

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-524575

(P2010-524575A)

(43) 公表日 平成22年7月22日 (2010.7.22)

|                               |                      |             |
|-------------------------------|----------------------|-------------|
| (51) Int.Cl.                  | F I                  | テーマコード (参考) |
| <b>A 6 1 B</b> 1/00 (2006.01) | A 6 1 B 1/00 3 0 0 D | 4 C 0 6 1   |
| <b>A 6 1 B</b> 5/00 (2006.01) | A 6 1 B 5/00 1 0 1 M | 4 C 1 1 7   |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2010-504168 (P2010-504168)  
 (86) (22) 出願日 平成20年4月11日 (2008.4.11)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年10月23日 (2009.10.23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/059985  
 (87) 国際公開番号 W02008/130866  
 (87) 国際公開日 平成20年10月30日 (2008.10.30)  
 (31) 優先権主張番号 60/923, 901  
 (32) 優先日 平成19年4月17日 (2007.4.17)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 507362281  
 タイコ ヘルスケア グループ リミテッ  
 ド パートナーシップ  
 アメリカ合衆国 コネチカット 0647  
 3, ノース ハイブン, ミドルタウン  
 アベニュー 60  
 (74) 代理人 100107489  
 弁理士 大塩 竹志  
 (72) 発明者  
 ハドバ, アーマド アール,  
 アメリカ合衆国 コネチカット 0649  
 2, ウォーリンフォード, プレントウ  
 ッド ドライブ 37

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結腸ポリープ段階付け方法

## (57) 【要約】

ポリープの検査および除去のためにシステムおよび方法を提供する。本開示の方法およびシステムを使用して、ポリープが原位置で良性であるか、または癌性であるかを判定することができる。実施形態では、本開示の方法は、ポリープの粘膜下組織を含む組織に少なくとも1つの媒体を導入するステップと、組織における外的刺激への反応を測定するステップと、外的刺激への反応に応じて組織の健康状態を推測するステップとを含んでもよい。実施形態では、外的刺激は、触診を含んでもよく、反応を測定するステップは、圧力センサ、力センサ、カメラ、表面形状走査装置、およびそれらの組み合わせ等の装置で行われてもよい。

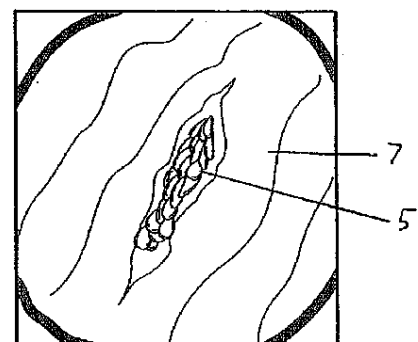


FIG. 1A

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ポリープの粘膜下組織を含む組織に少なくとも 1 つの媒体を導入することと、  
該組織における外的刺激への反応を測定することと、  
該外的刺激への反応に基づいて、該組織の健康状態を推測することと  
を含む、方法。

## 【請求項 2】

前記外的刺激は、触診を含み、前記反応を測定することは、圧力センサ、力センサ、カメラ、表面形状走査装置、およびそれらの組み合わせから成る群より選択される装置によって実行される、請求項 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 3】

前記外的刺激は、空気吹出を含み、前記反応を測定することは、トノメータを備える装置によって実行される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記外的刺激は、光源を含み、前記反応を測定することは、カメラを備える装置によって実行される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記光源は、前記ポリープの下に配置され、前記カメラは、該ポリープの上方に配置される、請求項 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記光源は、前記ポリープの下に配置され、前記カメラは、該ポリープの下に配置される、請求項 4 に記載の方法。

20

## 【請求項 7】

前記媒体は、生理食塩水を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記媒体は、少なくとも 1 つの熱反応性ポリマーを含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記媒体は、少なくとも 1 つの熱可逆性ポリマーを含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記組織の前記健康状態を推測することは、前記ポリープが癌性であるか否かを判定することを含む、請求項 1 に記載の方法。

30

## 【請求項 11】

前記組織の前記健康状態を推測することは、リアルタイムで該健康状態を推測することを含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 12】

ポリープの粘膜下組織を含む組織の中に少なくとも 1 つの媒体を導入するためのカニューレと、

該組織の変化を判定するための少なくとも 1 つのセンサと、

該センサからのデータをエンドユーザに表示するための表示手段と

を備える、システム。

40

## 【請求項 13】

前記センサは、圧力センサ、力センサ、カメラ、レーザ走査システム、トノメータ、白色光内視鏡、自動蛍光内視鏡、色素内視鏡、狭帯域撮像装置、免疫光学診断内視鏡、光コヒーレンストモグラフィシステム、共焦点蛍光／反射率マイクロ内視鏡、ラマン点分光器、光散乱分光器、蛍光内視鏡、量子ドットシステムの蛍光撮像、およびそれらの組み合わせから成る群より選択される、請求項 12 に記載のシステム。

## 【請求項 14】

前記カニューレは、前記粘膜下組織の中の前記媒体の圧力を判定するための圧力センサをさらに備える、請求項 12 に記載のシステム。

## 【請求項 15】

50

前記システムは、前記ポリープの下に挿入するための光源をさらに備える、請求項 1 2 に記載のシステム。

【請求項 1 6】

前記センサは、カメラを備える、請求項 1 5 に記載のシステム。

【請求項 1 7】

前記カメラは、前記ポリープの表面を可視化するために、前記組織の上方に配置される、請求項 1 6 に記載のシステム。

【請求項 1 8】

前記カメラは、前記ポリープが結腸壁から分離する際に、該ポリープの可視化を可能にするために、該ポリープの下方に配置される、請求項 1 6 に記載のシステム。

10

【請求項 1 9】

前記センサは、

ポリープ上に空気を吹きかけるためのノズルと、

粘膜層の下方に注入される前記媒体の前記圧力を測定することが可能なセンサと、

C P U と

を備える、空気トノメータを備える、請求項 1 2 に記載のシステム。

【請求項 2 0】

前記カニユーレはさらに、薬品、薬剤、血液、医療装置、ガイドワイヤ、ポリープ切除スネア、電気焼灼装置、針、光ファイバ、光ファイバ撮像装置、光ファイバ診断プローブ、およびそれらの組み合わせから成る群より選択される品目を、前記ポリープに導入するために使用される、請求項 1 2 に記載のシステム。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（関連出願の相互参照）

本願は、米国仮特許出願第 6 0 / 9 2 3 , 9 0 1 号（2 0 0 9 年 4 月 1 7 日出願）の優先権の利益を主張し、この出願の全開示は本明細書に参考として援用される。

【0 0 0 2】

（技術分野）

本開示は、内視鏡的ポリープ切除のための方法に関する。この方法は、実施形態において、内視鏡的処置中におけるポリープの優れた可視化を可能にし、必要な場合に、そのようなポリープの除去を可能にするセンサおよび材料の使用を含む。

30

【背景技術】

【0 0 0 3】

（背景）

ポリープは、概して、体内の膜から突出する腫瘍である。ポリープの形状は、しばしば、有茎性または無茎性として表される。有茎性ポリープが茎から成長する一方で、無茎性ポリープは、広い基部および平坦な外観を有してもよい。しばしば、ポリープは、結腸、膀胱、子宮、頸部、声帯、および／または鼻腔の内側を覆う粘膜上に形成し、体腔の中に突出する。ポリープは、通路を封鎖する場合があります、および／または癌性となる場合があるという点で問題である。

40

【0 0 0 4】

内視鏡的ポリープ切除処置は、有茎性ポリープの除去に有効であるが、無茎性ポリープは問題となる場合がある。例えば、それらの平坦で広範性の外観により、無茎性ポリープは、捕捉して電気焼灼器で切除することが困難な場合がある。いくつかのポリープの切除を促進するために、ポリープを隆起させる人工クッションを生成するようにポリープの粘膜下組織に生理食塩水が注入されてもよい。

【0 0 0 5】

ポリープに注入溶液を導入するための手段は、実施形態において、カテーテルおよび／またはカニユーレの使用を含んでもよい、内視鏡的方法を含む。当業者の範囲内であるよ

50

うに、カニユーレは、体腔から流体を引き出す（または体腔に流体を導入する）ための管状の可撓性手術器具を含んでもよい。カニユーレは、単一の管腔を含んでもよく、または複数の管腔を含んでもよい。二重管腔カニユーレを含む、多重管腔カニユーレもまた、当業者の範囲内である。

#### 【0006】

多重管腔カテーテルおよび／またはカニユーレに対する種々の構成が公知である。例えば、特許文献1は、並んで配設された2つの円形管腔を有する、血液透析カテーテルを開示している。特許文献2は、同軸二重管腔カニユーレを開示し、特許文献3は、同軸二重管腔カテーテルを記載している。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0007】

【特許文献1】米国特許第4,385,631号明細書

【特許文献2】米国特許第4,099,528号明細書

【特許文献3】米国特許第4,493,696号明細書

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

特に、ポリープ切除処置中においてポリープが癌性であるか否かを判定する医師の能力を強化するために、内視鏡的ポリープ切除処置を行うための方法を改良する余地が残っている。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

ポリープの検査および除去のために、システムおよび方法を提供する。実施形態では、本開示の方法は、ポリープの粘膜下組織を含む組織に少なくとも1つの媒体を導入するステップと、組織における外的刺激への反応を測定するステップと、外的刺激への反応に応じて組織の健康状態を推測するステップとを含んでもよい。

#### 【0010】

利用されてもよい媒体は、生理食塩水、熱反応性ポリマー、熱可逆性ポリマー、それらの組み合わせ、および同等物を含む。

#### 【0011】

実施形態では、外的刺激は、触診を含んでもよく、反応を測定するステップは、圧力センサ、力センサ、カメラ、表面形状走査装置、およびそれらの組み合わせ等の装置で行われてもよい。他の実施形態では、外的刺激は、空気吹出を含んでもよく、反応を測定するステップは、トノメータ等の装置で行われてもよい。さらに他の実施形態では、外的刺激は、光源を含んでもよく、反応を測定するステップは、ポリープの上方または下方に配置することができる、カメラ等の装置で行われてもよい。

#### 【0012】

実施形態では、本開示のシステムは、ポリープの粘膜下組織を含む組織に少なくとも1つの媒体を導入するためのカニユーレと、組織の変化を判定するための少なくとも1つのセンサと、センサからエンドユーザへのデータを表示するための表示手段とを含んでもよい。

#### 【0013】

実施形態では、組織の変化を判定するために利用されるセンサは、空気トノメータであってもよく、それは順に、ポリープ上に空気を吹きかけるためのノズルと、粘膜層の下方に注入される媒体の圧力を測定することが可能なセンサと、CPUとを含んでもよい。

#### 【0014】

実施形態では、カニユーレは、薬品、薬剤、血液、医療装置、ガイドワイヤ、ポリープ切除スネア、電気焼灼装置、針、光ファイバ、光ファイバ撮像装置、光ファイバ診断プローブ、およびそれらの組み合わせから成る群より選択される付加的な品目を、ポリープに

10

20

30

40

50

導入するために使用されてもよい。

【0015】

実施形態では、本開示の方法およびシステムは、ポリープが癌性であるか否かを判定するために利用されてもよく、そのような判定がリアルタイムで生じることを可能にしてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0016】

