

(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2018-519060

(P2018-519060A)

(43) 公表日 平成30年7月19日(2018.7.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 25/00 (2006.01)	A 6 1 M 25/00 5 4 0	4 C 1 6 0
A 6 1 B 17/3207 (2006.01)	A 6 1 B 17/3207	4 C 1 6 7
A 6 1 M 11/00 (2006.01)	A 6 1 M 11/00 3 0 0 Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2017-566788 (P2017-566788)
 (86) (22) 出願日 平成28年6月24日 (2016. 6. 24)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年2月21日 (2018. 2. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/039228
 (87) 国際公開番号 W02016/210254
 (87) 国際公開日 平成28年12月29日 (2016. 12. 29)
 (31) 優先権主張番号 62/184, 434
 (32) 優先日 平成27年6月25日 (2015. 6. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/190, 910
 (32) 優先日 平成27年7月10日 (2015. 7. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 15/190, 730
 (32) 優先日 平成28年6月23日 (2016. 6. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508132034
 カーディオバスキュラー システムズ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、5 5 1 1 2 ミネソタ州
 、セント・ポール、オールド・ハイウェイ
 ・8・ノース・ウェスト、1 2 2 5
 (74) 代理人 110001195
 特許業務法人深見特許事務所
 (72) 発明者 スクーエンル, ビクター・エル
 アメリカ合衆国、5 5 1 1 2 ミネソタ州
 、セント・ポール、オールド・ハイウェイ
 ・8・ノース・ウェスト、1 2 2 5

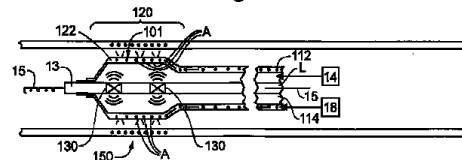
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 管腔内薬剤送達および取込みを強化するための装置、システムおよび方法

(57) 【要約】

本開示は一般に、薬剤または治療薬を生体導管、たとえば血管腔に適用することに関する方法、装置およびシステムに関する。より特定的には、本発明は、マイクロバブル内にカプセル化された薬剤または治療薬の取込みを超音波エネルギーと組合わせて強化すること、および、患者の血液パルスと周波数が一致し得るパルス発生器を使用して周期的に薬剤または治療薬を適用することを含む。

Fig. 2A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療対象領域における生体導管の壁にマイクロカプセル化された治療薬を投与し、治療上有効な量の前記治療薬を送達する効率を高めるためのシステムであって、前記生体導管は直径を有し、前記システムは、

前記生体導管内に少なくとも部分的に挿入され、管腔を含むカテーテルと、

前記カテーテルの遠位端の近傍に取付けられた膨張可能バルーンとを含み、前記膨張可能バルーンは、

膨張可能区分と、

前記膨張可能区分にあり、複数の穴が通っている中間区分とを含み、前記システムはさらに、

前記複数の穴と流体連通している治療薬注入管腔と、

マイクロカプセル化された治療薬を内部に含み、前記治療薬注入管腔と流体連通している治療薬貯蔵部と、

前記治療薬貯蔵部、前記治療薬注入管腔、および前記穴と流体連通しているポンプ機構と、

前記膨張可能バルーンの前記膨張可能区分および前記中間区分の内部で前記カテーテル上に配置された少なくとも1つの超音波振動子とを含む、システム。

【請求項 2】

前記膨張可能バルーンの前記膨張可能区分および前記中間区分の内部で前記カテーテル上に配置された2つの超音波振動子をさらに含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記カテーテルの前記管腔に配置されたガイドワイヤをさらに含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記システムはさらに、前記カテーテルの前記管腔で受けられる可撓性の回転可能な駆動軸を含み、前記駆動軸はそれを通る管腔を含み、

前記システムはさらに、可撓性の前記駆動軸に取付けられた研磨ヘッドを含み、

ガイドワイヤが前記駆動軸の管腔内で受けられる、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

治療対象領域における生体導管の壁にマイクロカプセル化された治療薬を投与し、治療上有効な量の前記治療薬を送達する効率を高めるためのシステムであって、前記生体導管は直径を有し、前記システムは、

前記生体導管内に少なくとも部分的に挿入され、管腔を含むカテーテルと、

前記カテーテルの遠位端の近傍に取付けられた膨張可能バルーンとを含み、前記膨張可能バルーンは、

膨張可能区分と、

前記膨張可能区分にあり、複数の穴が通っている中間区分と、

内面を有する遠位端とを含み、前記システムはさらに、

前記膨張可能バルーンの前記遠位端の前記内面に取付けられた超音波反射体と、

前記複数の穴と流体連通している治療薬注入管腔と、

空気供給部と、ならびに前記膨張可能バルーンの前記膨張可能区分および前記中間区分と流体連通しているバルーン注入管腔と、

マイクロカプセル化された治療薬を内部に含み、前記治療薬注入管腔と流体連通している治療薬貯蔵部と、

前記治療薬貯蔵部、前記治療薬注入管腔、および前記穴と流体連通しているポンプ機構と、

前記膨張可能バルーンより近位にある位置で前記カテーテル上に配置され、前記バルーン注入管腔および前記超音波反射体と作動的に連通している少なくとも1つの超音波振動子とを含む、システム。

10

20

30

40

50

【請求項 6】

前記膨張可能バルーンより近位にある位置で前記カテーテル上に配置され、前記バルーン注入管腔および前記超音波反射体と作動的に連通している２つの超音波振動子をさらに含む、請求項 5 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記カテーテルの前記管腔に配置されたガイドワイヤをさらに含む、請求項 5 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記システムはさらに、前記カテーテルの前記管腔で受けられる可撓性の回転可能な駆動軸を含み、前記駆動軸はそれを通る管腔を含み、

10

前記システムはさらに、可撓性の前記駆動軸に取付けられた研磨ヘッドを含み、ガイドワイヤが前記駆動軸の管腔内で受けられる、請求項 5 に記載のシステム。

【請求項 9】

患者の身体内に位置する治療対象領域における生体導管の壁にマイクロカプセル化された治療薬を投与し、治療上有効な量の前記治療薬を送達する効率を高めるためのシステムであって、前記生体導管は直径を有し、前記システムは、

前記生体導管内に少なくとも部分的に挿入され、管腔を含むカテーテルと、

前記カテーテルの遠位端の近傍に取付けられた膨張可能バルーンとを含み、前記膨張可能バルーンは、

膨張可能区分と、

20

前記膨張可能区分にあり、複数の穴が通っている中間区分とを含み、前記治療対象領域および前記中間区分およびそれを通る穴は少なくとも部分的に整列され、前記膨張可能バルーンはさらに、

内面を有する遠位端を含み、前記システムはさらに、

前記複数の穴と流体連通している治療薬注入管腔と、

空気供給部と、ならびに前記膨張可能バルーンの前記膨張可能区分および前記中間区分と流体連通しているバルーン注入管腔と、

マイクロカプセル化された治療薬を内部に含み、前記治療薬注入管腔と流体連通している治療薬貯蔵部と、

前記治療薬貯蔵部、前記治療薬注入管腔、および前記穴と流体連通しているポンプ機構と、

30

前記治療対象領域および前記中間区分およびそれを通る前記穴と少なくとも部分的に整列して前記患者の身体上に配置された少なくとも一つの超音波振動子とを含む、システム。

【請求項 10】

前記患者の身体の向かい合う側に配置された２つの超音波振動子をさらに含み、前記２つの超音波振動子の各々は、前記治療対象領域および前記中間区分およびそれを通る前記穴と少なくとも部分的に整列している、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記カテーテルの前記管腔に配置されたガイドワイヤをさらに含む、請求項 9 に記載のシステム。

40

【請求項 12】

前記システムはさらに、前記カテーテルの前記管腔で受けられる可撓性の回転可能な駆動軸を含み、前記駆動軸はそれを通る管腔を含み、

前記システムはさらに、可撓性の前記駆動軸に取付けられた研磨ヘッドを含み、ガイドワイヤが前記駆動軸の管腔内で受けられる、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 13】

治療対象領域における生体導管の壁にマイクロカプセル化された治療薬を投与し、治療上有効な量の前記治療薬を送達する効率を高めるためのシステムであって、前記生体導管は直径を有し、前記システムは、

