

(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2013-537464

(P2013-537464A)

(43) 公表日 平成25年10月3日 (2013.10.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/24 (2006.01)	A 6 1 F 2/24	4 C 0 9 7
A 6 1 F 2/958 (2013.01)	A 6 1 F 2/958	4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁)

(21) 出願番号	特願2013-524965 (P2013-524965)	(71) 出願人	513035885
(86) (22) 出願日	平成23年8月17日 (2011. 8. 17)		パルマズ サイエンティフィック, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成25年3月25日 (2013. 3. 25)		PALMAZ SCIENTIFIC, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/048121		アメリカ合衆国 75201 テキサス,
(87) 国際公開番号	W02012/024428		ダラス, ノース ハーウッド アベニュー
(87) 国際公開日	平成24年2月23日 (2012. 2. 23)		2828, スイート 1700
(31) 優先権主張番号	61/380, 093	(74) 代理人	100066728
(32) 優先日	平成22年9月3日 (2010. 9. 3)		弁理士 丸山 敏之
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100141841
(31) 優先権主張番号	61/374, 558		弁理士 久徳 高寛
(32) 優先日	平成22年8月17日 (2010. 8. 17)	(74) 代理人	100119596
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 長塚 俊也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経管心臓ボール弁およびそれを展開するための方法

(57) 【要約】

経管心臓弁は、拡張可能な略管状のケージであって、前記ケージが、拡張した場合に、略均等な中心領域と、この中心領域に対してそれぞれ直径方向に狭窄された第1および第2の端部と、該ケージの第1の端部から略均等な中心領域内に延伸する血液不浸透領域とを含む、拡張可能な略管状のケージと、膨張した場合に、ケージ内で自在に配置および捕捉される膨張型ブランジャと、を含む。

【選択図】 図 1

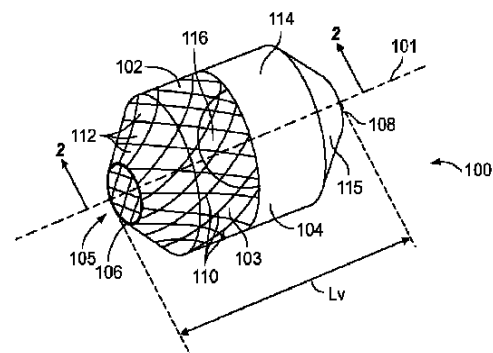


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

経管心臓弁であって、
拡張可能な略管状ケージであって、拡張されたときに、
略均等な中心領域、
前記中心領域に対してそれぞれ直径方向に狭窄した第 1 および第 2 の端部、および
前記ケージの前記第 1 の端部から前記略均等な中心領域内に延伸する血液不浸透性領域を含む拡張可能な略管状ケージと、
膨張されたときに、前記ケージ内で自在に配置および捕捉される膨張型ブランジャと、
を備える、経管心臓弁。

10

【請求項 2】

前記略管状ケージは、前記ケージが拡張されたときに、間にセルを形成する複数の支柱を備える、請求項 1 に記載の経管心臓弁。

【請求項 3】

前記血液不浸透性領域内の前記セルが、血液不浸透性材料によって満たされる、請求項 2 に記載の経管心臓弁。

【請求項 4】

前記血液不浸透性材料が、ポリマー材料を含む、請求項 3 に記載の経管心臓弁。

【請求項 5】

前記血液不浸透性材料が、多孔性織金網および多孔性不織金属膜からなる血液不浸透性材料の群から選択される、請求項 3 に記載の経管心臓弁。

20

【請求項 6】

前記膨張型ブランジャが、真空蒸着金属層、複数の真空蒸着金属層、ポリマー材料、および擬金属材料からなる材料の群から選択される材料から作製される、請求項 1 に記載の経管心臓弁。

【請求項 7】

前記膨張型ブランジャが、気体、液体、および硬化ポリマー材料からなる膨張媒質の群から選択される膨張媒質によって膨張される、請求項 1 に記載の経管心臓弁。

【請求項 8】

前記拡張可能な略管状ケージが、バルーン拡張型である、請求項 1 に記載の経管心臓弁。

30

【請求項 9】

前記拡張可能な略管状ケージが、自己拡張型である、請求項 1 に記載の経管心臓弁。

【請求項 10】

前記拡張可能な略管状ケージが、擬金属材料から製造される、請求項 1 に記載の経管心臓弁。

【請求項 11】

経管心臓弁であって、
動作可能状態であって、
略均等な中心領域、
前記中心領域に対してそれぞれ直径方向に狭窄した第 1 および第 2 の端部、および
前記ケージの前記第 1 の端部から前記略均等な中心領域内に延伸する血液不浸透性領域を有する、拡張構成に配置された略管状ケージと、
膨張されたときに、前記ケージ内で自在に配置および捕捉される膨張型ブランジャと、
を含む、動作可能状態と、
送達状態であって、
折り畳まれた構成に配置され、膨張カテーテルに取り付けられ、それと流体連通する膨張バルーンの上に圧着される、前記略管状ケージを含む、送達状態と、
を備える、経管心臓弁。