本開示の上記および他の側面、特徴、および利点は、添付図面と併せて理解されると、以下の発明を実施するための形態に照らして、より明白となるであろう。

【図1A】図1Aは、65歳の男性の盲腸付近の無茎性絨毛腺腫の概略図である。

10

【図1B】図1Bは、結腸壁から離して病変を上昇させるために、本開示による組成物を粘膜下組織に注入されている、図1Aの無茎性絨毛腺腫の概略図である。

【図1C】図1Cは、スネアで少しずつ除去することができる、図1Aの無茎性絨毛腺腫の概略図である。

【図1D】図1Dは、ポリープ切除の完了時の図1Aの無茎性絨毛腺腫の概略図である。

【図2】図2は、本開示による、ポリープの癌性質を判定するために利用されてもよいシステムの描写である。

【図3】図3は、本開示による、ポリープの癌性質を判定するために利用されてもよい代替的システムの描写である。

【図4A】図4A、4B、4C、および4Dは、試料が温度上昇を受けた際に本開示の組成物の試料のレオロジーを描くグラフである。

20

【図4B】図4A、4B、4C、および4Dは、試料が温度上昇を受けた際に本開示の組成物の試料のレオロジーを描くグラフである。

【図4C】図4A、4B、4C、および4Dは、試料が温度上昇を受けた際に本開示の組成物の試料のレオロジーを描くグラフである。

【図4D】図4A、4B、4C、および4Dは、試料が温度上昇を受けた際に本開示の組成物の試料のレオロジーを描くグラフである。

【図5A】図5A、5B、5C、および5Dは、試料が温度上昇を受けた際に本開示の組成物の追加的な試料のレオロジーを描くグラフである。

【図5B】図5A、5B、5C、および5Dは、試料が温度上昇を受けた際に本開示の組成物の追加的な試料のレオロジーを描くグラフである。

30

【図5C】図5A、5B、5C、および5Dは、試料が温度上昇を受けた際に本開示の組成物の追加の試料のレオロジーを描くグラフである。

【図5D】図5A、5B、5C、および5Dは、試料が温度上昇を受けた際に本開示の組成物の追加的な試料のレオロジーを描くグラフである。

【図6A】図6Aおよび6Bは、試料が温度上昇を受けた際に本開示の組成物の追加的な試料のレオロジーを描くグラフである。

【図6B】図6Aおよび6Bは、試料が温度上昇を受けた際に本開示の組成物の追加的な試料のレオロジーを描くグラフである。

【発明を実施するための形態】

40

【0017】

本開示は、ポリープ切除処置中にポリープを可視化するためのシステムおよび方法を提供する。実施形態では、本開示は、ポリープが良性であるか、または癌性であるかを判定するために生検または同様の試験の結果を待つ必要なく、ポリープ切除処置中にポリープの癌性質を判定するためのシステムおよび方法を提供する。そのような早期検出が癌治療において望ましくあり得る。

【0018】

したがって、本開示によれば、ポリープ切除処置中に、ポリープが癌性であるか否かを医師が判定することを可能にするための方法および装置が提供される。例えば、医師は、ポリープが粘膜壁から隆起する際にポリープによって示される生体力学によって、その腫

50

瘍の病期を含むポリープの癌性質を判定してもよい。例えば、より大きい腫瘍または結腸の壁の中へ広がった腫瘍は、より小さい非癌性腫瘍よりも固く、粘膜面からあまり隆起しない場合がある。

#### 【0019】

実施形態では、本開示の方法は、ポリープの下に粘膜層に流体または同様の媒体を注入するステップを含んでもよい。粘膜層を隆起させることが可能な任意の媒体が利用されてもよい。実施形態では、粘膜層を隆起させ、粘膜層の表面およびその上のポリープの分析を可能にするために、生理食塩水が利用されてもよい。他の実施形態では、粘膜層を隆起させ、粘膜層の表面およびその上のポリープの分析を可能にするために、生理食塩水と組み合わせて、または生理食塩水の代わりに、熱反応性ポリマーが利用されてもよい。

10

#### 【0020】

本開示による、利用されてもよい熱反応性ポリマーは、温度の変化、例えば、加熱により粘度が変化する1つ以上のポリマー物質を含んでもよい。実施形態では、熱反応性ポリマーは、本開示の組成物を形成するための他の賦形剤および／または成分とともに、少なくとも1つの溶媒を含む溶液中にあってもよい。実施形態では、例えば、ポリープ切除処置中において、組成物の使用を促進し、それらの粘度を調整するために、付加的な賦形剤および／または成分が追加されてもよい。本明細書で使用されるような、「粘度」とは、せん断応力下での変形に対する流体の抵抗の尺度を指し、流動に対する流体の内部抵抗を表すために本明細書で使用される。例えば、水が比較的低い粘度を有する一方で、植物油または蜂蜜等の物質はより高い粘度を有する。

20

#### 【0021】

本開示による熱反応性ポリマーとして使用するために好適なポリマーは、熱可逆性ポリマー、ポロキサマー、ポリオキシアルキレンブロック共重合体、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、ポリ(n-イソプロピルアクリルアミド)、L-ラクチドのPEGトリブロック共重合体、グリコリド、ポリグリコリド(PGA)、およびグリコリド/ラクチド共重合体(PGA/PLLA)またはグリコリド/炭酸トリメチレン共重合体(PGA/TMC)等のグリコリドの共重合体、D、L-ラクチド、L-ポリラクチド(PLA)、ポリ-L-ラクチド(PLLA)、ポリ-DL-ラクチド共重合体、およびL-ラクチド/DL-ラクチド共重合体等のポリラクチドのステレオ共重合体、ε-カプロラクトン、炭酸トリメチレン(TMC)、PEGグラフト化キトサン、ペクチン-キトサン混合物、メチルセルロース、ゼラチン、およびそれらの組み合わせを含むが、それらに限定されない。熱反応性ポリマーを形成するために利用されてもよい、他の好適な材料は、グリセリン、デキストロース、ヒアルロン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、それらの組み合わせ、および同等物を含む。

30

#### 【0022】

ポリマーは、溶液の約10重量%~約70重量%、実施形態では、溶液の約20重量%~約60重量%の濃度で溶媒に溶解されてもよい。したがって、溶媒は、溶液の約90重量%~約30重量%、実施形態では、溶液の約80重量%~約40重量%の量で存在してもよい。実施形態では、ポリマー濃度は、本開示による組成物が前処理温度において低粘度状態であり、前処理温度よりも高い処理温度において高粘度状態であるようなものであってもよい。ポリマー濃度はまた、本開示による組成物が前処理温度において高粘性のせん断低粘稠化(shear thinning)であり、前処理温度よりも高い処理温度において高粘度状態であるようなものであってもよい。

40

#### 【0023】

本明細書で使用されるような「前処理温度」とは、患者の体内、例えば、ポリープの粘膜下組織に適用される前の熱反応性ポリマーの温度を指す。前処理温度は、例えば、約23℃~約25℃の室温、または処理温度以下の任意の温度であってもよい。本明細書で使

50

にとって正常な体温、または、例えば、治療されるポリープの温度を含む、体内で見出される任意の温度であってもよい。健康な人体は、約37℃のほぼ一定の体温を維持することができるが、個人の年齢、時刻、または温度が測定されている身体の部分、および同等物を含む、処理温度に影響を及ぼす場合がある要因により、温度は約±2℃変動してもよい。

#### 【0024】

実施形態では、PLURONICSという商標の下で入手可能な高分子界面活性剤を含む、ポリオキシアルキレンポリマーが、熱反応性ポリマーとして利用されてもよい。これらのポリマーは、BASF Corporationから市販されている。そのようなポリマーは、第1級ヒドロキシル基で終端するポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレン凝縮物として分類される、密接に関係したブロック共重合体であり、プロピレンオキシドをプロピレングリコール核に凝縮し、続いてエチレンオキシドをポリオキシプロピレン塩基の両端上で凝縮することによって、形成されてもよい。基本プレポリマーの両端上のポリオキシエチレン親水基は、最終的なポリマーの約10重量%～約80重量%を占めるように、長さを制御されてもよい。PLURONICポリマー系の生成物は、 $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_c\text{H}$ という式によって実験的に表されてもよく、式中、aおよびcは統計的に等しい。

#### 【0025】

熱反応性ポリマーは、他のポリオキシアルキレンポリマーおよび／または種々のPLURONICポリマーの混合物を含んでもよい。いくつかの実施形態では、第1のブロック共重合体および第2のブロック共重合体を利用されてもよい。例えば、PLURONIC F-127等の、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの第1のブロック共重合体は、溶液中で、PLURONIC F-68等の、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの第2のブロック共重合体と混合されてもよい。いくつかの実施形態では、第1のブロック共重合体は、溶液の約10重量%～約50重量%の量で存在してもよい。PLURONIC F-127等の第1のブロック共重合体は、約10%よりも大きい、約4℃の水への溶解性を有してもよい。（濃度が増加するにつれて、ゲル化温度が減少する。）他の実施形態では、第1のブロック共重合体は、溶液の約15重量%～約30重量%の量で存在してもよい。

#### 【0026】

実施形態ではF-68である第2のブロック共重合体は、溶液の約5重量%～約50重量%の量で存在してもよい。例えば、PLURONIC F-68等の第2のブロック共重合体は、約10%よりも大きい、約4℃の水への溶解性を有してもよい。実施形態では、第2のブロック共重合体は、溶液の約5重量%～約25重量%の量で存在してもよい。

#### 【0027】

第1のブロック共重合体、第2のブロック共重合体、または両方は、約7,680～約14,600 g/molの分子量を有してもよい。実施形態では、第1のブロック共重合体が約7,680～約9,510 g/molの分子量を有してもよい一方で、第2のブロック共重合体は、約9,840～約14,600 g/molの分子量を有してもよい。

#### 【0028】

いくつかの実施形態では、本開示の方法において粘膜層を隆起させることが可能な、好適な媒体は、溶媒、約10重量%～約50重量%のエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの第1のブロック共重合体、および約5重量%～約50重量%のエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの第2のブロック共重合体を含んでもよい。したがって、好適な組成物は、水性溶媒、および約15重量%～約50重量%の熱反応性ポリマー混合物を含んでもよい。

#### 【0029】

実施形態では、第1および第2のブロック共重合体は、熱可逆性であってもよい。好適な熱可逆性ポリマーは、温度の変化に反応して、その粘度を可逆的に変化させるのに十分な量で、本開示による組成物に添加されてもよい。例えば、約37℃で高粘度を有する組

10

20

30

40

50

成物は、25℃で低粘稠化して低粘度を有してもよいが、熱の付与時に再び増粘化（thicken）してもよい。したがって、そのような組成物は、約25℃で液体であり、約37℃の処理温度でゲルであってもよい。実施形態では、熱可逆性ポリマーは、所定の温度で可逆的なゲル化を効果的に産生するのに十分な量で、1つ以上の熱可逆性ポリマーおよび／または熱反応性ポリマーの安定した組み合わせまたは混合を組み込む水溶液に添加されてもよい。本明細書で使用されるような、可逆的なゲル化とは、温度の変動による組成物の粘度の増加および／減少を指し、組成物はある温度でゲルまたはゲル状となり、別のより低い温度で液体となる。本明細書で使用するための好適な熱可逆性ポリマーの非限定的な例は、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、PLURONIC（登録商標）リマー、およびTETRONIC（登録商標）リマー、およびそれらの組み合わせを含む。実施形態では、熱可逆性ポリマーは、本開示の組成物の約10重量%～約50重量%の量で添加されてもよい。

10

#### 【0030】

実施形態では、本開示の方法で利用される、粘膜層を隆起させることが可能な媒体は、ヒアルロン酸、および／またはヒアルロン酸ナトリウム等のその誘導体を含んでもよい。他の実施形態では、本開示の方法で利用される、粘膜層を隆起させることが可能な媒体は、ヒアルロン酸および／またはヒアルロン酸ナトリウム等のその誘導体、あるいは任意の他の化学物質と組み合わせられたヒアルロン酸またはその誘導体が欠けていてもよい。

#### 【0031】

実施形態では、本開示の方法で利用される熱反応性ポリマーは、約5℃～約40℃の温度で、実施形態では約15℃～約37℃の温度で、他の実施形態では約25℃～約35℃の温度で、液体状態からゲルまたはゲル状の状態に遷移してもよい。実施形態では、遷移温度は、PLURONIC F-68等のポリマーを含むことによって修正することができる。

20

#### 【0032】

加えて、熱反応性ポリマーが、本明細書ではゲルと呼ばれることもある半固体を形成する温度を調整するために、添加剤が利用されてもよい。当業者の範囲内である任意の添加剤が利用されてもよい。添加剤は、親水性または疎水性であってもよい。実施形態では、好適な親水性添加剤は、PEG 8000、PEG 10000、および同等物等の変動分子量のポリエチレングリコール（PEG）を含むポリアルキレンオキシド、n-オクチル硫酸ナトリウム、n-デシル硫酸ナトリウム、n-ドデシル硫酸、n-ヘキサデシル硫酸、n-オクタデシル硫酸、それらの組み合わせ、および同等物を含む。好適な他の添加剤は、NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、CaCl<sub>2</sub>等の塩、メチレンブルーおよびイソスルファンプルー等の染料、消泡剤、生物活性剤、それらの組み合わせ、および同等物を含むが、それらに限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、熱反応性ポリマーのゲル化温度を調整するように、Air Products and Chemicals, Inc.（Allentown, PA）による非シリコン無溶媒液体消泡剤である、SURFYNOL（登録商標）MD-20が添加されてもよい。