50

前記生体導管内に少なくとも部分的に挿入され、管腔を含むカテーテルと、
前記カテーテルの遠位端の近傍に取付けられた膨張可能バルーンとを含み、前記膨張可能バルーンは、

膨張可能区分と、

前記膨張可能区分にある中間区分とを含み、前記中間区分は外面を有し、その上にマイクロカプセル化された治療薬のコーティングを含み、前記膨張可能バルーンはさらに、
内面を有する遠位端を含み、前記システムはさらに、

前記膨張可能バルーンの前記遠位端の前記内面に取付けられた超音波反射体と、
複数の穴と流体連通している治療薬注入管腔と、

空気供給部と、ならびに前記膨張可能バルーンの前記膨張可能区分および前記中間区分と流体連通しているバルーン注入管腔と、

前記膨張可能バルーンより近位にある位置で前記カテーテル上に配置され、前記バルーン注入管腔および前記超音波反射体と作動的に連通している少なくとも1つの超音波振動子とを含む、システム。

【請求項14】

前記膨張可能バルーンより近位にある位置で前記カテーテル上に配置され、前記バルーン注入管腔および前記超音波反射体と作動的に連通している2つの超音波振動子をさらに含む、請求項13に記載のシステム。

【請求項15】

前記カテーテルの前記管腔に配置されたガイドワイヤをさらに含む、請求項13に記載のシステム。

【請求項16】

前記システムはさらに、前記カテーテルの前記管腔で受けられる可撓性の回転可能な駆動軸を含み、前記駆動軸はそれを通る管腔を含み、

前記システムはさらに、可撓性の前記駆動軸に取付けられた研磨ヘッドを含み、
ガイドワイヤが前記駆動軸の管腔内で受けられる、請求項13に記載のシステム。

【請求項17】

治療対象領域における生体導管の壁にマイクロカプセル化された治療薬を投与し、治療上有効な量の前記治療薬を送達する効率を高めるためのシステムであって、前記生体導管は直径を有し、前記システムは、

前記生体導管内に少なくとも部分的に挿入され、管腔を含むカテーテルと、

前記カテーテルの遠位端の近傍に取付けられた膨張可能バルーンとを含み、前記膨張可能バルーンは、

膨張可能区分と、

前記膨張可能区分にあり、外面を含み、その上にマイクロカプセル化された治療薬のコーティングを有する中間区分とを含み、前記システムはさらに、

前記膨張可能区分と流体連通しているバルーン膨張管腔と、

前記膨張可能バルーンの前記膨張可能区分および前記中間区分の内部で前記カテーテル上に配置され、前記中間区分およびその上のマイクロカプセル化された治療薬の前記コーティングと作動的に連通している少なくとも1つの超音波振動子とを含む、システム。

【請求項18】

前記膨張可能バルーンの前記膨張可能区分および前記中間区分の内部で前記カテーテル上に配置された2つの超音波振動子をさらに含む、請求項17に記載のシステム。

【請求項19】

前記カテーテルの前記管腔に配置されたガイドワイヤをさらに含む、請求項17に記載のシステム。

【請求項20】

前記システムはさらに、前記カテーテルの前記管腔で受けられる可撓性の回転可能な駆動軸を含み、前記駆動軸はそれを通る管腔を含み、

前記システムはさらに、可撓性の前記駆動軸に取付けられた研磨ヘッドを含み、

10

20

30

40

50

ガイドワイヤが前記駆動軸の管腔内で受けられる、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 21】

患者の治療対象領域における生体導管の壁に治療薬を投与し、治療上有効な量の前記治療薬を送達する効率を高めるためのシステムであって、前記生体導管は直径を有し、前記システムは、

前記生体導管内に少なくとも部分的に挿入され、管腔を含むカテーテルと、

前記カテーテルの遠位端の近傍に取付けられた膨張可能バルーンとを含み、前記膨張可能バルーンは、

膨張可能部分と、

前記膨張可能部分にあり、複数の穴が通っている中間区分とを含み、前記システムはさらに、

前記複数の穴と流体連通している治療薬注入管腔と、

マイクロカプセル化された治療薬を内部に含み、前記治療薬注入管腔と流体連通している治療薬貯蔵部と、

空気供給部および前記膨張可能バルーンと流体連通しているバルーン注入管腔と、

前記治療薬貯蔵部、前記治療薬注入管腔、および前記穴と流体連通しているポンプ機構と、

前記治療薬貯蔵部および前記治療薬注入管腔の内部の前記マイクロカプセル化された治療薬と作動的に連通しており、さらに、ある範囲の治療上有効な周波数を生成し、前記マイクロカプセル化された治療薬に印加するように適合されたパルス発生器とを含む、システム。

【請求項 22】

前記バルーン注入管腔と流体連通しており、前記膨張可能部分より遠位に位置する閉塞バルーンをさらに含む、請求項 21 に記載のシステム。

【請求項 23】

前記バルーン注入管腔と流体連通しており、前記膨張可能部分より近位に位置する閉塞部分をさらに含む、請求項 22 に記載のシステム。

【請求項 24】

前記患者および前記パルス発生器と作動的に連通しており、前記患者の血液パルス測定可能な EKG モニタをさらに含む、請求項 21 に記載のシステム。

【請求項 25】

前記患者および前記パルス発生器と作動的に連通している EKG モニタをさらに含む、請求項 23 に記載のシステム。

【請求項 26】

生成され印加された前記ある範囲の治療上有効な周波数は、前記患者の血液パルス周波数と一致する、請求項 21 に記載のシステム。

【請求項 27】

生成され印加された前記ある範囲の治療上有効な周波数は、前記 EKG モニタによって測定された血液パルス周波数と一致する、請求項 25 に記載のシステム。

【請求項 28】

患者の生体導管の壁に投与された治療薬の取込みを強化するための方法であって、

複数の穴を有するバルーンを提供するステップと、

前記穴と流体連通するように少なくとも治療上有効な量の前記治療薬を提供するステップと、

前記導管の壁と作動的に連通するように前記複数の穴を配置するステップと、

前記少なくとも治療上有効な量の前記治療薬が前記穴を通して前記導管の壁と接触するように動くことを可能にするステップと、

前記少なくとも治療上有効な量の前記治療薬を選択可能な周波数でパルス化するステップとを含む、方法。

【請求項 29】

10

20

30

40

50

前記治療薬がマイクロカプセル化されるステップをさらに含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記選択可能な周波数は少なくとも前記患者の血液パルスの周波数である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

前記パルス化するステップを達成するためにパルス発生器を提供するステップをさらに含む、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記患者および前記パルス発生器と作動的に接続された EKG モニタを提供するステップと、

10

前記 EKG モニタを用いて前記患者の血液パルス周波数を測定するステップと、

前記パルス化するステップの前記選択可能な周波数が少なくとも前記患者の測定された前記血液パルス周波数と同じくらいの大きさであることを保証するステップとをさらに含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

治療対象領域内の患者の生体導管の壁に投与されたマイクロカプセル化された治療薬の取込みを強化するための方法であって、

複数の穴を有するバルーンを提供するステップと、

前記穴と流体連通するように少なくとも治療上有効な量のマイクロカプセル化された前記治療薬を提供するステップと、

20

前記導管の壁と作動的に連通するように前記複数の穴を配置するステップと、

前記少なくとも治療上有効な量のマイクロカプセル化された前記治療薬が前記穴を通過して前記導管の壁と接触するように動くことを可能にするステップと、

前記複数の穴および前記治療対象領域と作動的に整列するように少なくとも 1 つの超音波振動子を提供するステップと、

ソノレーション、および、前記生体導管の壁におけるマイクロカプセル化された前記治療薬の強化された取込みを誘導するために、前記少なくとも 1 つの超音波振動子を用いて超音波周波数を生成するステップと、

前記生体導管の壁の細胞への前記治療薬の送達を強化するステップとを含む、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本願は、「管腔内薬剤送達を向上させるための装置、システムおよび方法」(Devices, Systems and Methods for Improving Intraluminal Drug Delivery)と題された、2015年6月25日に出願された米国仮出願第62/184,434号の利益を主張し、「マイクロバブルおよび超音波を用いて血管系薬剤取込みを強化するための装置、システムおよび方法」(Device, Systems and Methods for Enhancing Vasculature Drug Uptake With Microbubbles and Ultrasound)と題された、2015年7月10日に出願された米国仮出願第62/190,910号の利益を主張する。当該各仮出願の内容全体がここに引用により援用される。