40

【請求項 12】

50

前記送達状態が、収縮され、第 2 の膨張カテーテルと流体連通する前記膨張型ブランジャをさらに含む、請求項 1 1 に記載の経管心臓弁。

【請求項 1 3】

約 1 2 フレンチの外径を有するカテーテルシースをさらに含み、前記折り畳まれた構成に配置された前記略管状ケージが、前記カテーテルシースの管腔内に前記折り畳まれた構成で収容されるように適合される、請求項 1 1 に記載の経管心臓弁。

【請求項 1 4】

前記略管状ケージが、真空蒸着金属の 1 以上の層から作製される、請求項 1 1 に記載の経管心臓弁。

【請求項 1 5】

前記真空蒸着金属が、前記中心領域の管腔表面に沿って制御された不均一性を含む、請求項 1 4 に記載の経管心臓弁。

【請求項 1 6】

前記真空蒸着金属が、ニチノールを含む、請求項 1 4 に記載の経管心臓弁。

【請求項 1 7】

経管心臓弁を展開するための方法であって、前記心臓弁が、略均等な中心領域と、前記中心領域に対してそれぞれ直径方向に狭窄した第 1 および第 2 の端部と、前記ケージの前記第 1 の端部から前記略均等な中心領域内に延伸する血液不浸透性領域と、を有する拡張構成に配置された略管状ケージと、膨張されたときに、前記ケージ内で自在に配置および捕捉される膨張型ブランジャと、を備える、動作可能な状態、および、折り畳まれた構成に配置され、第 1 の膨張カテーテルに取り付けられ、それと流体連通する膨張バルーンの上に圧着された前記略管状ケージと、収縮され、第 2 の膨張カテーテルと流体連通する前記膨張型ブランジャと、を含む、送達状態を含み、前記方法が、

前記送達状態の前記略管状ケージをカテーテルシースの管腔の中に挿入して、前記ケージが前記カテーテルシースの遠位端付近に配置されるようにするステップと、

前記ケージが移植部位に配置されるまで、前記カテーテルシースを患者の体内に前進させるステップと、

前記管腔内に収容されている前記ケージが自由になるまで、前記カテーテルシースを前記第 1 の膨張カテーテルに対して近位に移動させるステップと、

前記膨張バルーンを膨張させて、前記ケージを拡張するステップと、

前記膨張バルーンを収縮させるステップと、

そのようにして収縮した前記膨張バルーンおよび前記第 1 の膨張カテーテルを前記管腔から除去するステップと、

前記膨張型ブランジャが、前記ケージ内に配置されるように、前記送達状態の前記膨張型ブランジャを挿入するステップと、

前記第 2 の膨張カテーテルを介して、前記膨張型ブランジャを流体で前記拡張構成に膨張させるステップと、

前記第 2 の膨張カテーテルを、そのようにして前記拡張構成に膨張された前記膨張型ブランジャから引き離すステップと、

前記第 2 の膨張カテーテルおよび前記カテーテルシースを前記患者から除去するステップと、
を含む、方法。

【請求項 1 8】

前記膨張バルーンを膨張させて、前記ケージを拡張する前記ステップが、前記膨張バルーンを膨張させて、前記ケージの展開後の拡大のために前記ケージを拡張し、前記移植部位において前記ケージの適切な設置を達成するステップをさらに含み、前記膨張バルーンを膨張させる前記ステップの前に、以下の

前記ケージを前記移植部位において自己拡張させるステップをさらに含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記管腔内に收容されている前記ケージが自由になるまで、前記カテーテルシースを前記膨張シースに対して近位に移動させる前記ステップの前に、以下の

前記移植部位での運動を最小限にするステップをさらに含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

前記移植部位が、損傷した心臓弁の解剖学的部位および下行胸部大動脈内からなる膨張部位の群から選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