30

#### 【0033】

さらに他の実施形態では、ゲル化温度を調整するため界面活性剤が熱反応性ポリマーに添加されてもよい。好適な界面活性剤は、当業者の範囲内であり、例えば、ソルビタンエステル、ポリオレフィンベースの界面活性剤、エトキシレート、それらの組み合わせ、および同等物を含む。いくつかの実施形態では、TRITON（登録商標）100およびTRITON（登録商標）114（Sigma-Aldrichによる非イオン界面活性剤）等の市販の界面活性剤、TWEEN界面活性剤、SPAN界面活性剤、それらの組み合わせ、および同等物が利用されてもよい。好適なTWEENおよびSPAN界面活性剤は、モノラウレート（TWEEN 20、TWEEN 21、SPAN 20）、モノパルミテート（TWEEN 40、SPAN 40）、モノステアリン酸（TWEEN 60、TWEEN 61、SPAN 60）、トリステアレート（TWEEN 65、SPAN 65）、モノオレエート（TWEEN 80、TWEEN 81、SPAN 80）

40

50



、およびトリオレエート（T W E E N 8 5、S P A N 8 5）、および同等物を含むが、それらに限定されない。

#### 【0034】

利用される場合、熱反応性ポリマーのゲル化温度を調整するために利用される、そのような添加剤の量は、組成物の約0.01重量%～約4重量%、実施形態では組成物の約0.1重量%～約2.5重量%、実施形態では組成物の約1重量%～約2.25重量%、他の実施形態では組成物の約1.5重量%～約2重量%に変動してもよい。

#### 【0035】

共重合体および任意の添加剤の濃度を調整することによって、前処理温度と処理温度との間の液体から半固体への遷移温度を達成することができる。例えば、前処理温度で液体であり、処理温度でゲルである組成物を提供するために、熱反応性ポリマーの濃度および添加剤の使用を調整することができる。実施形態では、液体→ゲル遷移温度は、約5℃～約65℃であってもよい。いくつかの実施形態では、高粘度せん断低粘稠化ゲル組成物を産生するように、所定の量で構成物質を選択することができる。そのような高粘度せん断低粘稠化ゲル組成物は、ゲル等の高粘度状態での注入に好適であってもよい。実施形態では、25℃の熱反応性ポリマーは、約50センチポアズ～約200,000センチポアズの粘度を有する。

#### 【0036】

せん断低粘稠化実施形態では、熱反応性ポリマーは、約5℃～約50℃の温度で、実施形態では約15℃～約40℃の温度で、いくつかの実施形態では約30℃～約37℃の温度で半固体および／またはゲル状態から、さらに粘性の半固体および／またはゲル状態に遷移してもよい。熱反応性ポリマーが人体で使用されてもよい時に、実施形態では、熱反応性ポリマーが、約37℃である人体の温度に近い温度でゲル化することが望ましくてもよい。

#### 【0037】

熱反応性ポリマーとともに利用される溶媒は、組成物の成分を可溶化するのに十分な量の水、生理食塩水、または薬学的に容認可能な溶媒であってもよい。例えば、好適な溶媒の非限定的な例は、生理食塩水等の水溶液、リン酸緩衝生理食塩水等の再懸濁緩衝剤、または患者への注入に好適な緩衝剤を含む。患者への注入に好適な緩衝剤の非限定的な例は、注入時に患者とのアレルギー反応または他の有害反応を引き起こさない溶液等の、薬学的に容認可能な担体を含む。溶媒は、全組成物の約30重量%～約90重量%の量で存在してもよい。実施形態では、組成物中の水の濃度は、組成物の約30重量%～約90重量%、および組成物の約40重量%～約80重量%となり得る。水溶液を形成する際に使用される水は、蒸留、濾過、イオン交換、および同等物によって浄化されてもよい。

#### 【0038】

1つ以上のポリープの除去を推進するのに十分な量で、粘膜下組織および／またはポリープに導入される組成物に他の賦形剤を添加することができる。例えば、除去過程中に外科医がポリープを良好に見ることを支援するために、染料が組成物に添加されてもよい。好適な染料の非限定的な例は、メチレンブルー、イソスルファンプルー、およびそれらの組み合わせを含む。染料は、全組成物の約0.1重量%～約2重量%の量で添加されてもよい。

#### 【0039】

患者、および実施形態ではポリープ切除処置である、組成物が提供される処置に有益性をもたらす十分な量で、これらの組成物に活性成分を添加することができる。使用される活性薬剤の量は、選択される特定の活性薬剤、および達成される有益性を含む、多数の要因に依存するが、概して、全組成物の約0.01重量%～約10重量%の量が好適であってもよい。好適な活性成分の非限定的な例は、フィブリノゲンをフィブリンに変換するトロンビン等の酵素、エピネフリン、ノルエピネフリン、アンジオテンシン、またはバソプレシン等の血管収縮剤、フルオロウラシル（5-FU）、抗菌剤、抗生物質等の化学療法剤、およびこれらの活性薬剤の組み合わせを含む。

10

20

30

40

50

## 【0040】

組成物のpHは、約4～8に調整することができる。水相のpHを調整するために好適な薬剤は、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、 $\text{NaHPO}_4$ 、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、 $\text{K}_2\text{HPO}_4$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、および $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、ならびに塩酸および水酸化ナトリウム等の鉱酸および塩基を含むが、それらに限定されない。pH調製剤は、全組成物の約0.01重量%～約5重量%の量で存在してもよい。実施形態では、pH調製剤は、全組成物の約0.1重量%～約1重量%の量で存在してもよい。

## 【0041】

熱反応性ポリマーは、1つ以上のポリープの粘膜下組織に接触時にゲル化する液体材料を送達または注入する能力を提供して、その診断および除去の両方を推進してもよい。本明細書で使用されるようなゲルとは、液体が保持される固体凝集体網を含む、半固体または半剛体系を指す。

10

## 【0042】

実施形態では、粘膜下組織および／またはポリープに導入される組成物は、せん断低粘稠化であり、増加するせん断速度とともに粘度の減少を示してもよい。そのようなせん断低粘稠化実施形態は、前処理温度においてゲル等の高粘度状態で、1つ以上のポリープの粘膜下組織への注入に好適であってもよい。高粘性のせん断低粘稠化組成物の適用は、加熱時に高粘性となるために低粘度組成物に必要な時間を削減および／または排除するという有益性を提供する。実施形態では、前処理温度での高粘性のせん断低粘稠化組成物は、処理温度でさらに粘性となってもよい。

20

## 【0043】

除去を必要とするポリープは、溶媒と、熱可逆性ポリマーおよび／または熱反応性粘度修飾剤等の1つ以上のポリマーとを含む組成物で前処理されてもよい。これらの組成物は、前処理温度において低粘度状態であり、前処理温度よりも高い処理温度において高粘度またはゲル状態である。いくつかの実施形態では、組成物がゲルを形成する温度をさらに貯油性するように、添加剤が本開示の組成物に含まれてもよい。

## 【0044】

1つ以上のポリープの粘膜下組織にこれらの組成物を注入することによってポリープを前調節すると、例えば、加熱されるか、または患者の温かい身体に適用されるとゲル化するか、またはさらに粘性となる、および／またはポリープの初期切開後にポリープから容易に脱出しない組成物で、ポリープを隆起させることによる、ポリープ切除の有益性を強化してもよい。そのような前調節は、ポリープの提示をさらに向上させ、切除中に把持および／または捕捉しやすくする。

30

## 【0045】

加えて、本開示による治療計画は、1つ以上のポリープによって封鎖された通路を改善し、および／または癌性病変に進展する傾向を有する組織の除去を促進してもよい。粘膜面からポリープを隆起させるために利用される組成物は、前処理温度および注入される前の低粘度状態で、1つ以上のポリープの粘膜下組織に注入され、組成物がゲル等のより高粘度の状態まで粘度を増加させるように、処理温度に加熱されてもよい。実施形態では、処理温度でのこれらの組成物の粘度は、前処理温度での組成物の粘度より高くてもよい。次いで、1つ以上のポリープを除去することによって、治療が継続してもよい一方で、本開示による、さらに粘性の組成物は、実質的に粘膜下組織中に、かつある程度ポリープ中に残留する。

40

## 【0046】

ここで図1Aを参照すると、概略図は、65歳の男性の盲腸付近の結腸壁7上の無茎性絨毛腺腫ポリープ5を示す。無茎性ポリープ5は、略平坦である。ここで図1Bを参照すると、結腸壁7から離れるように病変を上昇させるために、ポリープ5は、本開示による組成物を粘膜下組織に注入されている。ここで、約10重量%～約50重量%の1つ以上の熱反応性の粘度修飾剤および水を含む水性組成物が針8を通してポリープ5に注入される。組成物は、前処理温度において低粘度状態であり、前処理温度よりも高い処理温度に

50

において高粘度状態である。組成物は、処理温度に加熱されると、高粘度状態へと粘度が増加する。処理温度での組成物の粘度は、前処理温度での組成物の粘度の少なくとも約2倍であってもよい。実施形態では、処理温度での組成物の粘度は、前処理温度での組成物の粘度の少なくとも約200倍であってもよい。実施形態では、処理温度での組成物の粘度は、前処理温度での組成物の粘度の約2～約80,000倍であってもよい。

#### 【0047】

組成物が高粘性のせん断低粘稠化組成物である場合、組成物のせん断低粘稠化挙動は、高粘性の化合物が針8を通して注入されることを可能にする。ここで図1Cを参照すると、スネア9によって少しずつ除去されている無茎性ポリープ5が概略的に示されている。ポリープ5の部分はポリープから引き離されるとき、組成物はポリープ5から脱出せず、ポリープ5の残りの部分は拡大されたままである。図1Dは、ポリープ切除の完了時の図1Aの無茎性絨毛腺腫の概略図である。ポリープは、結腸壁7から完全に除去されている。

10

#### 【0048】

実施形態では、一旦、媒体がポリープに注入されると、ポリープを原位置で上昇させて、除去前にポリープが癌性であるか、または良性であるかを判定してもよい。例えば、圧力または力センサ、またはレーザ走査システム等の表面形状走査装置により、触診に対するポリープの反応を評価してもよい。そのようなシステムは、（流体の注入による）ポリープの下の圧力の量、ならびに触診に対する反応を判定するために使用され得る。この圧力および／触診に対する反応は、上記のように、ポリープの癌性をあらかじめ診断するために利用されてもよい。例えば、癌性ポリープは、良性ポリープと比較して、より剛性であり、粘膜壁からあまり隆起しない場合がある。

20

#### 【0049】

原位置でポリープの癌性を診断するために、当業者の範囲内である任意の他の方法が利用されてもよい。そのような方法は、白色光内視鏡、自動蛍光内視鏡、色素内視鏡、狭帯域撮像、免疫光学診断内視鏡、光コヒーレンストモグラフィ、共焦点蛍光／反射率マイクロ内視鏡（内視顕微鏡検査）、ラマン点分光法、光散乱分光法、蛍光内視鏡検査、量子ドットシステムの蛍光撮像、それらの組み合わせ、および同等物を含むが、それらに限定されない。

#### 【0050】

同様に、ポリープの生体力学を評価するために空気の吹出を利用することができる。例えば、空気の吹出は、現在、眼圧を判定するために使用されている。同様に、空気吹出をポリープに方向付けることができる。（流体の注入による）ポリープの下の圧力、および空気の吹出の圧力が分かると、診断情報をもたらす場合がある、ポリープの幾何学および機械的特性を評価することができる。そのような空気の吹出を送達することが可能な空気吹出トノメータもまた、空気とポリープ下方の流体との間の圧力差を検出および分析することが可能なセンサを含んでもよい。好適なトノメータは、例えば、全てReichert, Inc. より市販されている、TONOPEN（登録商標）L平圧トノメータ、ATP自動非接触トノメータ／厚度計、AT555自動非接触トノメータ、および同様のトノメータを含む。