40

【0002】

発明の分野

本開示は一般に、薬剤または治療薬を生体管腔、たとえば血管腔に適用することに関する方法、装置およびシステムに関する。より特定的には、本発明は、マイクロバブル内にカプセル化された薬剤または治療薬の取込みを超音波エネルギーと合わせて強化すること、および、パルス発生器を使用して周期的に薬剤または治療薬を適用することを含む。

【背景技術】

【0003】

50

発明の背景

狭窄物質の除去を試みるために、数種類の回転アテローム切除術用装置が開発されてきた。たとえば、米国特許第6,494,890号(Shturman:シュターマン)は、拡大された偏心区分を有する駆動軸を有し、この拡大された区分の少なくとも一部が研磨材で覆われたアテローム切除術用装置を開示する。高速で回転されると、研磨部分は動脈から狭窄組織を除去することができる。この装置は、高速動作中の軌道回転運動に一部起因して、拡大された偏心区分の静止直径よりも大きい直径まで動脈を開くことができる。米国特許第6,494,890号の開示は、その全体がここに引用により援用される。

【0004】

閉塞された導管、たとえば血管を開き、それを通る正常な流体流を回復させるためにどんな手法が使用されようと、1つの問題が残る。それは、再狭窄である。治療された導管および血管のうちのある割合が、ある期間の後に再閉塞(再狭窄)するであろう。その割合は、症例の30~40%にも及ぶ。再狭窄が生じると、流体、たとえば血液の流れを再構築するために、元々の処置が繰り返されてもよく、または代替的な方法が使用されてもよい。

10

【0005】

上述の治療方法の各々によって共有される関連する共通性は、各々が導管壁への何らかの外傷をもたらすということである。再狭窄はさまざまな理由で生じ、各々外傷を伴う。小さい血塊が動脈壁上に生じるかもしれない。壁における小さい裂傷は、高血栓形成性である異物およびタンパク質に血液を暴露させる。結果として生じる血塊は徐々に大きくなる場合があり、血塊内の血小板によって放出された成長ホルモンを含む場合さえある。また、他の細胞、たとえばマクロファージによって放出された成長ホルモンが、罹患領域における平滑筋細胞および線維芽細胞を異常な態様で増殖させる場合がある。上述の方法に起因して導管壁には損傷があるかもしれない、それは炎症をもたらし、それは、新組織の成長をもたらすかもしれない。

20

【0006】

ある治療物質が再狭窄の防止および/または抑制にプラスの効果をもたらし得ることが公知である。これらの物質をある治療用量、罹患領域に適用する際、いくつかの困難が現われる。たとえば、治療を必要とする領域は非常に小さく、局所的である。導管における流体、たとえば血液の流れは連続的で、壁に沿った流れの境界をもたらし、それは、治療物質が、治療効果があると考えられる用量範囲内で局所的な対象領域に到達するように、分断されなければならない。技術は、対象領域を標的とするためにこの流れの境界を突破するための機構を適切に提供することができず、代わりに、概して、治療物質を静脈内手段または管腔内注入のいずれかによって、導管の一般流内に、治療効果がある用量よりもはるかに多い用量で配置することを選ぶ。なぜなら、大部分の治療物質は単に下流に流れ、全身で吸収されるかまたは排泄物として排除されるためである。たとえば、静脈内医薬品は、対象領域を標的とすることなく、静脈によって全身に送達され、または、たとえば管腔内注入を通して局部的に送達される。そのような不必要な全身暴露は、対象領域から離れた領域、組織、および/または器官において、未解明で不必要な逆効果をもたらす。明らかに、全身送達および暴露は、単一の管腔内対象領域を有する疾患または症状の治療にはあまり適さない。

30

40

【0007】

治療用量の治療物質の局所的適用の潜在的有用性は、冠動脈の治療に限定されない。冠動脈送達を越えて、アテローム性動脈硬化の他の部位、たとえば腎動脈、腸骨動脈、大腿動脈、遠位脚動脈、および頸動脈、ならびに、伏在静脈グラフト、人工血管、および血液透析に使用される動静脈シャントが、局所的治療物質送達方法および機構のための適切な生体導管であろう。また、潜在的有用性は血管に限定されず、治療に適している対象領域を有するあらゆる生体導管が、そのような治療方法および機構から利益を得てもよい。

【0008】

一般に、薬剤および/または治療薬を管腔壁に導入する場合、公知の薬剤送達システム

50

は、対象領域における血流の停止、または管腔壁との物理的接触に依拠する。前者の場合、対象領域における内皮組織および内皮細胞は、バルーンの閉塞部分からの張力を受けている。後者の場合、対象領域における内皮組織および内皮細胞は、薬剤または薬を注射するのに必要な注射圧力からの一定圧力を、管腔壁での適用のために、流れる流体を通して受けている。公知のシステムおよび方法は双方とも、内皮細胞および内皮組織を加圧して伸長し、細胞が薬剤または薬を吸収するのに最善ではない条件を作り出す。

【0009】

加えて、薬剤でコーティングされたバルーンは、バルーンの外面上にコーティングされた薬剤または薬の非常に低い取込みに悩まされている。また、大量の薬剤または薬がバルーンから簡単にはげ落ち、したがって、対象患者の身体および非標的器官に暴露される。これらの問題のため、治療効果のある量が実際に対象領域の細胞によって取込まれることを期待して、治療用量よりはるかに多い薬剤または薬をバルーンに塗布しなければならない。残念ながら、患者の身体および非標的器官は、望まない薬剤または薬に暴露される。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明のさまざまな実施形態は、これらの問題に取り組む。

【課題を解決するための手段】

【0011】

発明の簡単な概要

20

本開示は一般に、薬剤または治療薬を生体導管、たとえば血管腔に適用することに関する方法、装置およびシステムに関する。より特定的には、本発明は、マイクロバブル内にカプセル化された薬剤または治療薬の取込みを超音波エネルギーと組合わせて強化すること、および、患者の血液パルスと周波数が一致し得るパルス発生器を使用して周期的に薬剤または治療薬を適用することを含む。

【0012】

血管腔壁内の組織および細胞への薬剤または薬の取込みを向上させるために、薬剤および/または薬は、対象領域、すなわち、動脈などの血管腔内の組織および/または細胞に送達されてもよく、本発明のさまざまな実施形態は、マイクロバブル内への薬剤および/または薬の封入（そのような封入のプロセスは当該技術分野において周知である）を超音波エネルギーと組合せる。一般に、このプロセスはソノポレーション（sonoporation）として公知であり、それは、本発明のさまざまな実施形態では、分子の取込みを可能にするために、対象領域における細胞原形質膜の透過性を修正するための超音波周波数の独創的使用を含む。ソノポレーションは、マイクロバブルの振動および/または音響キャビテーションをもたらして、（1）標的細胞壁における孔の形成、（2）細胞内取込み、および/または（3）細胞間結合における開口（それらはすべて、投与された薬剤が標的対象領域で細胞に入ることをより容易にする）により、カプセル化された薬剤または薬の送達を強化する。

30

【0013】

マイクロバブルに封入された薬剤および/または薬、ならびに超音波の使用により、対象領域内の組織または細胞へのカプセル化された薬剤および/または薬の取込みが強化される。これは、標的組織および/または細胞への薬剤または薬の送達のより高い効率をもたらし、そのため、治療上有効な量が対象領域で適用され取込まれることを達成するために必要な、投与される薬剤および/または薬の用量が、より少なく、より安価になる。

40

【0014】

加えて、およびその結果、ソノポレーションは、（1）必要な投薬用量の減少、および（2）マイクロバブル内への薬剤および/または薬のカプセル化によって、対象患者の身体および非標的器官を薬剤および/または薬への望まない暴露から保護する。そのため、カプセル化された薬剤および/または薬が実際には標的組織および/または細胞に送達されない場合、および、カプセル化しているマイクロバブルが超音波エネルギーの印加によ