経管心臓弁を展開するための方法であって、前記心臓弁が、略均等な中心領域と、前記中心領域に対してそれぞれ直径方向に狭窄した第 1 および第 2 の端部と、前記ケージの前記第 1 の端部から前記略均等な中心領域内に延伸する血液不浸透性領域と、を有する拡張構成に配置された略管状ケージと、膨張されたときに、前記ケージ内で自在に配置および捕捉される膨張型プランジャと、を備える、動作可能な状態、および、折り畳まれた構成に配置され、第 1 の膨張カテーテルに取り付けられ、それと流体連通する膨張バルーンの上に圧着された前記略管状ケージと、収縮され、第 2 の膨張カテーテルと流体連通する前記膨張型プランジャと、を含む、送達状態を含み、前記方法が、

移植部位を越えるまで、ガイドワイヤをアクセス管の中に導入するステップと、

前記第 1 の膨張カテーテルをカテーテルシースの第 1 の管腔の中に挿入して、前記ケージが前記カテーテルシースの遠位端の近位に配置されるようにするステップと、

前記第 1 の膨張カテーテルを通して配置されたガイドワイヤ管腔を介して、前記ガイドワイヤ上で前記第 1 の膨張カテーテルを通すステップと、

前記ケージが前記移植部位に配置されるまで、前記カテーテルシースを前記アクセス管の中に前進させるステップと、

前記ガイドワイヤ管腔を介して前記ガイドワイヤを前記アクセス管から引き抜くステップと、

前記送達状態の前記膨張型プランジャが、前記ケージ内に配置されるまで、前記ガイドワイヤ管腔を通して前記第 2 の膨張カテーテルを前進させるステップと、

前記第 1 の管腔内に收容されている前記ケージが自由になるまで、前記カテーテルシースを前記第 1 の膨張カテーテルに対して近位に移動させるステップと、

前記膨張バルーンを膨張させて前記ケージを拡張するステップと、

前記膨張バルーンを収縮させるステップと、

そのようにして収縮した前記膨張バルーンを前記ケージから除去するステップと、

前記第 2 の膨張カテーテルを介して、前記膨張型プランジャを流体によって前記拡張構成に膨張させるステップと、

前記第 2 の膨張カテーテルを、そのようにして前記拡張構成に膨張された前記膨張型プランジャから引き離すステップと、

前記第 1 および第 2 の膨張カテーテルならびに前記カテーテルシースを前記アクセス管から除去するステップと、

を含む、方法。

【請求項 22】

経管心臓弁を展開するための方法であって、前記心臓弁が、略均等な中心領域と、前記中心領域に対してそれぞれ直径方向に狭窄した第 1 および第 2 の端部と、前記ケージの前記第 1 の端部から前記略均等な中心領域内に延伸する血液不浸透性領域と、を有する拡張構成に配置された略管状ケージと、膨張されたときに、前記ケージ内で自在に配置および捕捉される膨張型プランジャと、を備える動作可能な状態、および、折り畳まれた構成に配置され、第 1 の膨張カテーテルに取り付けられ、それと流体連通する膨張バルーンの上に圧着された前記略管状ケージと、収縮され、第 2 の膨張カテーテルと流体連通する前記膨張型プランジャと、を含む送達状態を含み、前記方法が、