30

40

#### 【0051】

実施形態では、空気トノメータは、ポリープ上に空気を吹きかけるためのノズルと、同様にポリープの下方にある粘膜層の下方に注入される流体の圧力を測定することが可能なセンサと、ポリープに向けられる空気圧をポリープの下の流体の圧力と比較し、ユーザにこの比較の結果を提供するための、選択的に表示装置と組み合わせられる、CPUとを含んでもよい。実施形態では、本明細書で有用な空気トノメータはまた、ポリープの画像を撮影するための撮像装置と、ポリープの画像を記憶するためのメモリとを含んでもよい。オペションの表示画面は、空気吹出の供与の前および後の両方に記憶されたポリープの画像を表示することができる。再度、これらの方法は、上記のように、原位置でポリープの予備的診断を可能にしてもよい。

50

## 【0052】

本開示の方法がどのように実行され得るかについての一例は、図2に描写されている。図2で説明されるように、粘膜層を隆起させ、粘膜層20の表面ならびにその上のポリープの分析を可能にするように、生理食塩水等の媒体10が結腸壁30の粘膜層20の下に注入されてもよい。媒体10は、注入流体、この場合において生理食塩水による、ポリープの下に圧力が監視されてもよいように、上記のような圧力センサも保有してもよい注入カニユーレ40または同様の装置を用いて導入されてもよい。次いで、センサ50が組織の隆起域の真上に配置されてもよく、ポリープの生体力学が評価されてもよい。上記のように、センサ50として利用されてもよい好適なセンサは、圧力センサ、力センサ、カメラ、レーザ走査システム等の表面形状走査装置、上記のようなトノメータ、白色光内視鏡、自動蛍光内視鏡、色素内視鏡、狭帯域撮像装置、免疫光学診断内視鏡、光コヒーレンストモグラフィシステム、共焦点蛍光／反射率マイクロ内視鏡（内視顕微鏡検査）、ラマン点分光器、光散乱分光器、蛍光内視鏡、量子ドットシステムの蛍光撮像、それらの組み合わせ、および同等物を含むが、それらに限定されない。

10

## 【0053】

他の実施形態では、ポリープおよびその中に注入された生理食塩水の下に光源が挿入されてもよく、続いて、可視光、近赤外線（血管を表示する）、または、紫外線を含む他の好適な光周波数、およびそれらの組み合わせの下でポリープ表面上の変化を観察する。いくつかの実施形態では、ポリープ表面を可視化するために、カメラまたは同様の装置がポリープの上方に配置されてもよい。他の実施形態では、カメラは、ポリープの下方の結腸壁から分離する際にポリープの可視化を可能にするように、光源とともにポリープの真下に導入されてもよい。

20

## 【0054】

これらの方法がどのように実行され得るかについての一例は、図3に描かれている。図3で説明されるように、粘膜層を隆起させ、粘膜層20の表面ならびにその上のポリープの分析を可能にするように、生理食塩水等の媒体10が結腸壁30の粘膜層20の下に注入されてもよい。媒体10は、結腸壁から分離する際にポリープの下方からポリープの可視化を可能にしてもよい、上記のような光源またはカメラ（図示せず）を保有してもよい、注入カニユーレ40または同様の装置を用いて導入されてもよい。

## 【0055】

本開示によれば、ポリープに、媒体、例えば、上記のような生理食塩水または熱反応性ポリマー、ならびに、ポリープ切除処置中にポリープを可視化するために利用されるセンサ、カメラ、および同等物を導入するために、当業者の範囲内である任意の送達装置が利用されてもよい。実施形態では、多重管腔カニユーレが利用されてもよい。

30

## 【0056】

管腔は、1つ以上の薬品、薬剤、血液、医療装置、ガイドワイヤ、ポリープ切除処置での使用に好適なスネア、電気焼灼装置、針、光ファイバ、光ファイバ撮像装置、光ファイバ診断プローブ、それらの組み合わせ、および同等物を含むが、それらに限定されない、任意の好適な品目および／または装置を収容し、その通行を可能にしてもよい。

## 【0057】

実施形態では、好適な多重管腔カニユーレは、二重管腔カニユーレであってもよい。二重管腔カニユーレは、当業者の範囲内である任意の構成を保有してもよい。例えば、いくつかの実施形態では、カニユーレの管腔を直接並置して配置する、管の水平分割を有する単一管が利用されてもよい。

40

## 【0058】

他の実施形態では、同軸二重管腔カニユーレが利用されてもよい。そのようなカニユーレは、一方が他方の内側に配置された同心管腔を保有してもよい。

## 【0059】

本開示によるカニユーレは、任意の好適な長さであってもよく、実施形態では、約1メートル～約2.5メートルの長さ、他の実施形態では、約1.25メートル～約2.3メ

50

ートルの長さである。

#### 【0060】

カニユーレは、従来の結腸鏡を通して患者の身体に導入されてもよい。本開示のカニユーレは、当業者の範囲内である任意の材料で構成されてもよいが、実施形態では、本開示のカニユーレは、比較的軟質の医療グレードプラスチック、またはステンレス鋼、チタン、および同等物等の金属で構成されてもよい。利用されてもよい、具体的な合成材料は、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、高密度ポリエチレン、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、シリコン、それらの組み合わせ、および同等物を含む、フッ素重合体を含むが、それらに限定されない。

#### 【0061】

実施形態では、ポリープ切除中に、粘膜壁またはポリープの中への生理食塩水、熱反応性ポリマー、および同等物等の媒体の導入を促進するために、針がカニユーレの1つの管腔の端に取り付けられてもよい。

#### 【0062】

上記のように、実施形態では、内視鏡的ポリープ切除において使用するための組成物を導入するために、カニユーレが利用されてもよい。本開示の方法を利用して、ポリープの提示を向上させ、上記のような診断を可能にし、また、スネア等の内視鏡器具でポリープを捕捉しやすくするために、組成物が1つ以上のポリープの粘膜下組織に適用されてもよい。例えば、その提示を向上させるように、1つ以上の熱可逆性および／または熱反応性ポリマーを有する組成物がポリープの粘膜下組織に注入されてもよい。

#### 【0063】

本開示による、粘膜面からポリープを隆起させるために利用される組成物の種々の構成物質は、ポリープ、またはヒトあるいは他の哺乳類の他の組織に適用される生成物を形成するように、多数の成分と組み合わせられてもよい。そのような生成物は、薬学的に容認可能な担体または希釈剤、媒介物または媒体、例えば、適用される組織に適合する担体、媒介物、または媒体を含んでもよい。本明細書で使用されるような「皮膚科学的または薬学的に容認可能な」という用語は、組成物またはそれらの構成物質が、過度の毒性、不適合性、不安定性、アレルギー反応、および同等物なしで、組織と接触して使用するため、または一般的に患者で使用するために好適であることを意味する。

#### 【0064】

そのような活性成分および製剤は、罹患域を治療するのに十分な量で、ポリープの粘膜下組織に注入することができる。本明細書で使用されるような、「治療する」、「治療すること」、または「治療」という言葉は、望ましくない症状の発生を予防的に防止するため、または望ましくない症状を治療的に改善するために、活性成分および／または組成物を使用することを指す。現在では、望ましくない症状を軽減および／または排除する、多数の異なる治療が可能である。

#### 【0065】

本明細書で使用されるような「望ましくない症状」とは、ポリープまたはその除去によって引き起こされる任意の検出可能な組織兆候を指す。そのような兆候は、例えば、外傷、および／または病的あるいは機能不全の状態等の多数の要因により、出現し得る。そのような兆候の非限定的な例は、出血、癌、炎症、薄片化、および／または他の形態の組織異常、およびそれらの組み合わせの発現を含む。列挙された望ましくない症状は非限定的であり、本開示による治療に好適な症状の一部のみが本明細書で列挙されていることが理解される。

#### 【0066】

実施形態では、ポリープの粘膜下組織および／またはポリープに導入される組成物は、望ましくない症状を改善させるために、有効量で1つ以上の活性成分を含有してもよい。本明細書で使用されるような「有効量」とは、ポリープまたはそれに隣接する組織に特定の肯定有益性を誘発するのに十分な量の、トロンビン等の酵素、エピネフリン、ノルエピネフリン、アンジオテンシン、またはバソプレシン等の血管収縮剤、フルオロウラシル（

10

20

30

40

50

５－ＦＵ）等の化学療法剤、およびこれらの活性薬剤の組み合わせ等の活性成分を有する、化合物または組成物の量を指す。実施形態では、肯定有益性は、組織を凝固タンパク質と接触させて切除組織の凝固および閉鎖を推進することによって達成される。実施形態では、肯定有益性は、組織を血管収縮剤と接触させて出血を低減することによって達成される。実施形態では、組織を化学療法剤と接触させて癌性細胞を破壊することによって達成される。

【００６７】

当業者が、本明細書において開示されている組成物および方法をさらに良く実践できるようになるために、本組成物の調整およびその使用方法の例証として、以下の実施例を挙げる。本開示は、実施例において具体化される具体的な詳細に限定されないことを留意されたい。

10

【実施例】

【００６８】

（実施例１－２５）

本開示による使用に好適な組成物の非限定的な例が、表１において以下で説明される次の構成物質および特徴を有するように作成した。

【００６９】

約５ｍｌの実施例１－２５の試料がチルト試験を受けた。手短に言えば、チルト試験は、約５ｍｌの試料を試験管に入れるステップ、管を温度槽に入れるステップ、約１℃の増分で温度を増加させ、チルトの前に約１分間その温度で管を保持するステップを含んだ。チルトするために、管を槽から取り出し、垂直から約９０℃に傾斜させて、管の内容物に動きがあるか否かを確認した。液体凹表面が動きを示さなかった温度をゲル化温度（ゲル温度と呼ばれることもある）として記録した。これらの実施例およびそれらの内容の詳細および試験の結果を表１について以下で説明する。

20

【００７０】

【表 1 - 1】

表1

| 実施例<br>#* | PLURONIC<br>F-127<br>濃度 % | PLURONIC<br>F-68<br>濃度 % | 総濃度 % | 25℃での<br>物理的状态 | ゲル化温度<br>(チルト試験) | DSC<br>遷移温度 °C |
|-----------|---------------------------|--------------------------|-------|----------------|------------------|----------------|
| 1         | 0                         | 20                       | 20    | 液体             | >65              | 51.07          |
| 2         | 0                         | 25                       | 25    | 液体             | >65              | 48.79          |
| 3         | 0                         | 30                       | 30    | 液体             | >65              | 34.42          |
| 4         | 0                         | 35                       | 35    | 液体             | 52               | 29.64          |
| 5         | 5                         | 15                       | 20    | 液体             | >65              | 23.47          |
| 6         | 5                         | 20                       | 25    | 液体             | >65              | 22.53          |
| 7         | 5                         | 25                       | 30    | 液体             | 65               | 20.95          |
| 8         | 5                         | 30                       | 35    | 液体             | 54               | 40.43          |
| 9         | 10                        | 10                       | 20    | 液体             | >65              | 22.95          |
| 10        | 10                        | 15                       | 25    | 液体             | >65              | 20.01          |
| 11        | 10                        | 20                       | 30    | 液体             | 59               | 15.19          |
| 12        | 10                        | 25                       | 35    | 液体             | 54               | 7.04           |
| 13        | 15                        | 5                        | 20    | 液体             | 50               | 24.01          |
| 14        | 15                        | 10                       | 25    | 液体             | 47               | 21.01          |
| 15        | 15                        | 15                       | 30    | 液体             | 46               | 15.6           |
| 16        | 15                        | 20                       | 35    | 液体             | 41               | 10.4           |
| 17**      | 20                        | 0                        | 20    | ゲル             | 24               | 22.2           |
| 18        | 20                        | 5                        | 25    | 液体             | 31               | 19.7           |
| 19        | 20                        | 10                       | 30    | 液体             | 33               | 15.51          |
| 20        | 20                        | 15                       | 35    | 液体             | 31               | 10.47          |
| 21**      | 25                        | 0                        | 25    | ゲル             | <22              | 19.57          |
| 22**      | 25                        | 5                        | 30    | ゲル             | <23              | 16.58          |
| 23**      | 25                        | 10                       | 35    | ゲル             | <24              | 10.24          |