50

って破裂しない場合、カプセル化された薬剤および/または薬は、非標的暴露なしで身体から取り除かれる。

【0015】

超音波エネルギーの使用の代替例は、いくつかの実施形態では対象患者の自然の血液パルスと同期され得る周期的なパルス状圧力を用いて、薬剤および/または薬を投与することである。同期された実施形態では、管腔壁の標的領域における細胞は、投与された薬剤および/または薬の強化された取込みを促進している間に、血管、たとえば動脈が経験するのと同じ機械力および生物学的効果を経験するであろう。これに代えて、十分な運動時の、またはおそらくは十分な運動を上回る状態での患者の心拍出量を模倣するために、パルス状圧力の周波数を増加させてもよく、それはとりわけ、治療上有効な量の投与された薬剤および/または薬を取込むために必要な時間を減少させ得る。他の実施形態では、ある範囲のパルス状圧力周波数が提供されてもよい。

10

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1A】本発明の一実施形態の斜視図である。

【図1B】本発明の一実施形態の斜視図である。

【図2A】本発明の一実施形態の側面切断図である。

【図2B】本発明の一実施形態の側面切断図である。

【図3A】本発明の一実施形態の側面切断図である。

【図3B】本発明の一実施形態の側面切断図である。

20

【図4A】本発明の一実施形態の側面切断図である。

【図4B】本発明の一実施形態の側面切断図である。

【図5A】本発明の一実施形態の側面切断図である。

【図5B】本発明の一実施形態の側面切断図である。

【図6A】本発明の一実施形態の側面切断図である。

【図6B】本発明の一実施形態の側面切断図である。

【図7】本発明の一実施形態の概略図である。

【図8】本発明の一実施形態の側面切断図および概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

30

詳細な説明

この発明はさまざまな変更および代替形に適しているが、その詳細を一例として図面に示し、ここに詳細に説明する。しかしながら、意図は、この発明を説明された特定の実施形態に限定することではない、ということが理解されるべきである。逆に、意図は、この発明の精神および範囲内に該当するすべての変更、均等物、および代替物を網羅することである。

【0018】

本発明のさまざまな実施形態は、ここに引用により援用される「偏心回転アテローム切除術用装置」(ECCENTRIC ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE)と題された米国特許第6,494,890号に概して記載されるような回転アテローム切除術システムに取り入れられてもよい。加えて、以下の共同所有された特許または特許出願の開示は、それらの全体がここに引用により援用される:「回転アテローム切除術用装置」(ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE)と題された米国特許第6,295,712号;「アテローム切除術用装置のための偏心駆動軸、および製造のための方法」(ECCENTRIC DRIVE SHAFT FOR ATHERECTOMY DEVICE AND METHOD FOR MANUFACTURE)と題された米国特許第6,132,444号;「アテローム切除術用装置のための偏心駆動軸、および製造のための方法」と題された米国特許第6,638,288号;「回転アテローム切除術のための研磨駆動軸装置」(ABRASIVE DRIVE SHAFT DEVICE FOR ROTATIONAL ATHERECTOMY)と題された米国特許第5,314,438号;「回転アテローム切除術用装置」と題された米国特許第6,217,595号;「アテローム切除術用装置」と題された米国特許第5,554,163号;「研

40

50

磨クラウンを有する回転血管形成術用装置」(ROTATIONAL ANGIOPLASTY DEVICE WITH ABRASIVE CROWN)と題された米国特許第7,507,245号;「径方向に拡張可能な原動機連結を有する回転アテローム切除術用装置」(ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE WITH RADIALY EXPANDABLE PRIME MOVER COUPLING)と題された米国特許第6,129,734号;「高速回転アテローム切除術用装置のための偏心研磨ヘッド」(ECCENTRIC ABRADING HEAD FOR HIGH-SPEED ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICES)と題された米国特許第8,597,313号;「閉塞された病変を開くためのシステム、装置および方法」(SYSTEM, APPARATUS AND METHOD FOR OPENING AN OCCLUDED LESION)と題された米国特許第8,439,937号;「高速回転アテローム切除術用装置のための偏心研磨要素」(ECCENTRIC ABRADING ELEMENT FOR HIGH-SPEED ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICES)と題された米国特許公開第2009/0299392号;「横方向に変位した質量中心を有するアテローム切除術用装置のための複数材料研磨ヘッド」(MULTI-MATERIAL ABRADING HEAD FOR ATHERECTOMY DEVICES HAVING LATERALLY DISPLACED CENTER OF MASS)と題された米国特許公開第2010/0198239号;「予め湾曲した駆動軸を有する回転アテローム切除術用装置」(ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE WITH PRE-CURVED DRIVE SHAFT)と題された米国特許公開第2010/0036402号;「高速回転アテローム切除術用装置のための偏心研磨および切削ヘッド」(ECCENTRIC ABRADING AND CUTTING HEAD FOR HIGH-SPEED ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICES)と題された米国特許公開第2009/0299391号;「高速回転アテローム切除術用装置のための偏心研磨および切削ヘッド」と題された米国特許公開第2010/0100110号;「回転アテローム切除術用研磨クラウン」(ROTATIONAL ATHERECTOMY ABRASIVE CROWN)と題された米国意匠特許第D610258号;「回転アテローム切除術用研磨クラウン」と題された米国意匠特許第D6107102号;「回転アテローム切除術用装置のための双方向拡張可能ヘッド」(BIDIRECTIONAL EXPANDABLE HEAD FOR ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE)と題された米国特許公開第2009/0306689号;「回転アテローム切除術用セグメント化研磨ヘッド、および研磨効率を高める方法」(ROTATIONAL ATHERECTOMY SEGMENTED ABRADING HEAD AND METHOD TO IMPROVE ABRADING EFFICIENCY)と題された米国特許公開第2010/0211088号;「電気モータを有する回転アテローム切除術用装置」(ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE WITH ELECTRIC MOTOR)と題された米国特許公開第2013/0018398号;ならびに「軌道アテローム切除術用装置のガイドワイヤ設計」(ORBITAL ATHERECTOMY DEVICE GUIDE WIRE DESIGN)と題された米国特許第7,666,202号。本発明の実施形態の1つ以上における特徴は、そこに記載されたアテローム切除術用装置の実施形態の1つ以上の特徴と組合されてもよいということが、この発明によって考えられる。

10

20

30

40

50

【0019】

「治療薬」とは、治療効果、予防効果、または診断効果を含むもののそれらに限定されない効果を及ぼすことができるあらゆる物質を含む。このため、治療薬は、抗再狭窄薬剤を含むもののそれらに限定されない、抗炎症薬、抗感染薬、鎮痛薬、抗増殖薬などを含んでもよい。治療薬はさらに、哺乳動物幹細胞を含む。ここに使用されるような治療薬はさらに、他の薬剤、遺伝物質および生体物質を含む。遺伝物質は、ウイルスベクターおよび非ウイルスベクターを含む、人体へ挿入されるよう意図された、有用タンパク質を符号化するDNA/RNAを何ら限定されることなく含む、DNAまたはRNAを意味する。ウイルスベクターは、アデノウイルス、弱体化されたアデノウイルス、アデノ関連ウイルス、レトロウイルス、アルファウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、生体外改変細胞(たとえば幹細胞、線維芽細胞、筋芽細胞、衛星細胞、周皮細胞、心筋細胞、骨格筋細胞、マクロファージ)、複製可能ウイルス、およびハイブリッドベクターを含む。非ウイルスベクターは、人工染色体およびミニ染色体、プラスミドDNAベクター、カチオンポリマー、グラフトコポリマー、中性ポリマーPVP、SP1017、脂質またはリポプレックス、タンパク質形質導入ドメイン(protein transduction domain:PTD)などの標的配列を有するまたは有さないナノ粒子および微粒子を含む。生体物質は、細胞、酵母、細菌、タンパク質、ペプチド、サイトカインおよびホルモンを含む。ペプチド