移植部位を越えるまで、ガイドワイヤをアクセス管の中に導入するステップと、

前記第 1 の膨張カテーテルをカテーテルシースの第 1 の管腔の中に挿入して、前記ケ

10

20

30

40

50

ジが前記カテーテルシースの遠位端の近位に配置されるようにするステップと、

前記第2の膨張カテーテルをカテーテルシースの第2の管腔の中に挿入して、前記膨張型プランジャが前記カテーテルシースの遠位端の近位に配置されるようにするステップと、

前記カテーテルシースの少なくとも一部分を通して配置されたガイドワイヤ管腔を介して、前記ガイドワイヤ上で前記カテーテルシースを通すステップと、

前記ケージが前記移植部位に配置されるまで、前記カテーテルシースを前記アクセス管の中に前進させるステップと、

前記ガイドワイヤ管腔を介して前記ガイドワイヤを前記アクセス管から引き抜くステップと、

前記第1の管腔内に收容されている前記ケージが自由になるまで、前記カテーテルシースを前記第1の膨張カテーテルに対して近位に移動させるステップと、

前記膨張バルーンを膨張させて前記ケージを拡張させるステップと、

前記膨張バルーンを収縮させるステップと、

前記第1の膨張カテーテルを前記第1の管腔の中に引き戻すステップと、

前記膨張型プランジャが、前記ケージ内に入るまで、前記第2の膨張カテーテルを遠位に前進させるステップと、

前記第2の膨張カテーテルを、そのようにして前記拡張構成に膨張された前記膨張型プランジャから引き離すステップと、

前記第1および第2の膨張カテーテルならびに前記カテーテルシースを前記アクセス管から除去するステップと、
を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概して、それを必要とする哺乳類対象への移植に適した心臓弁に関する。より具体的に、本発明は、心収縮および心拡張に起因する圧力差の影響下で、経管ケージ部材内で相互に自在に移動するプランジャを用いる、人工経管プランジャおよびケージ心臓弁に関する。

【0002】

本発明に必須ではないが、人工心臓弁は、血管内技法を使用して送達可能であり、解剖学的弁除去を必要とすることなく、心臓内、動脈内、または静脈内部位に移植され得ることが望ましい。弁の配置は、患者の耐性に応じて、損傷した弁の解剖学的部位、または下行胸部大動脈内であり得る。前者は、経動脈または経心臓的アプローチを通してアクセス可能であり、後者は上肢または下肢動脈を通してアクセス可能である。

【背景技術】

【0003】

先行技術は、経皮的に送達される人工ボール弁およびケージ弁を開示する。そのような弁の1つは、形状記憶ニチノールで作製され、ステントおよび流量調節機構で構成される。ステントは、トランペット状の遠位および近位フレアを有する、ニチノールワイヤの網または編組を備える。ステントの目的は、初期バルーン膨張後に罹患した心臓弁を通して、半剛性特許チャネルを維持することである。フレア端部は、弁にわたってステント構成要素の位置を維持し、それによって血管装置を固定することが意図される。流量調節機構は、二次的にステントに送達されるケージボールを含み、したがって任意の初期弁形成に加えて、送達のために2つのカテーテルを要し、経皮的処置と関連付けられる時間、コスト、リスク、困難、および外傷を増加させる。フレア端部に起因して、この弁が、患者の下行大動脈内の移植に対して問題となり得る。さらに、ボールケージの歯は、編組ステントとの緊密連続接触を回避し得るため、漏出を許可する。歯がアンカー漏斗と一緒にボールケージの部分は、血流の妨げになり、血栓症をもたらす。

【0004】

別のそのような弁は、自己拡張型ステントに接続された複数の縦横に走るワイヤと、単一のステンレス鋼棒を介してそこに接続されるシールリングと、で構成されたケージ機構を備える。第1のカテーテルは、シールリング、ケージ、およびリングとケージ機構との間に配置されるステントの移植に使用される。第2のカテーテルは、バルーンの移植に必要であり、リングに対して密封し、ケージを通る流体の流れを可能にする。弁の対向する端部は、単一の棒によってのみ接続されるため、弁は、縦方向の安定性に関して問題となり得る。

【0005】

改善された弁が単一のカテーテルシースを介して移植可能であるように、改善された経管弁の寸法および構成が必要とされる。改善された弁は、いずれも複数の真空蒸着材料層から潜在的に作製されるモノリシックケージおよびブランジャを備える、ブランジャおよびケージ弁によって本質的に得られる均一形状の頑丈な耐久性のある構成を有することから恩恵を受ける。モノリシックケージの一部分を内皮細胞で被覆することは、ケージの部分に沿って制御された不均一性を付与することによって強化され得る。さらに、経管弁を必要とする患者は、典型的に、老齢で衰弱し、大手術に耐えることができず、現在の経管弁配置と関連付けられる罹患率および死亡率の大部分は、導入器システムの大きな直径と低い可撓性に関連する。したがって、改善された心臓弁は、12~14F導入器に適合する寸法からさらに恩恵を得ることによって、脳卒中、出血、下肢虚血、および他の深刻な合併症の可能性を低減する。本発明は、これらの問題ならびに他の問題を解決する。

【発明の概要】

【0006】

第1の実施形態において、経管心臓弁は、拡張されたときに、略均等な中心領域と、中心領域に対してそれぞれ直径方向に狭窄した第1および第2の端部と、ケージの第1の端部から略均等な中心領域内に延伸する血液不浸透性領域と、を含む、拡張可能な略管状ケージを含む。弁は、概してボール、シリンダ、またはディスクに似た形状を有するように膨張され、膨張されたときに、ケージ内で自在に配置および捕捉される膨張型ブランジャをさらに含む。