【0071】

【表 1 - 2】

| 実施例<br>#* | PLURONIC<br>F-127<br>濃度 % | PLURONIC<br>F-68<br>濃度 % | 総濃度 % | 25℃での<br>物理的状态 | ゲル化温度<br>(チルト試験) | DSC<br>遷移温度 °C |
|-----------|---------------------------|--------------------------|-------|----------------|------------------|----------------|
| 24**      | 30                        | 0                        | 30    | ゲル             | <25              | 13.86          |
| 25**      | 30                        | 5                        | 35    | ゲル             | <26              | 10.42          |

\* 各実施例は約65重量%～約80重量%の量で溶媒を含んだ。

\*\* セン断低粘稠化実施形態

(実施例 26)

上記の実施例 1 - 25 に記載の試料のうち、実施例 18 および実施例 16 が、添加剤の添加を含んだ追加的な試験を受けた。

【0072】

約 10 ml の実施例 18 の試料を別個の親水性添加剤と個別に組み合わせた。これらの試料のゲル化温度を上記のような傾斜試験を使用して判定した。

【0073】

第 1 の添加剤は、約 99.61 mg の、約 800 の分子量を有するポリエチレングリコール (PEG 8000) であり、この試料には約 34℃ のゲル化温度があった。第 2 の添加剤は、約 104.7 mg の、約 10,000 の分子量を有するポリエチレングリコール (PEG 10000) であり、この試料には約 34℃ のゲル化温度があった。第 3 の添加剤は、約 140 mg のオクチル硫酸ナトリウムであり、この試料には約 35℃ のゲル

化温度があった。第４の添加剤は、約１０８ｍｇのオクチル硫酸ナトリウムであり、この試料には約３８℃のゲル化温度があった。第５の添加剤は、約４０ｍｇのデシル硫酸ナトリウムであり、この試料には約２９℃のゲル化温度があった。第６の添加剤は、約１０５ｍｇのデシル硫酸ナトリウムであり、この試料には約４５℃のゲル化温度があった。添加剤を含まない追加的な１０ｍｌの試料を対照として利用し、この試料には約３１℃のゲル化温度があった。

#### 【００７４】

２つの１０ｍｌの実施例１６の試料を、２つの別個の親水性添加剤と個別に組み合わせた。これらの試料のゲル化温度を上記のような傾斜試験を使用して判定した。第１の添加剤は、約１０１．４８ｍｇのＮａＣｌであり、この試料には約３６℃のゲル化温度があった。第２の添加剤は、約９５ｍｇの、Air Products and Chemicals, Inc. (Allentown, PA) による非シリコーン無溶媒液体消泡剤である、SURFYNOL（登録商標）MD-２０であり、この試料には約３４℃のゲル化温度があった。添加剤を含まない追加的な１０ｍｌの試料を対照として利用し、この試料には約４１℃のゲル化温度があった。

#### 【００７５】

実施例１８および実施例１３を種々の添加剤と組み合わせ、ゲル化温度に対する影響を上記のような傾斜試験を使用して判定した。試料およびそれに添加された添加剤、ならびに観察されたゲル化温度（ゲル温度）を、表２および３において以下において説明する（表２は実施例１８において調製された試料について、表３は実施例１３において調製された試料についてのものである）。追加の添加剤は、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、ＮａＣｌ、TRITON（登録商標）１００およびTRITON（登録商標）１１４（Sigma-Aldrichによる非イオン界面活性剤）、SPAN ６５（ソルビタントリステアレート界面活性剤）、SPAN ８０（ソルビタンモノオレエート界面活性剤）、およびSPAN ８５（ソルビタントリオレエート界面活性剤）、TWEEN ６０（モノステアリン酸界面活性剤）、およびSURFYNOL（登録商標）MD-２０を含んだ。

#### 【００７６】

#### 【表２－１】

表２

| 試料#<br>( 実施例 18:<br>20%F127+5%F68) | mg  | 添加剤     | 添加剤濃度<br>重量% | ゲル化温度℃ |
|------------------------------------|-----|---------|--------------|--------|
| 1a                                 | 0   | 対照      | 0.00         | 31     |
| 2a                                 | 20  | オクチル *  | 0.20         | 30     |
| 3a                                 | 50  | オクチル    | 0.50         | 30     |
| 4a                                 | 100 | オクチル    | 0.99         | 33     |
| 5a                                 | 150 | オクチル    | 1.48         | 36     |
| 6a                                 | 200 | オクチル    | 1.96         | 43     |
| 7a                                 | 20  | オクチル ** | 0.20         | 29     |
| 8a                                 | 50  | デシル     | 0.50         | 30     |

#### 【００７７】



【表 2 - 2】

| 試料 #<br>( 実施例 18:<br>20%F127+5%F68) | mg  | 添加剤        | 添加剤濃度<br>重量% | ゲル化温度℃ |
|-------------------------------------|-----|------------|--------------|--------|
| 9a                                  | 100 | デシル        | 0.99         | 39     |
| 10a                                 | 150 | デシル        | 1.48         | 58     |
| 11a                                 | 200 | デシル        | 1.96         | >60    |
| 12a                                 | 100 | TRITON 100 | 0.99         | 29     |
| 13a                                 | 100 | TRITON 114 | 0.99         | 28     |
| 14a                                 | 100 | TWEEN 60   | 0.99         | 29     |
| 15a                                 | 100 | SPAN 65    | 0.99         | 30     |
| 16a                                 | 100 | SPAN 80    | 0.99         | 34     |
| 17a                                 | 100 | SPAN 85    | 0.99         | 30     |
| 18a                                 | 100 | NaCl       | 0.99         | 26     |

\* n-オクチル硫酸ナトリウム

\*\* n-デシル硫酸ナトリウム

【 0 0 7 8 】

【表 3 - 1】

表 3

| 試料 #<br>( 実施例 13:<br>15%F127+5%F68) | mg  | 添加剤        | 添加剤濃度<br>重量% | ゲル化温度℃ |
|-------------------------------------|-----|------------|--------------|--------|
| 1b                                  | 0   | 対照         | 0.00         | 50     |
| 2b                                  | 20  | NaCl       | 0.20         | 49     |
| 3b                                  | 50  | NaCl       | 0.50         | 47     |
| 4b                                  | 100 | NaCl       | 0.99         | 45     |
| 5b                                  | 150 | NaCl       | 1.48         | 44     |
| 6b                                  | 200 | NaCl       | 1.96         | 41     |
| 7b                                  | 20  | SPAN 85    | 0.20         | 49     |
| 8b                                  | 50  | SPAN 85    | 0.50         | 49     |
| 9b                                  | 100 | SPAN 85    | 0.99         | 49     |
| 10b                                 | 150 | SPAN 85    | 1.48         | 49     |
| 11b                                 | 200 | SPAN 85    | 1.96         | 49     |
| 12b                                 | 100 | TRITON 100 | 0.99         | 43     |

【 0 0 7 9 】

【表 3 - 2】

| 試料#<br>( 実施例 13:<br>15%F127+5%F68) | mg  | 添加剤               | 添加剤濃度<br>重量% | ゲル化温度 °C |
|------------------------------------|-----|-------------------|--------------|----------|
| 13b                                | 100 | TRITON 114        | 0.99         | 42       |
| 14b                                | 100 | TWEEN 60          | 0.99         | 47       |
| 15b                                | 100 | SPAN 65           | 0.99         | 49       |
| 16b                                | 100 | SPAN 80           | 0.99         | 54       |
| 17b                                | 100 | SURFYNOL<br>MD-20 | 0.99         | 46       |

10

さらに、約 250 mg の NaCl を実施例 13 の追加的な試料に添加し、得られた材料には約 39 °C のゲル化温度があった。また、約 300 mg の NaCl を実施例 13 の追加的な試料に添加し、得られた材料には約 38 °C のゲル化温度があった。

## 【0080】

実施例 18 および 15 の試料は、温度の増加とともに粘度を測定することによるレオロジー試験を受けた。このレオロジー試験に利用されたシステムは、TA Instruments による Peltier 温度制御システムを伴う ARES LS2 レオメータであった。ARES は、溶媒トラップを有する 50 mm の平行板を使用する。0 ~ 60 °C または 10 ~ 60 °C の動的温度傾斜を 1 °C / 分の傾斜速度および 6.28 rad / 秒の周波数で選択した。試験中、ひずみは、自動ひずみおよび自動引張の両方を伴う線形粘弾性領域内であった。粘度とともに、弾性率および保管率を温度の関数として描画した。図 4 A および 4 B は、実施例 18 について、この試験の結果を描写し、図 4 C および 4 D は、実施例 15 について、この試験の結果を描写している。実施例 18 および 15 について得られた結果のオーバーレイを描くグラフを図 5 A および 5 B で説明する。

20

## 【0081】

添加剤を有する実施例 18 の試料、具体的には、上記の表 2 の試料 5 a および 4 a もまたこのレオロジー試験を受けた。これらの試料について得られた結果を描くグラフを、図 6 A および 6 B についてそれぞれ説明する。

30

## 【0082】

(実施例 27)

約 18 重量%の PLURONIC F-127 および約 5 重量%の PLURONIC F-68 を使用して、別の試料を調製した。添加剤を含まないこの材料のゲル化温度は、約 36 °C ~ 約 37 °C であった。約 50 mg の NaCl を添加すると、ゲル化温度は約 35 °C であり、約 100 mg の NaCl を添加すると、ゲル化温度は約 33 °C であった。この試料は、実施例 26 に記載のようなレオロジー試験を受けた。添加剤を含まない試料についての試験の結果を描くグラフを図 5 C として提供し、100 mg の NaCl を有する試料についての試験の結果を描くグラフを図 5 D として提供する。

40

## 【0083】

(実施例 28)

とりわけ、ヒトへの注入に好適な水性可溶化媒体に、約 18 重量%のポリキサマー (PLURONIC F-127) と約 5 重量%のポリキサマー (PLURONIC F-68) とを組み合わせることによって、添加剤を含まない実施例 27 の組成物を調製する。60 歳の男性の盲腸付近の無茎性絨毛腺腫に、液体として粘膜下組織に組成物を注入する。液体組成物は、男性の体温と接触するとゲル化する。スネアを使用して、無茎性ポリープを少しずつ除去する。第 1、第 2、または第 3 の切除後に、ゲル化組成物はポリープから漏出しない。切除は、ポリープ切除の完了まで続く。

50

## 【0084】

## (実施例29)

とりわけ、ヒトへの注入に好適な水性媒体に、約20重量%の第1のポリキサマー（PLURONIC F-127）と約5重量%の第2のポリキサマー（PLURONIC F-68）とを組み合わせることによって、実施例18の組成物を調製する。65歳の男性の盲腸付近の有茎性ポリープに、せん断低粘稠化ゲルとして粘膜下組織に組成物を注入する。ゲル組成物は、男性の体温と接触するとさらに増粘化する。スネアを使用して、ポリープを少しずつ除去する。ポリープ切除中、ゲル化したせん断低粘稠化組成物はポリープから漏出しない。

## 【0085】

10

## (実施例30)

とりわけ、ヒトへの注入に好適な水性可溶化媒体に、約18重量%のポリキサマー（PLURONIC F-127）と約5重量%のポリキサマー（PLURONIC F-68）とを組み合わせることによって、実施例27の組成物を調製する。組成物はさらに、約2重量%の化学療法活性薬剤、フルオロウラシル（5-FU）を含む。68歳の男性の盲腸付近の癌性無茎性絨毛腺腫に液体として粘膜下組織に組成物を注入する。液体組成物は、男性の体温と接触するとゲル化する。スネアを使用して、無茎性ポリープを少しずつ除去する。第1、第2、または第3の切除後に、ゲル化組成物はポリープから漏出しない。切除は、ポリープ切除の完了まで続く。さらなる補正処置は必要とされない。

## 【0086】

20

種々の上記で開示された、および他の特徴ならびに機能、またはそれらの代替案は、多くの他の異なるシステムまたは用途に望ましく組み合わされてもよいことが理解されるであろう。また、以下の請求項によって包含されることを目的とする、それらの種々の現在予期されていない、または予測されていない、代替案、修正、変動、または改良も、後に当業者によって行われてもよいことが理解されるであろう。請求項で特に記載されない限り、請求項のステップまたは構成要素は、任意の特定の順序、数、位置、サイズ、形状、角度、色、または材料に関して、本明細書または任意の他の請求項から示唆または暗示されるべきではない。