およびタンパク質についての例は、成長因子（FGF、FGF-1、FGF-2、VEGF、内皮細胞分裂成長因子、および上皮成長因子、形質転換成長因子アルファおよびベータ、血小板由来内皮成長因子、血小板由来成長因子、腫瘍壊死因子アルファ、肝細胞成長因子およびインシュリン様成長因子）、転写因子、タンパク質キナーゼ、CD阻害剤、チミジンキナーゼ、ならびに骨形態形成タンパク質を含む。これらの二量体タンパク質は、ホモ二量体、ヘテロ二量体、またはそれらの組合せとして、単独で、または他の分子とともに提供され得る。

【0020】

「治療薬」はさらに、対象タンパク質を移植部位で送達するために、必要であれば遺伝子組換えされた、ヒト由来であり得る細胞（自己細胞または同種異系細胞）、もしくは動物由来であり得る細胞（異種細胞）を含む。ここでの治療薬の定義内の細胞はさらに、全骨髄、骨髄由来単核細胞、前駆細胞（たとえば内皮前駆細胞）、幹細胞（たとえば間充織幹細胞、造血幹細胞、神経幹細胞）、多能性幹細胞、線維芽細胞、マクロファージ、および衛星細胞を含む。

10

【0021】

「治療薬」はまた、以下のような非遺伝物質を含む：ヘパリン、ヘパリン誘導体、およびウロキナーゼなどの抗血栓薬；エノキサパリン、アンジオペプチン、または平滑筋細胞増殖をブロックできるモノクローナル抗体、ヒルジン、およびアセチルサリチル酸、アムロジピンおよびドキサゾシンなどの抗増殖薬；グルココルチコイド、ベタメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、コルチコステロン、ブデソニド、エストロゲン、スルファサラジン、およびメサラミンなどの抗炎症薬；パクリタキセル、5-フルオロウラシル、シスプラチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、エポチロン、メトトレキサート、アザチオプリン、アドリアマイシンおよびムタマイシンなどの抗がん薬/抗増殖薬/抗腫瘍薬；エンドスタチン、アンジオスタチンおよびチミジンキナーゼ阻害剤、タクソールおよびその類似体または誘導体；リドカイン、ピピバカイン、およびロピバカインなどの麻酔薬；ヘパリン、抗トロンビン化合物、血小板受容体拮抗薬、抗トロンビン抗体、抗血小板受容体抗体、アスピリン、ジピリダモール、プロタミン、ヒルジン、プロスタグランジン阻害剤、血小板阻害剤およびダニ抗血小板ペプチドなどの抗凝血剤；成長因子、血管内皮成長因子、成長因子受容体、転写活性化因子、および翻訳促進剤などの血管細胞成長促進剤；抗増殖薬、成長因子阻害剤、成長因子受容体拮抗薬、転写抑制剤、翻訳抑制剤、複製阻害剤、抑制抗体、成長因子に対する抗体、成長因子と細胞毒素とから成る二官能分子、抗体と細胞毒素とから成る二官能分子などの血管細胞成長阻害剤；コレステロール降下薬；血管拡張薬；および内因性血管活性機構に干渉する薬；プロブコールなどの抗酸化剤；ペニシリン、セフォキシチン、オキサシリン、酸性および塩基性線維芽細胞成長因子などのトブラマイシン血管新生物質、エストラジオール（E2）、エストリオール（E3）および17ベータエストラジオールを含むエストロゲンなどの抗生物質製剤；ならびに、ジゴキシン、ベータ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素、カプトプリルおよびエナロプリルを含む阻害剤などの心不全用薬剤。生物活性物質は、蔗糖酢酸イソ酪酸エステル、エタノール、n-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、安息香酸ベンジルおよび酢酸ベンジルなどの溶剤、担体または賦形剤を含む生物非活性物質とともに使用され得る。

20

30

40

【0022】

さらに、「治療薬」は、特に本発明の好ましい治療方法において、たとえば血管形成術またはアテローム切除術の処置によって傷を負った哺乳動物血管への、再狭窄を抑制するための少なくとも1つの治療薬の投与を含むことを含む。好ましくは、治療薬は、たとえば、タクソールおよびその機能的類似体、等価物または誘導体、たとえば、タクソテール、パクリタキセル、アブラキサントム、コロキサントム、あるいは、サイトカラシン、たとえば、サイトカラシンB、サイトカラシンC、サイトカラシンA、サイトカラシンD、もしくはそれらの類似体または誘導体などを含む、細胞骨格阻害剤または平滑筋阻害剤である。

【0023】

50

本発明のさまざまな実施形態を使用して身体管腔に適用され得る「治療薬」の追加の具体例は、何ら限定されることなく、以下を含む：

L - アルギニン；

脂肪細胞；

遺伝子組換え細胞、たとえば、傷ついた動脈表面上への、ベータガラクトシダーゼ遺伝子が導入された自己内皮細胞の播種；

エリスロマイシン；

ペニシリン；

ヘパリン；

アスピリン；

10

ヒドロコルチゾン；

デキサメタゾン；

ホルスコリン；

GP IIb - IIIa 阻害剤；

シクロヘキサン；

Rhokinase 阻害剤；

ラパマイシン；

ヒスタミン；

ニトログリセリン；

ビタミン E；

20

ビタミン C；

幹細胞；

成長ホルモン；

ヒルジン；

ヒルログ；

アルガトロバン；

バピプロスト；

プロスタサイクリン；

デキストラン；

エリスロポエチン；

30

内皮成長因子；

上皮成長因子；

コア結合因子 A；

血管内皮成長因子；

繊維芽細胞成長因子；

トロンピン；

トロンピン阻害剤；ならびに、

グルコサミン。他にも多くの治療物質がある。

【0024】

本発明の治療薬送達システムは、カテーテルが挿入され得る体腔の任意の表面に治療薬を適用するために使用されてもよく、体腔または導管は、カテーテルの直径よりも大きい直径を含む。そのような体腔は、とりわけ、血管、尿路、冠血管系、食道、気管、結腸、および胆管を含む。

40

【0025】

ここで図 1 A および図 1 B を参照して、本発明に従った回転アテローム切除術用装置 100 の実施形態を説明する。図 1 B の装置は、ハンドル部分 10 と、研磨ヘッド 28 が取り付けられた細長い可撓性の駆動軸 20 と、ハンドル部分 10 から遠位に延在する細長いカテーテル 13 とを含み、カテーテル 13 は、それを通る、駆動軸 20 を受けるために配置された管腔を有する。駆動軸 20 も内部管腔を含み、駆動軸 20 がガイドワイヤ 15 上で進められ回転されることを許可する。冷却および潤滑液（典型的には、生理的食塩水また

50

は別の生体適合性流体)をカテーテル13へ導入するために、流体供給ライン17が提供されてもよい。図1Aは、駆動軸20も研磨ヘッド28もない点で図1Bのシステムとは異なっており、治療薬注入システム50が単独で、もしくは、たとえば回転アテローム切除術の処置および/または血管形成術および/またはステント挿入の後の補助療法として使用され得ることを示す。

【0026】

ハンドル10は望ましくは、駆動軸20を高速で回転させるための電気モータ(または他の回転駆動機構、たとえばタービン)を含む。ハンドル10は典型的には、タービンが使用される場合にはチューブ16を通して送出された圧縮空気、または、電気モータが提供される場合には電気コンセント、といった動力源に接続されてもよい。1対の光ファイバーケーブル25、それに代えて単一の光ファイバーケーブルが使用されてもよく、また、タービンおよび駆動軸20の回転速度を監視するために提供されてもよい。ハンドル10はまた、望ましくは、カテーテル13およびハンドル10の本体に対してタービンおよび駆動軸20を前進および後退させるための調整ノブ11を含む。

10

【0027】

図1Aおよび図1Bに示す実施形態は双方とも、カテーテル13上に配置された治療薬注入システム50と、治療薬注入システム50と流体連通している空気源14と、治療薬注入システム50と流体連通している治療薬または薬剤貯蔵部18とを含む。貯蔵部18内の治療薬または薬剤は、当該技術分野において周知のカプセル内にマイクロカプセル化されるため、治療薬または薬剤は、物質の周囲での壁材料の薄いコーティングの形成により、微細粒子に包まれる。上述のように、マイクロカプセル化は、本発明が利用する多くの利益を有する。