【0007】

別の実施形態において、経管心臓弁は、略均等な中心領域と、中心領域に対してそれぞれ直径方向に狭窄した第1および第2の端部と、ケージの第1の端部から略均等な中心領域内に延伸する、血液不浸透性領域と、を有する、拡張構成に配置された略管状ケージを含む、動作状態を含む。動作状態は、概してボール、シリンダ、またはディスクに似た形状を有するように膨張され、膨張されたときに、ケージ内で自在に配置および捕捉される膨張型ブランジャをさらに含む。弁は、折り畳まれた構成に配置され、膨張カテーテルに取り付けられ、それと流体連通する膨張バルーンの上に圧着される、略管状ケージを含む、送達状態をさらに含む。

【0008】

さらなる実施形態において、経管心臓弁を送達するための方法は、以下に説明されるステップを含む。心臓弁は、略均等な中心領域と、中心領域に対してそれぞれ直径方向に狭窄した第1および第2の端部と、ケージの第1の端部から略均等な中心領域内に延伸する、血液不浸透性領域と、を有する、拡張構成に配置された略管状ケージを備える、動作状態を含む。ケージは、マルテンサイト合金で作製されて、同軸バルーンによって展開され得るか、または自己拡張し得る。後者は、移植部位において適切なケージの設置を達成するように、オーステナイト合金構成および展開後バルーン膨張を要する。

【0009】

動作状態は、膨張されたときに、ケージ内で自在に配置および捕捉される膨張型ブランジャをさらに含む。弁は、折り畳まれた構成に配置され、第1の膨張カテーテルに取り付けられ、それと流体連通する膨張バルーンの上に圧着される、略管状ケージと、収縮され、第2の膨張カテーテルと流体連通する膨張型ブランジャを含む、送達状態をさらに含む。

。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 0 】

展開のための方法は、送達状態の略管状ケージをカテーテルシースの管腔の中に挿入して、ケージがカテーテルシースの遠位端付近に配置されるようにするステップと、ケージが移植部位に配置されるまで、カテーテルシースを患者の体内に前進させるステップとを含む。本方法のさらなるステップは、管腔内に収容されているケージが自由になるまで、カテーテルシースを第 1 の膨張カテーテルに対して近位に移動させることである。蛍光透視法および経食道心エコー検査によって、理想の位置が確認された後、心臓は、急速に拍動して運動を最小限にし、ケージは、膨張バルーンを膨張させることによって展開されてケージを拡張する。さらなるステップは、膨張バルーンを収縮させることと、そのようにして収縮した膨張バルーンおよび第 1 の膨張カテーテルを管腔から除去することと、膨張型プランジャが、ケージ内に配置されるように、送達状態の膨張型プランジャを挿入することとを含む。本方法のなおもさらなるステップは、第 2 の膨張カテーテルを介して、膨張型プランジャを流体で拡張構成に膨張させることと、第 2 の膨張カテーテルを、そのようにして拡張構成に膨張された膨張型プランジャから引き離すことと、第 2 の膨張カテーテルおよびカテーテルシースを患者から除去することとを含む。