【図 1 A】

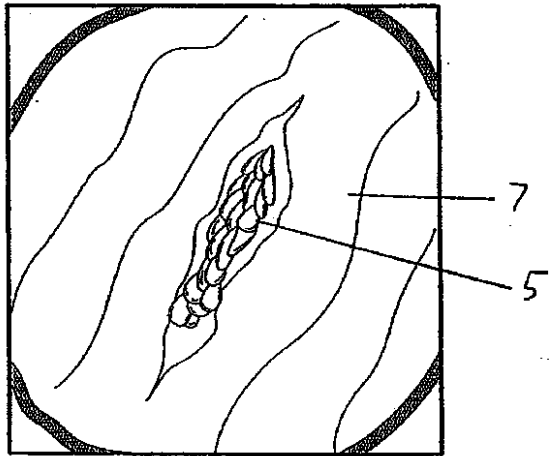


FIG. 1A

【図 1 B】

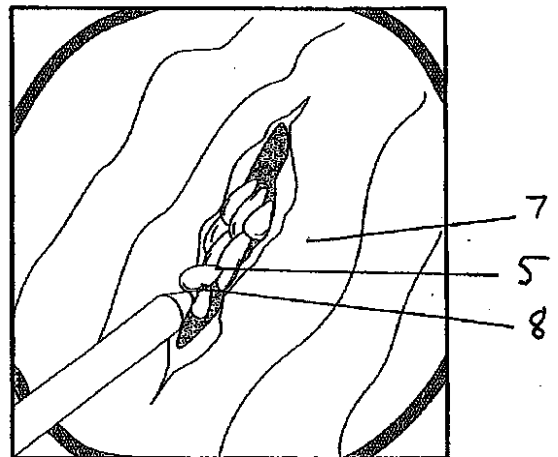


FIG. 1B

【図 1 C】

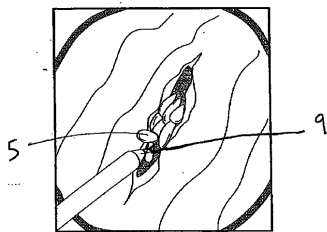


FIG. 1C

【図 1 D】

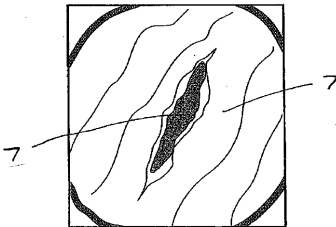


FIG. 1D

【図 2】

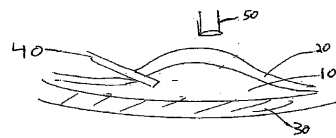


FIG. 2

【図 3】

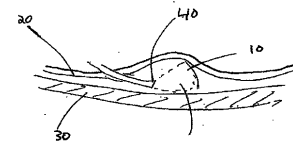
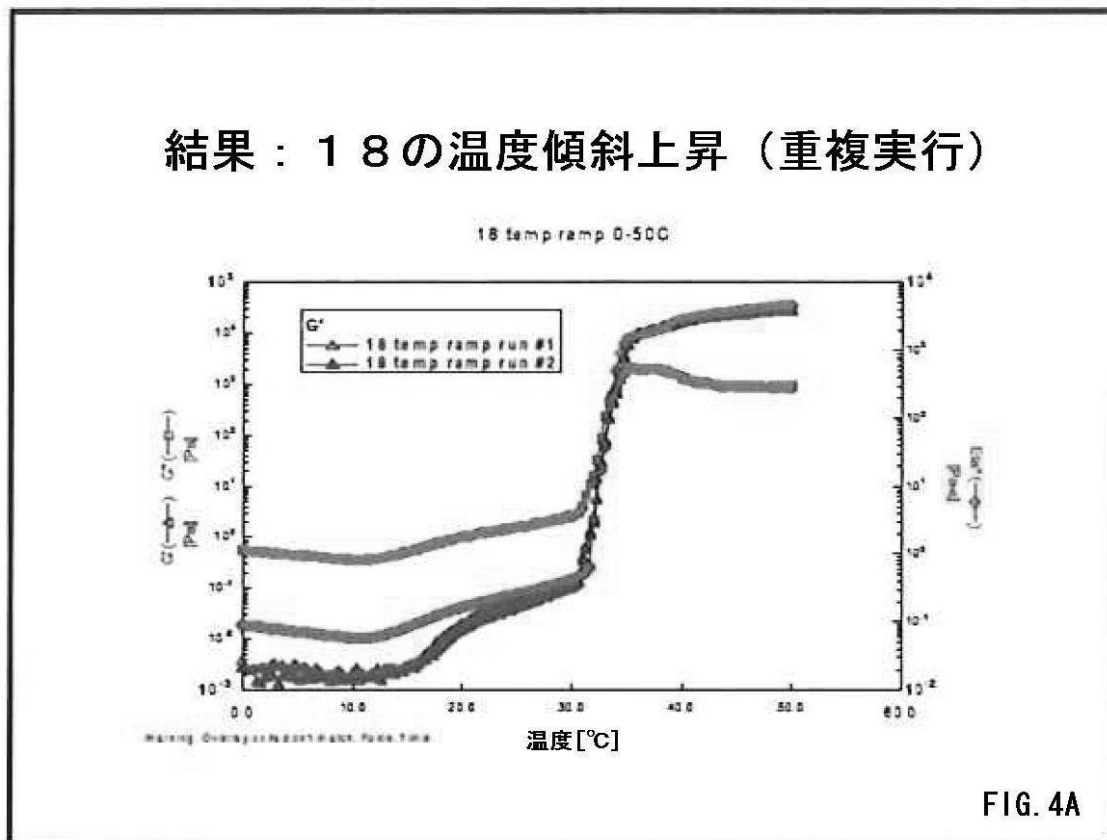
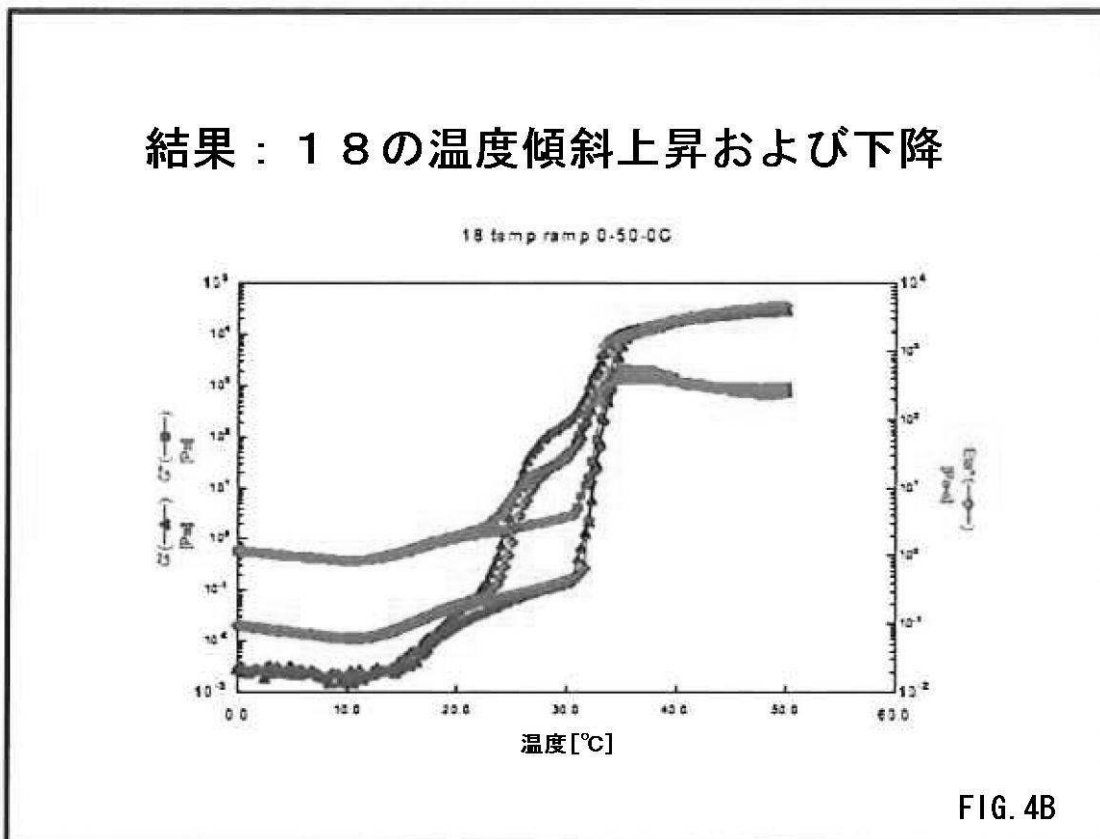