20

【0028】

150および150'として表わされた治療薬注入システム50の具体的な実施形態を、それぞれ図2Aおよび図2Bにおいて提供する。これらの図面間の主な違いは、図2Bにおける回転駆動軸2Aおよびそれに取付けられた研磨ヘッド28の存在である。

【0029】

膨張可能バルーン100には、治療薬貯蔵部18と流体接続している薬剤注入管腔112と、空気源14と流体接続しているバルーン膨張管腔114とが設けられる。バルーン101はカテーテル13に取付けられており、ガイドワイヤ15は、図2Aではカテーテル管腔L内で受けられ、図2Bでは駆動軸20の管腔内で受けられ、駆動軸20はカテーテル管腔L内で受けられる。バルーン101は膨張可能区分120を含み、膨張可能区分120はさらに中間区分122を含み、中間区分122は、それを通り、薬剤注入管腔112と流体連通している穴Aを有する。穴Aにより、カプセル化された治療薬は、(ポンプなどのポンプ機構、または、たとえばシリンジなどの他の圧力生成手段を含むかもしれないし、含まないかもしれない)治療薬貯蔵部18から、薬剤注入管腔112を通り、穴Aを通過して外向きに押されて、対象領域における導管または血管壁に接触できるようになる。

30

【0030】

カプセル化された治療薬が導管または血管壁へ送達されるよう促すために、少なくとも1つ、好ましくは2つの超音波振動子が、カテーテル13上に、概してバルーン102の膨張可能区分120の内部に、より好ましい位置としてはバルーン102の中間区分122の内部に取付けられる。カテーテル13の長手方向軸から離れる方向に向かう外向き径方向に概して送出される、振動子130によって生成された超音波エネルギーは、ソノレーションを提供する。ソノレーションとは、治療薬をカプセル化しているマイクロバブルを振動させ、それが導管または血管壁と接触すると、次に(1)壁面における孔の形成、(2)細胞内取込み、および/または(3)壁の細胞間結合における開口、を生じさせることにより、導管または血管壁に送出される特定の薬の取込みを増加させるプロセスである。これらのプロセスはすべて、カプセル化された薬が壁および壁内の細胞に入ることをより容易にする。薬をカプセル化しているマイクロバブルが超音波力によって破裂する

40

50

と、薬はそこから放出されて、次に、壁および/または壁内の細胞に送達され得る。マイクロバブルが壁または壁細胞によって取込まれない場合、および破裂しない場合、それらは単に、非標的器官に影響を与えることなく、通常的身體プロセスを通して排除される。

【0031】

ここで図3Aおよび図3Bを参照して、治療薬注入システム50の代替的な実施形態250、250'を説明する。図3Bは、研磨ヘッド28を有する駆動軸20がカテーテル13内に配置され、ガイドワイヤ15が駆動軸20の管腔内で受けられるという点で、図3Aとは異なっている。図3Aは、カテーテル13の管腔L内に配置されて受けられるガイドワイヤ15を含む。

【0032】

図3Aおよび図3Bの残りの要素は、超音波要素の機能および配置を除き、図2Aおよび図2Bに関連して説明された、中間区分122に沿った穴Aを含むもののそれに限定されない要素と同じであり、これから説明されるようないくつかの新しい、および変更された要素を有する。図2Aおよび図2Bのようにカテーテル13上の膨張可能区分120の内部に超音波振動子を配置する代わりに、図3Aおよび図3Bの実施形態は、カテーテル13上の、バルーン101より近位にある点に、すなわち操作ハンドル10により近い方向に配置された、少なくとも1つの振動子132、好ましくは2つの振動子132を提供する。振動子132は、超音波エネルギー波がバルーン注入管腔114と流体連通しているように配置される。振動子132によって生成された超音波は、膨張可能区分120の遠位端Dに到達するまで、バルーン注入管腔114に沿って、バルーン101の膨張可能区分120内へと遠位に移動するように方向づけられる。膨張可能区分120の遠位端Dの内面には、反射体200が配置され、入来する超音波エネルギー波のための反射面として作用する。図3Aおよび図3Bにおいて矢印として示された反射波は、治療薬をカプセル化しているマイクロバブルに関連してエネルギーを与え、上述のようなソノレーションのプロセスを開始するであろう。

【0033】

図4Aおよび図4Bも同様に超音波強化を示し、これらの図面間の唯一の違いは、駆動軸20およびそれに取付けられた研磨ヘッド28の存在、ならびに、ガイドワイヤ15が図4Aではカテーテル管腔L内で受けられ、図4Bでは駆動軸20の管腔内で受けられることである。前述の図面と同様に、治療薬貯蔵部18は薬剤注入管腔112と流体連通しており、空気供給部14はバルーン膨張管腔114と流体連通している。図2A、図2B、図3Aおよび図3Bにおける前述の実施形態と同様に、バルーン101は、穴Aが通った中間区分122を有する膨張可能区分120を含む。

【0034】

少なくとも1つ、好ましくは2つの超音波振動子230が、バルーン101の膨張可能区分120の真上および/または真下で患者の皮膚と接触して提供される。この実施形態では、超音波エネルギー波は、振動子230によって生成され、中間区分122および中間区分122の位置に対応する導管または血管壁の治療エリアに向かって内向き放射方向に方向づけられ、それにより、外部方向から導管または血管壁に入り、前述のようなソノレーションプロセスを開始して、薬剤をカプセル化しているマイクロバブルを壁および/または壁内の細胞内にいる際に破裂させることによってマイクロカプセル化された薬の取込みおよび薬の送達を促す。

【0035】

図5Aおよび図5Bは、マイクロカプセル化された治療薬が最初に薬剤注入管腔内になく、代わりにバルーン101の中間区分122の外面上にコーティングされるという点で、図3Aおよび図3Bの実施形態からの若干の変更を含む、治療注入システム450および450'を示す。その結果、薬剤注入管腔は必要ない。この場合、超音波振動子132の起動は、超音波エネルギー波がバルーン注入管腔114に沿ってバルーン101に向かって遠位に進み、最終的にバルーン101の遠位端の内面に配置された反射体200によって反射されるように、超音波エネルギー波を方向づける。バルーン101が導管または

10

20

30

40

50

血管壁に当たるように膨張され、マイクロカプセル化された薬を壁に押しつけると、反射された超音波エネルギー波がマイクロバブルにエネルギーを与え、上述のソノレーションプロセスを開始して、マイクロバブルが破裂した際の壁および/または壁内の細胞内のマイクロバブルの取込みおよびカプセル化された薬の最終的送達を強化する。

【0036】

図6Aおよび図6Bの治療注入システム550、550'は、図5Aおよび図5Bと同様に、マイクロカプセル化された治療薬がバルーン101の中間区分122の外面上にコーティングされ、その結果、薬剤貯蔵部18または薬剤注入管腔114が必要ないという点を除き、図2Aおよび図2Bに関連して説明されたものと同じである。

【0037】

この場合、バルーン101の膨張可能区分120の内部でカテーテル13上に配置された超音波振動子130の起動は、超音波エネルギー波が、バルーン101の中間区分122、およびその上にコーティングされたマイクロカプセル化された薬に向かって径方向外向きに進むように、超音波エネルギー波を方向づける。バルーン101が導管または血管壁に当たるように膨張され、マイクロカプセル化された薬を壁に押しつけると、反射された超音波エネルギー波がマイクロバブルにエネルギーを与え、上述のソノレーションプロセスを開始して、マイクロバブルが破裂した際の壁および/または壁内の細胞内のマイクロバブルの取込みおよびカプセル化された薬の最終的送達を強化する。

【0038】

図7および図8は、治療注入システム50の代替的な一実施形態への若干異なるアプローチを示す。図示されるように、バルーン650は、カテーテル13に取付けられた膨張可能部分120および閉塞部分150を含み、膨張可能部分120および閉塞部分150は膨張可能であり、各々、バルーン膨張管腔112および空気源14と流体連通している。

【0039】

図8に示すように、および前述のように、ガイドワイヤ15はカテーテル管腔L内で受けられる。前述の実施形態と同様に、これに代えて、駆動軸20およびその上に配置された研磨ヘッド28がカテーテル管腔L内で受けられてもよく、ガイドワイヤ15は駆動軸20の管腔で受けられてもよい。

