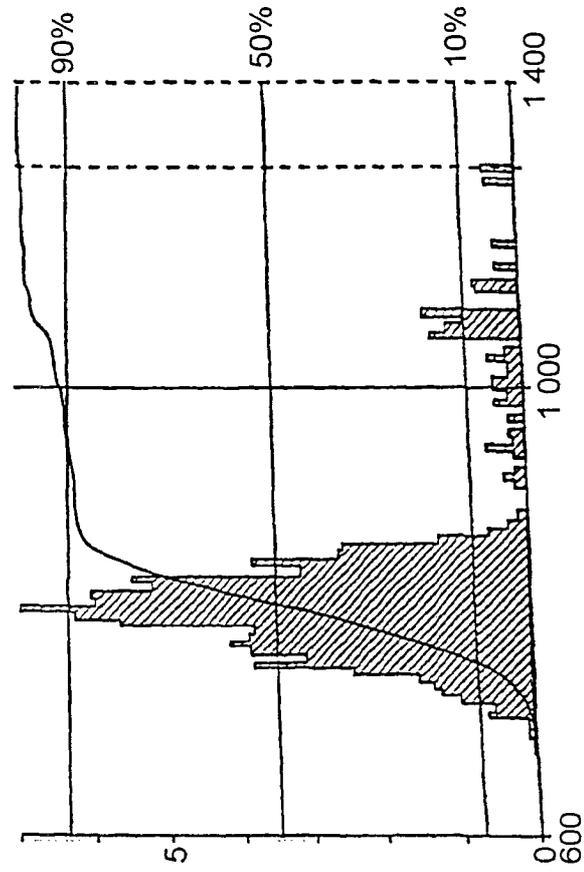


FIG. 5

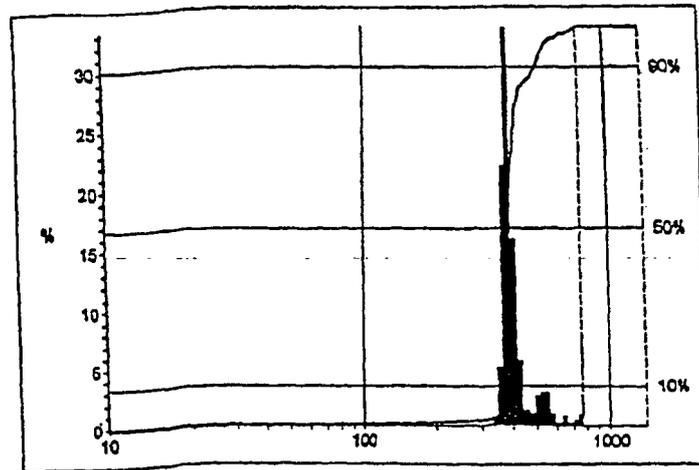


FIG. 6