FIG. 3

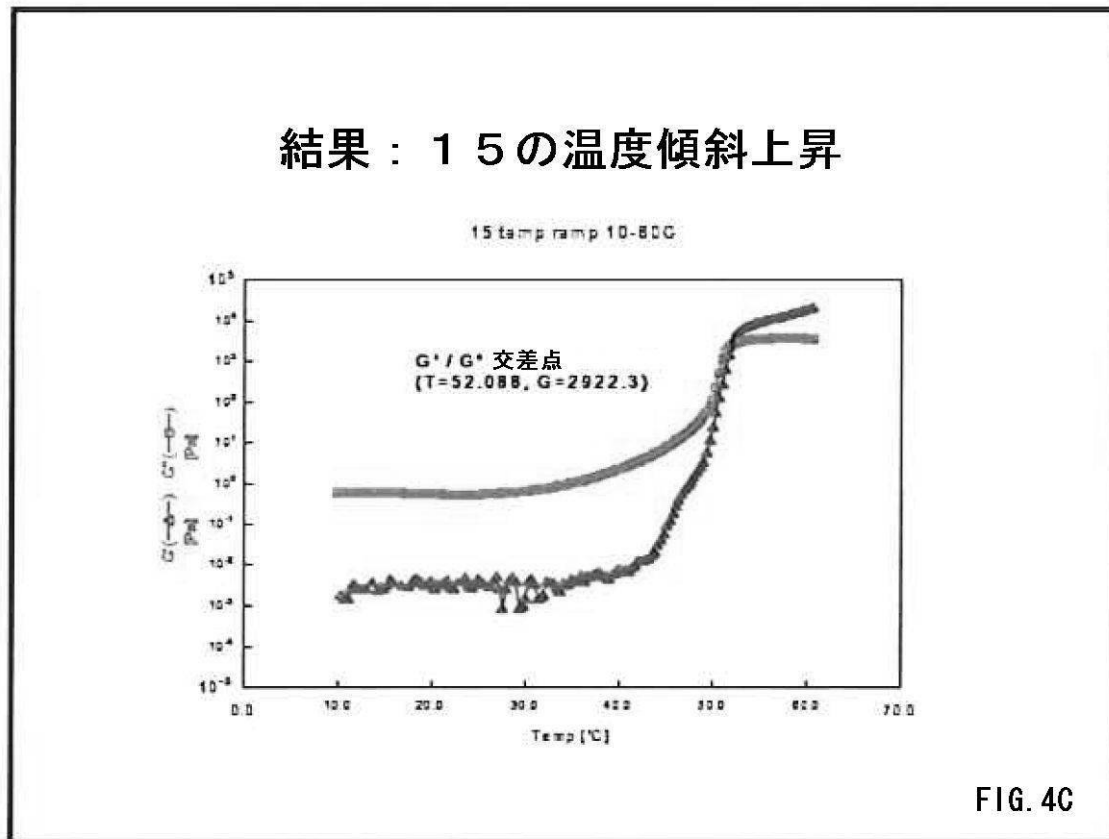
【図 4 A】



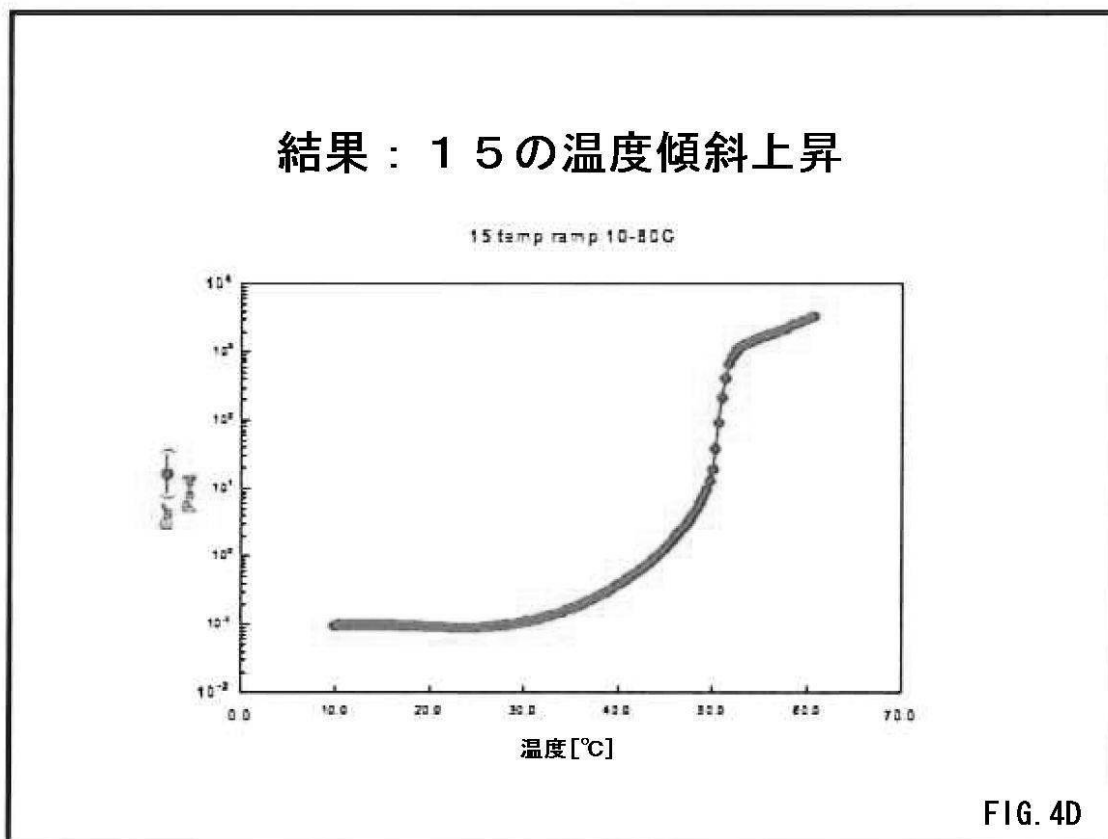
【図 4 B】



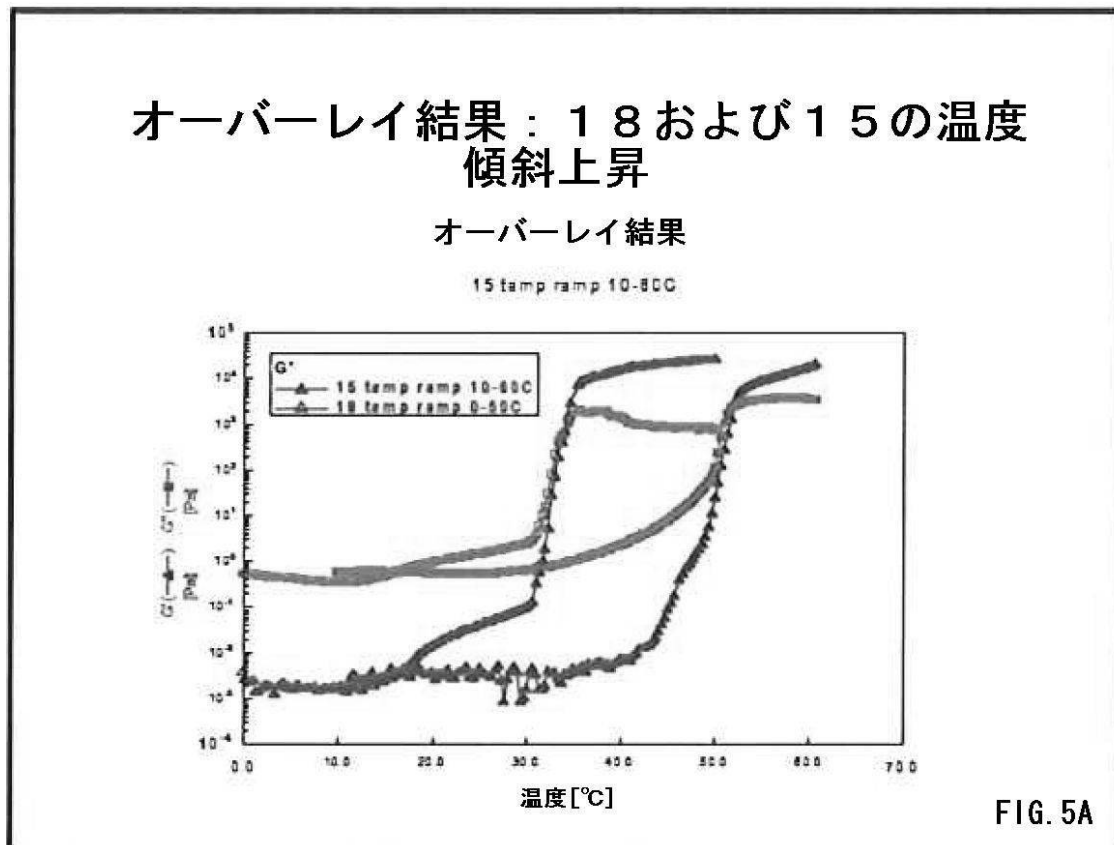
【図 4 C】



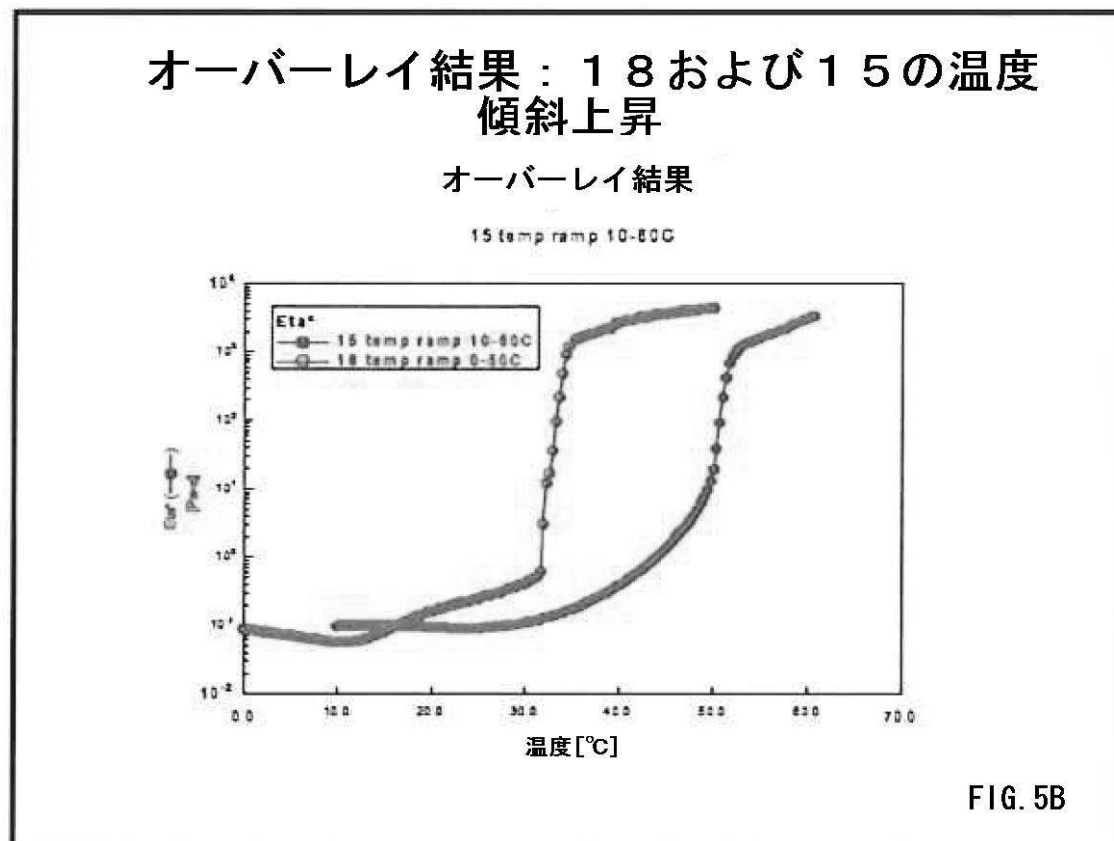
【図 4 D】



【図 5 A】



【図 5 B】



【図 5 C】

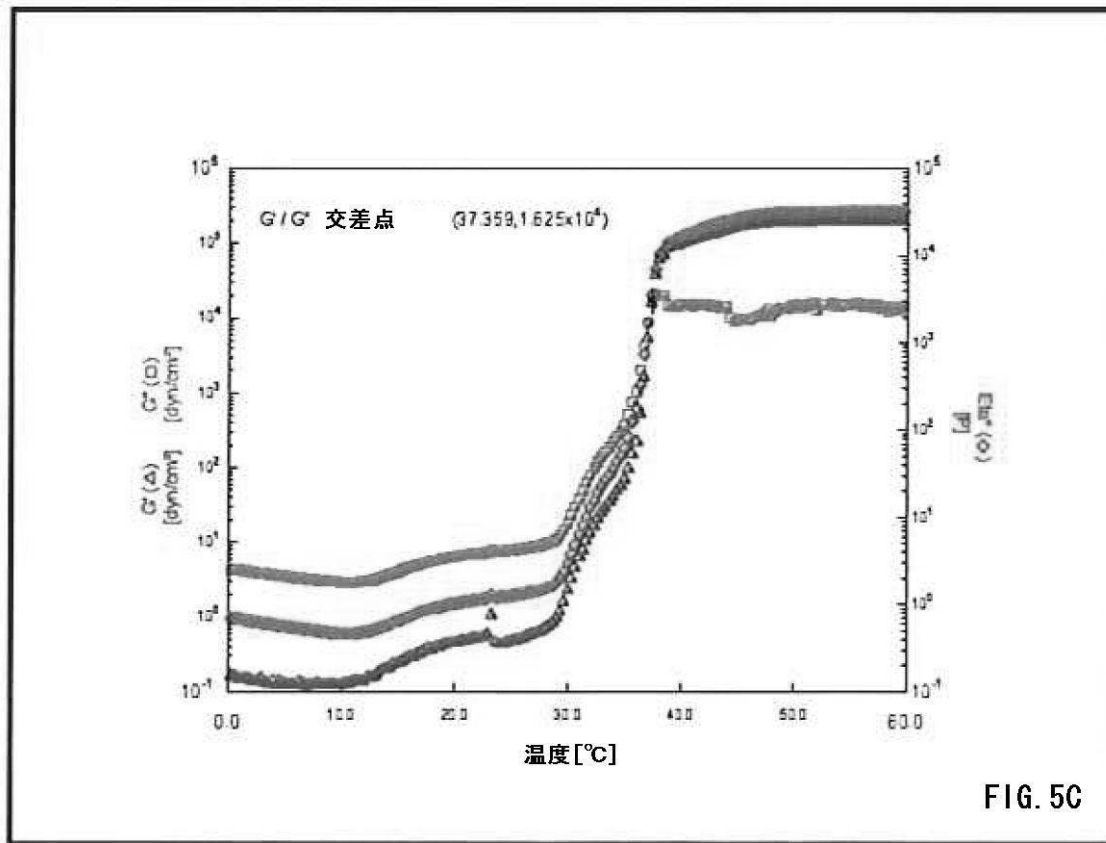


FIG. 5C

【図 5 D】

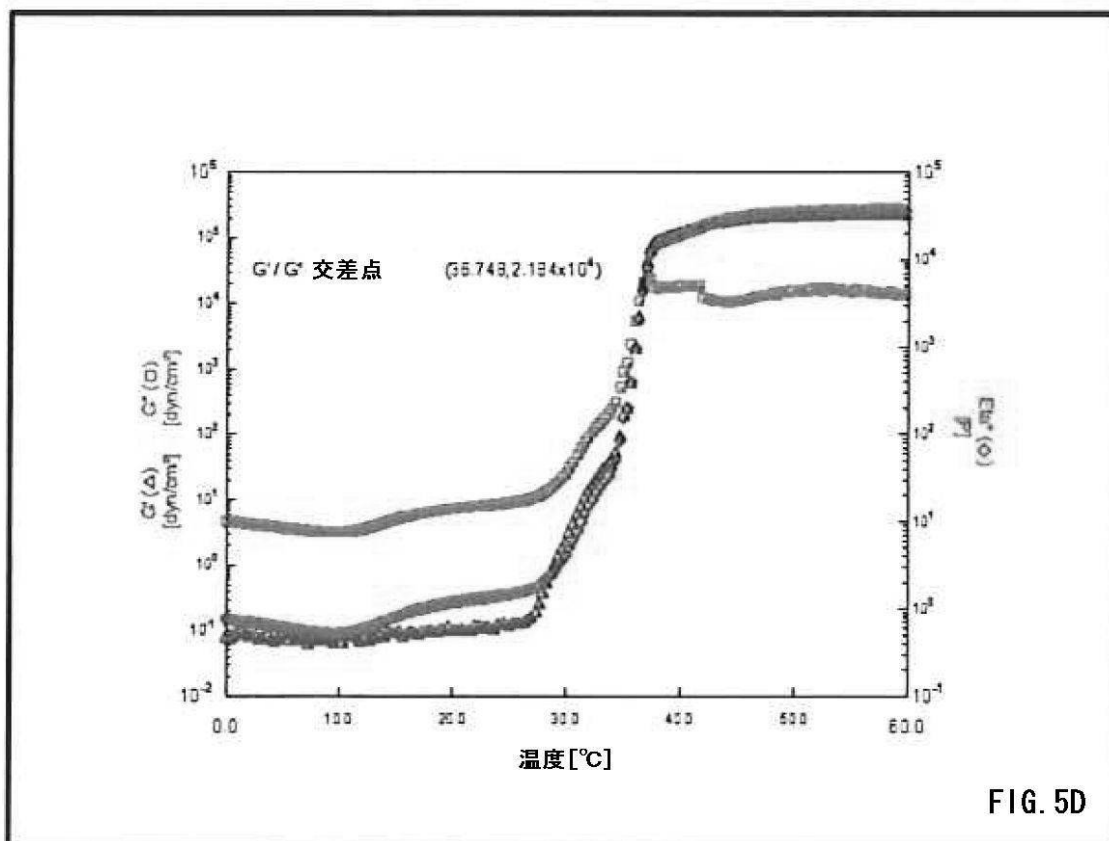
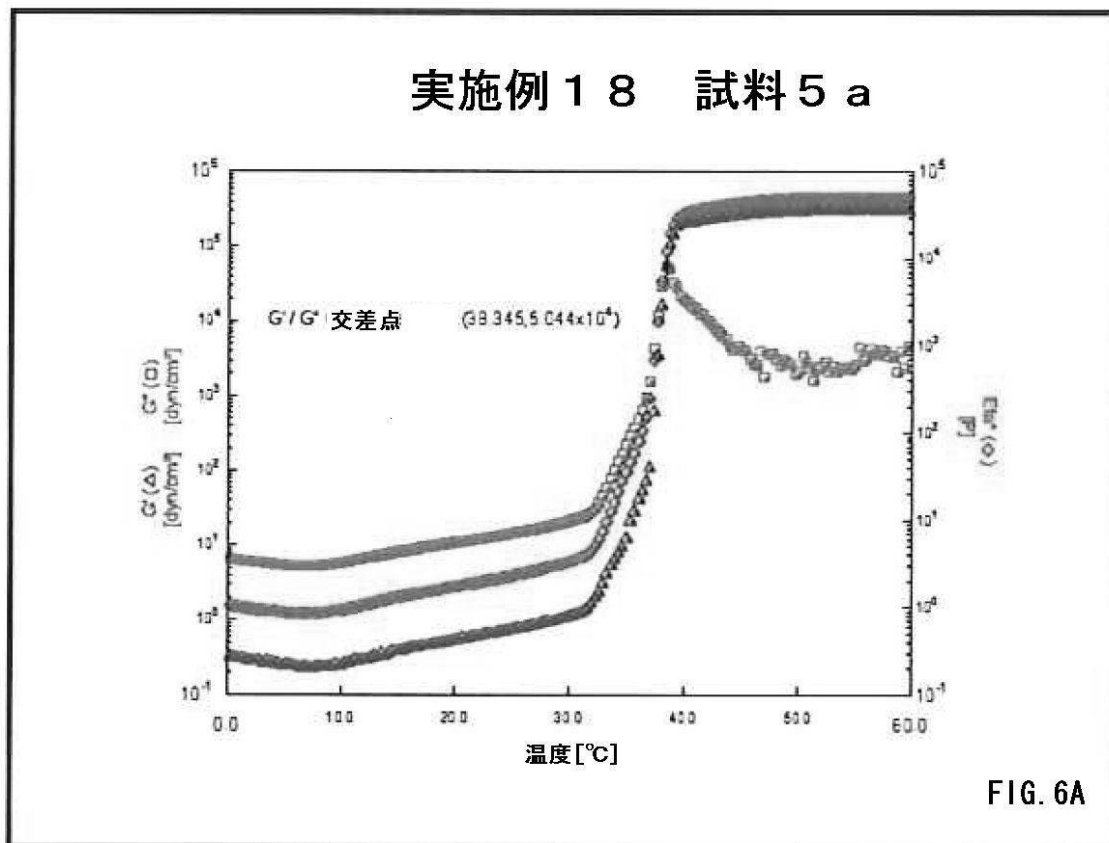


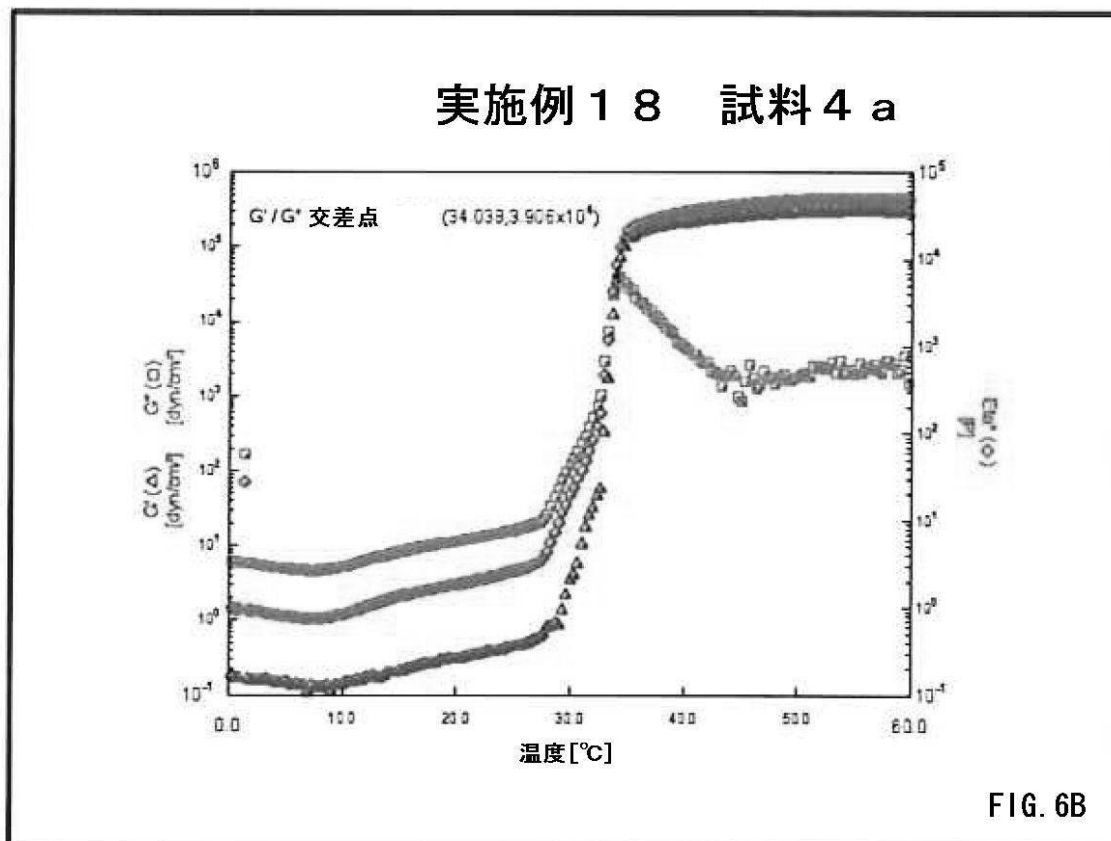
FIG. 5D



【図 6 A】



【図 6 B】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/59985

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(8) - A61B 17/24 (2008.04)<br>USPC - 606/110<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61B 17/24 (2008.04)<br>USPC: 606/110<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>USPC: 424/9.1, 9.6<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB), Google patent, Google Scholar<br>Search Terms: submucosa, polyp, external stimuli, palpation, response, pressure sensors, force sensors, cameras, surface geometry scanning devices, light source, camera, media, saline, thermally responsive polymer, thermoreversible polymer, state of health, cancer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                            |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                            |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Relevant to claim No.                                                                      |
| X<br>--<br>Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | US 6,596,257 B2 (Bryan) 22 July 2003 (22.07.2003), col 18, ln 13-16; col 12, ln 52-54; col 3, ln 54-57; col 4, ln 12-16; col 62, ln 29-31; col 62, ln 2-4; col 67, ln 13-22; col 64, ln 9-14; col 21, ln 4-7; col 74, ln 57 to col 75, ln 8; col 3, ln 8-12; col ln 23-26; col 49, ln 55-67; col 6, ln 23-27; col 6, ln 38-44; col 67, ln 23-26; col 65, ln 57-62; col 67, ln 50-52; col 36, ln 21; col 57, ln 20-27 | 1, 2, 4-7, 10-13, 15-18, 20<br>3, 8, 9, 14, 19                                             |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 4,411,257 A (Machida) 25 October 1983 (25.10.1983), col 1, ln 23-24; col 1, ln 53-55                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3, 14, 19                                                                                  |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 6,488,659 A (Rosenman) 03 December 2002 (03.12.2002), col 3, ln 8-13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 8, 9                                                                                       |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                            |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                            |