【0040】

さらに、図示された場合では、マイクロカプセル化された治療薬は貯蔵部18に貯蔵され、そこから遠位に、オプションのポンプ、またはたとえばシリンジなどの他の流圧生成手段を用いて、バルーンの膨張可能区分120、および、複数の穴Aがバルーンの壁を通過して設けられて薬剤注入管腔112と流体連通している中間区分122に向かって、薬剤注入管腔112に沿って遠位方向に流される。

【0041】

図7および図8の場合での代替的な一実施形態は、超音波エネルギーが供給されておらず、または必要とされないため、カプセル化されていない治療薬を含んでもよい。しかしながら、マイクロカプセル化は依然として、治療薬への患者の身体および非標的器官の暴露を防止する機構として、好ましい一実施形態である。

【0042】

代替的な一実施形態はさらに、図6Aおよび図6Bと同様に、中間区分122の外部上にコーティングされているマイクロカプセル化された治療薬を含んでもよい、ということが理解される。この場合、薬剤送達管腔112、ポンプ機構、または貯蔵部18は必要ない。

【0043】

図示された場合では、閉塞部分150は膨張可能部分120より遠位に配置され、薬剤注入プロセス中に血流を止めるために使用される。当業者であれば認識するように、含有部分150はまったく存在しなくてもよく、この発明の範囲内であってもよい。これに代えて、少なくとも1つの閉塞部分150が発明の範囲内にあるように、膨張可能部分12

10

20

30

40

50

0の近位側に位置付けられた別の閉塞部分150があってもよい。

【0044】

図7および図8に見えるように、パルス発生器500が、薬剤貯蔵部18、ダイヤフラムD、および操作ハンドル10と連通して提供される。パルス発生器500は、マイクロカプセル化された治療薬の取込みを強化するために、ダイヤフラムDを駆動するために選択可能な周波数でパルスエネルギーを提供するために配置される。このようにして、薬剤貯蔵部18、薬剤注入管腔112における治療薬(バルーンの膨張可能区分120の中間区分122における、ひいては穴Aと近接する、薬剤注入管腔112における治療薬を含む)は、治療効果のある量の治療薬が導管または血管壁に投与されるまで、穴Aより遠位に、および穴Aを通して進むように、パルス周波数で促されるであろう。

10

【0045】

ある実施形態では、患者の血液パルスをパルス発生器500によって発生したエネルギーパルスと同期させるために、EKGモニタ502が、患者と、ならびに、操作ハンドル10およびパルス発生器500と接触して設けられてもよい。EKGモニタ502はオプションであり、したがって、パルス発生器500への破線接続で示される。これに代えて、個人のある集団のために、または個人、たとえば特定の患者のために、ある範囲の周波数が生成されてもよい。この場合の目標は、治療中の導管または血管壁の組織および組織内の細胞を、患者の実際のまたは予想される血圧と一致する自然のリズムへと誘導することである。このようにして、細胞は、健康で閉塞していない導管または血管が経験し得るのと同じ機械力および/または生物学的力を体験しており、それにより、取込みのより高い効率を促進する。

20

【0046】

これに代えて、パルス発生器500を用いて生成されたパルスエネルギー周波数を、最大心拍出量またはそれ以上の心拍出量での、個人のある集団、または特定の個人、たとえば患者のものと一致するように増加させることが有用であり得る。そのようなアプローチは、より多くの薬がより少ない時間で壁および壁内の細胞によって取込まれるため、治療時間を減少させるように機能し得る。

【0047】

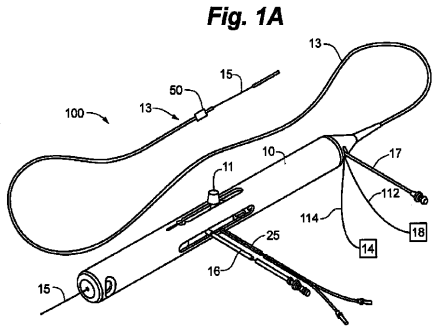
当該技術においてよく理解されるように、パルス発生器500と、貯蔵部18および薬剤注入管腔112における治療薬とに接続された使い捨てのダイヤフラムDは、エネルギーパルスを治療薬に送出するために使用されるであろう。

30

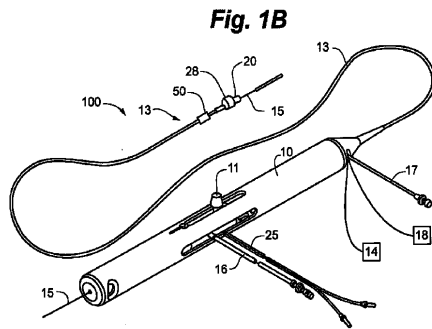
【0048】

本発明は上述の特定の例に限定されると考えられるべきではなく、むしろ、発明のあらゆる局面を網羅すると理解されるべきである。本発明が対象とする技術の当業者が本明細書を検討すれば、さまざまな変更、同等のプロセス、および本発明が適用可能な多くの構造が容易に明らかになるであろう。