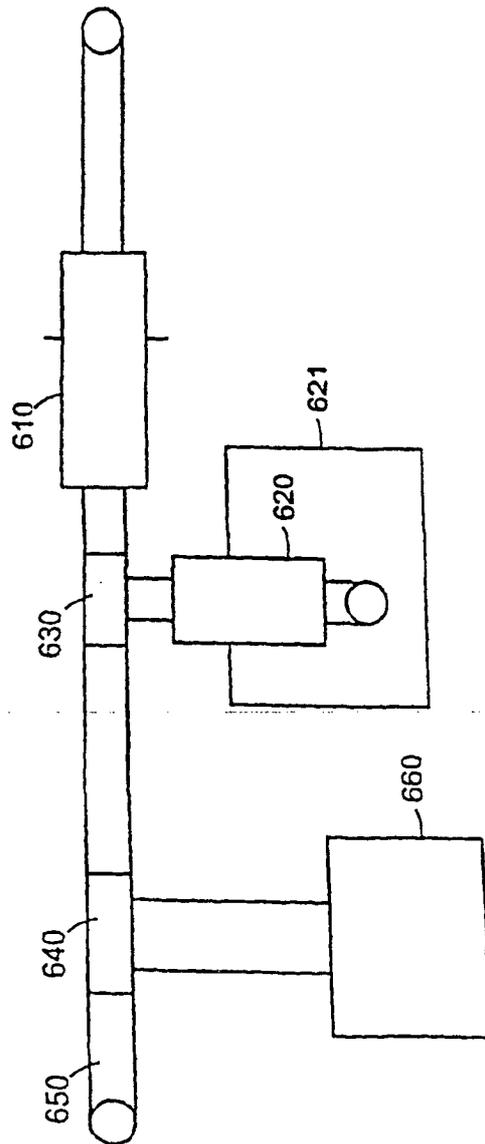
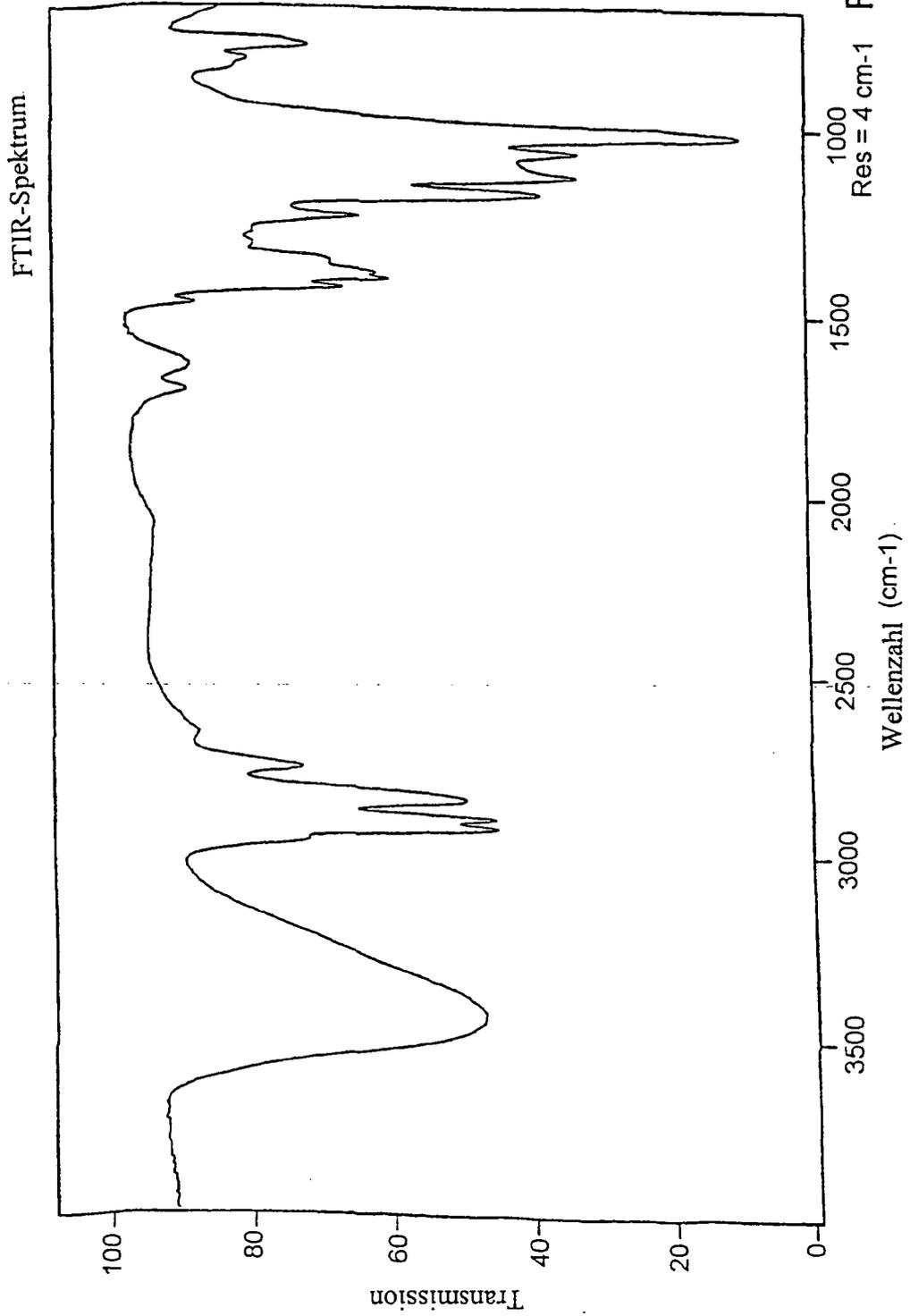


FIG. 7



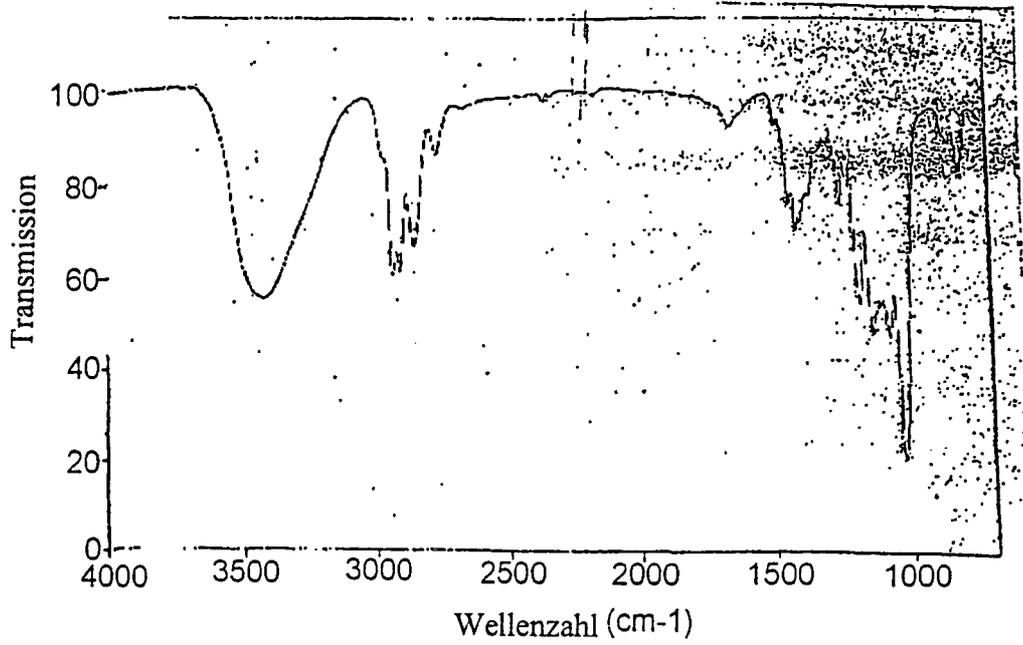


FIG. 9