| Date of the actual completion of the international search<br>24 September 2008 (24.09.2008)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Date of mailing of the international search report<br><b>01 OCT 2008</b>                   |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Authorized officer:<br>Lee W. Young<br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774 |

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ハイニンリッヒ, ラッセル

アメリカ合衆国 コネチカット 06443, マディソン, ビーバー ポンド ロード 11  
Fターム(参考) 4C061 HH51 HH56 QQ02 QQ04  
4C117 XE27 XE34

|                |                                                                                                       |         |            |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)        | <无法获取翻译>                                                                                              |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">JP2010524575A5</a>                                                                        | 公开(公告)日 | 2012-05-10 |
| 申请号            | JP2010504168                                                                                          | 申请日     | 2008-04-11 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 柯惠有限合伙公司                                                                                              |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 泰科医疗集团有限合伙企业                                                                                          |         |            |
| [标]发明人         | ハドバアーモドアール<br>ハインリッヒラッセル                                                                              |         |            |
| 发明人            | ハドバ, アーモド アール.<br>ハインリッヒ, ラッセル                                                                        |         |            |
| IPC分类号         | A61B1/00 A61B5/00                                                                                     |         |            |
| CPC分类号         | A61B5/00 A61B1/313 A61B5/411 A61B17/3478 A61B2017/00022 A61B2017/00057 A61B2017/00269<br>A61B2090/064 |         |            |
| FI分类号          | A61B1/00.300.D A61B5/00.101.M                                                                         |         |            |
| F-TERM分类号      | 4C061/HH51 4C061/HH56 4C061/QQ02 4C061/QQ04 4C117/XE27 4C117/XE34                                     |         |            |
| 优先权            | 60/923901 2007-04-17 US                                                                               |         |            |
| 其他公开文献         | JP2010524575A                                                                                         |         |            |

#### 摘要(译)

提供了用于检查和去除息肉的系统和方法。使用本公开的方法和系统，可以确定息肉是原位的良性还是癌性的。