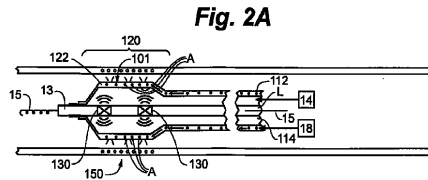
【 図 1 A 】



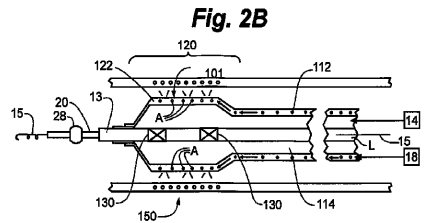
【 図 1 B 】



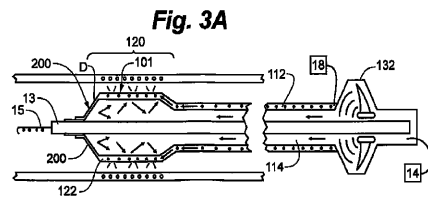
【 図 2 A 】



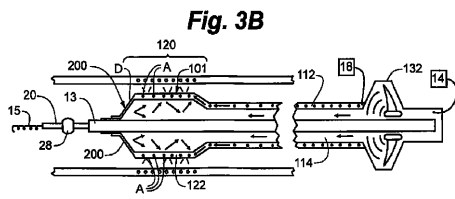
【 図 2 B 】



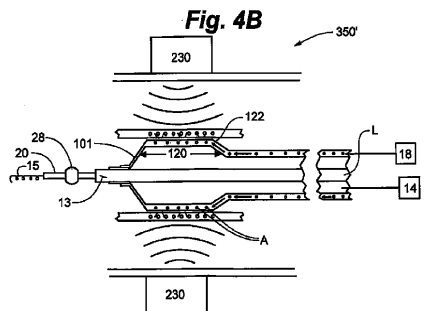
【 図 3 A 】



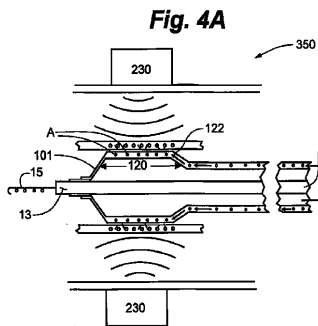
【 図 3 B 】



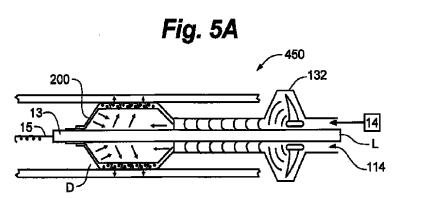
【 図 4 B 】



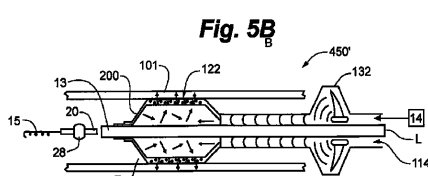
【 図 4 A 】



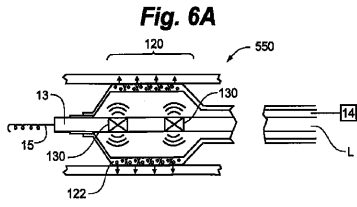
【 図 5 A 】



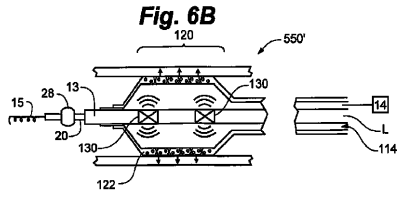
【 図 5 B 】



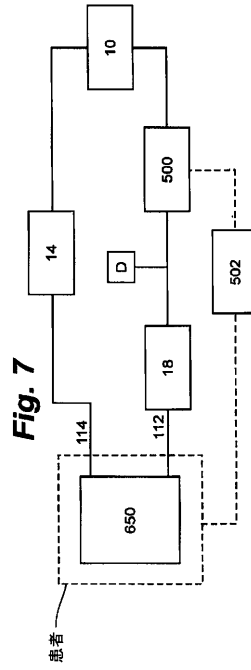
【 図 6 A 】



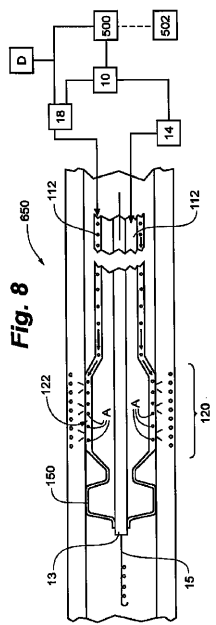
【 図 6 B 】



【 図 7 】



【 図 8 】



【 国際調査報告 】

PCT/US2016/039228 07.11.2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US16/39228
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: The application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fee must be paid.		
Group I: Claims 1-20, 33 are directed towards a system for enhancing the efficiency of administering microencapsulated therapeutic agents and delivering a therapeutically effective amount of the therapeutic agent to the wall of a biological conduit in a treatment region of interest, the biological conduit having a diameter comprising: a catheter inserted at least partially within the biological conduit and comprising a lumen, an inflatable balloon attached proximate a distal end of the catheter and comprising an inflatable section, and an intermediate section in the inflatable section and comprising a plurality of apertures therethrough; a therapeutic agent infusion lumen in fluid communication with the plurality of apertures; a therapeutic agent reservoir comprising microencapsulated therapeutic agent therein and in fluid communication with the therapeutic agent infusion lumen; a pumping mechanism in fluid communication with the therapeutic agent reservoir, the therapeutic agent infusion lumen and the apertures; and at least one ultrasonic transducer disposed on the catheter within the inflatable and intermediate sections of the inflatable balloon. -***Continued Within the Next Supplemental Box-***		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input checked="" type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-20, 33
Remark on Protest	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (January 2015)

PCT/US2016/039228 07.11.2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US16/39228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(8) - A61M25/10, A61M37/00, A61N7/00, A61B17/3207, A61M5/142, A61M25/09 (2016.01) CPC - A61M37/0092, A61M2025/105, A61M25/10, A61N2007/0039, A61N2007/0069, A61B17/320758 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) Classifications: A61M25/10, A61M37/00, A61N7/00, A61B17/3207, A61M5/142, A61M25/09 (2016.01); CPC Classifications: A61M37/0092, A61M2025/105, A61M25/10, A61N2007/0039, A61N2007/0069, A61B17/320758, A61M25/09, A61M5/142, A61M5/1723.		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); Google Scholar, Pubmed, EBSCO Catheter, lumen, inflatable, expandable, balloon, dilate, aperture, hole, slit, interstices, perforations, ultrasound, ultrasonic, transducer, microencapsulate, microcapsule, microbubble, two, second, reservoir, pump, therapeutic, drug, pharmaceutical, medicament, container		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/0023802 A1 (MCINTOSH, CL, et al.) January 24, 2013; figures 2b, 3, 12; paragraphs [0048], [0049], [0053], [0057], [0061]-[0062]	1, 3, 9, 11, 17, 19, 33
Y		2, 4-8, 10, 12-16, 18, 20
Y	US 2004/0229830 A1 (TACHIBANA, K, et al.) November 18, 2004; figures 5B, 6A, 11A-11H; paragraphs [0148], [0169]	2, 6, 14, 18
Y	US 2011/0077673 A1 (GRUBAC, V, et al.) March 31, 2011; paragraphs [0017], [0029]	4, 8, 12, 16, 20
Y	US 5931805 A (BRISKEN, AF) August 3, 1999; figures 7, 11; column 7 lines 34-36, column 8 lines 15-35	10
Y	US 2007/0142770 A1 (RIOUX, R, et al.) June 21, 2007; paragraphs [0008], [0022]; claim 2	5-8, 13-16.
A	US 2011/0082414 A1 (WALLACE, MP) April 7, 2011; entire document	1-20, 33
A	US 2012/0209250 A1 (BATES, MC) August 16, 2012; entire document	1-20, 33
A	WO 2000/018468 A1 (EKOS CORPORATION) April 6, 2000; entire document	1-20, 33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 August 2016 (22.08.2016)		Date of mailing of the international search report 07 NOV 2016
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-1774

PCT/US2016/039228 07.11.2016**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
Information on patent family membersInternational application No.
PCT/US16/39228

-***-Continued from Box No. III -***-

Group II: Claims 21-32 are directed towards a system for enhancing the efficiency of administering therapeutic agents and delivering a therapeutically effective amount of the therapeutic agent to the wall of a biological conduit in a treatment region of interest of a patient, the biological conduit having a diameter, comprising: a catheter inserted at least partially within the biological conduit and comprising a lumen; an inflatable balloon attached proximate a distal end of the catheter and comprising an inflatable portion, and an intermediate section in the inflatable portion and comprising a plurality of apertures therethrough; a therapeutic agent infusion lumen in fluid communication with the plurality of apertures; a therapeutic agent reservoir comprising microencapsulated therapeutic agent therein and in fluid communication with the therapeutic agent infusion lumen; a balloon infusion lumen in fluid communication with an air supply and the inflatable balloon; a pumping mechanism in fluid communication with the therapeutic agent reservoir, the therapeutic agent infusion lumen and the apertures; and a pulse generator in operative communication with the microencapsulated therapeutic agent within the therapeutic agent reservoir and therapeutic agent infusion lumen and further adapted to generate and apply a range of therapeutically effective frequencies to the microencapsulated therapeutic agent.

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features. Group I has at least an ultrasound transducer that Group II does not have. Group II has at least a pulse generator that Group I does not have. In paragraph [0015] of the specifications, the inventor states that an alternative to the use of ultrasound energy is the cyclic pulsatile pressure force generated by the pulse generator, and as such, the two are not meant to coexist within the system.

The common technical features of Groups I and II are a catheter inserted at least partially within the biological conduit and comprising a lumen, an inflatable balloon attached proximate a distal end of the catheter and comprising an inflatable section, and an intermediate section in the inflatable section and comprising a plurality of apertures therethrough; a therapeutic agent infusion lumen in fluid communication with the plurality of apertures; a therapeutic agent reservoir comprising microencapsulated therapeutic agent therein and in fluid communication with the therapeutic agent infusion lumen; a pumping mechanism in fluid communication with the therapeutic agent reservoir, the therapeutic agent infusion lumen and the apertures.

These common features are disclosed by US 2013/0023802 A1 to McIntosh et al. Since the common technical features are previously disclosed by the McIntosh reference, these common features are not special and so Groups I and II lack unity.

フロントページの続き

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

(72)発明者 カンブロン, マシュー・ディ
アメリカ合衆国、 5 5 1 1 2 ミネソタ州、セント・ポール、オールド・ハイウェイ・ 8 ・ ノース
・ウェスト、 1 2 2 5

(72)発明者 ピュージー, プリタニー・エヌ
アメリカ合衆国、 5 5 1 1 2 ミネソタ州、セント・ポール、オールド・ハイウェイ・ 8 ・ ノース
・ウェスト、 1 2 2 5

(72)発明者 マクブルーム, ジェフリー・エイ
アメリカ合衆国、 5 5 1 1 2 ミネソタ州、セント・ポール、オールド・ハイウェイ・ 8 ・ ノース
・ウェスト、 1 2 2 5

Fターム(参考) 4C160 EE30

4C167 AA06 BB06 BB45 BB70 CC09 EE11 EE20