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 1 】

【 図 1 】 経管心臓弁の一実施形態の斜視図である。

【 0 0 1 2 】

【 図 2 】 概して図 1 の線 2 - 2 に沿って取られた断面図である。

20

【 0 0 1 3 】

【 図 3 】 概して図 2 の線 3 - 3 に沿って取られた断面図である。

【 0 0 1 4 】

【 図 4 】 概して図 2 の線 4 - 4 に沿って取られた断面図である。

【 0 0 1 5 】

【 図 5 】 概して図 1 の線 2 - 2 に沿って取られた、移植部位に移植された図 1 の弁の断面図である。

【 0 0 1 6 】

【 図 6 】 概して図 5 の線 6 - 6 に沿って取られた真横図である。

【 0 0 1 7 】

30

【 図 7 】 概して図 1 の線 2 - 2 に沿って取られた、移植部位に移植された図 1 の弁の別の断面図である。

【 0 0 1 8 】

【 図 8 】 概して図 7 の線 8 - 8 に沿って取られた端面図である。

【 0 0 1 9 】

【 図 9 】 図 1 の弁の移植部位を示す、心臓の断面の概略図である。

【 0 0 2 0 】

【 図 1 0 】 カテーテルシースの中に載置された送達状態にある、図 1 の弁のケージの一実施形態の断面図である。

【 0 0 2 1 】

40

【 図 1 1 】 移植部位において拡張構成にある、図 1 0 の弁のケージの断面図である。

【 0 0 2 2 】

【 図 1 2 】 外側カテーテルシース内に配置されたワイヤ上の第 2 のカテーテルシースないに配置された膨張カテーテルの断面図である。

【 0 0 2 3 】

【 図 1 3 】 図 1 2 の外側カテーテルシース内に配置されたワイヤ上の膨張カテーテルの断面図である。

【 0 0 2 4 】

【 図 1 4 】 拡張構成でケージ内に配置されたプランジャの断面図である。

【 0 0 2 5 】

50

【図 1 5】図 1 の弁の送達のための方法の一実施形態におけるステップの断面図である。

【0 0 2 6】

【図 1 6】図 1 の弁の送達のための図 1 5 の方法における別のステップの断面図である。

【0 0 2 7】

【図 1 7】図 1 の弁の送達のための図 1 5 の方法におけるさらなるステップの断面図である。

【0 0 2 8】

【図 1 8】図 1 の弁の送達のための方法の別の実施形態におけるステップの断面図である。

【0 0 2 9】

10

【図 1 9】図 1 の弁の送達のための図 1 8 の方法における別のステップの断面図である。

【0 0 3 0】

【図 2 0】図 1 の弁の送達のための方法のさらなる実施形態において有用なカテーテルシースの遠位端の端面図である。

【0 0 3 1】

【図 2 1】概して図 2 0 の弁の線 2 1 - 2 1 に沿って取られた図 2 0 のカテーテルシースの断面図である。

【0 0 3 2】

【図 2 2】図 1 の弁の送達のための方法のさらなる実施形態におけるステップの断面図である。

20

【0 0 3 3】

【図 2 3】図 1 の弁の送達のための図 2 2 の方法における別のステップの断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0 0 3 4】

配向定義は、本明細書に記載されるように、カテーテルシースまたは膨張カテーテルに関して提供され、用語「近位の」は、カテーテルの操作者側に向かってを意味することが意図され、一方用語「遠位の」は、カテーテルの終端または装置担持側に向かってを意味することが意図される。本出願の目的で、用語「擬金属」または「擬金属の」は、例えば、組成材料などの生体適合性金属と実質的に同一の生物学的反応および材料特性を呈する、生体適合性材料を意味することが意図される。

30

【0 0 3 5】

一実施形態に従って、ブランジャおよび / またはケージ部材は、ステンレス鋼、ニッケルチタン合金、コバルト - クロミウム合金、または人工弁の製造に適した他の生体適合性材料などの単一材料で作製されてもよい。代替実施形態に従って、ブランジャおよび / またはケージ部材は、互いに自立積層構造に形成される少なくとも 2 つの層で作製され得る。

【0 0 3 6】

治癒反応を改善するために、用いられる材料は、その血液または組織接触面において、実質的に均一な表面プロファイルを有する。実質的に均一な表面プロファイルは、材料の血液または組織接触面に沿って不均一性を制御することによって達成される。実施形態に従って制御される不均一性は、ステントの血流面における粒径、粒相、粒材料組成物、ステント材料組成物、および表面トポグラフィを含む。加えて、本明細書に開示される実施形態は、装置の血流または組織接触面に沿って、装置材料中に制御された不均一性を有する管腔内装置を作製する方法を提供する。材料の不均一性は、好ましくは、材料を基材の上に真空蒸着する従来方法を使用することによって制御される。

40

【0 0 3 7】

固体の均一な材料の表面は、環境と相互作用するように反応平面を形成する、不飽和原子間および分子間結合を有するものとして概念化され得る。実際、O、O₂、CO₂、SO₂、NO、炭化水素、および他のより複雑な反応分子からなる周囲空気への暴露時に、空中種の即時吸着のため、完全に清潔な表面は達成できない。酸素との反応は、不動態化

50

として知られる、自己限定的過程である、金属表面上の酸化物形成を暗示する。酸化された表面もまた、単純な有機空中種化合物を吸着することによって空気と反応する。均一表面下および表面組成物のバルク材料の存在を仮定すると、酸素および炭化水素は均一的に吸着され得る。したがって、血管区画などの別の環境へのさらなる暴露の後に、均一な生物反応が続いてもよい。

【0038】

一般的に言えば、経管心臓弁100の実施形態は、図1～4に示されるように、略管状ケージ102、血液不浸透性領域114、ケージ102および血液不浸透性領域114内に配置された中心管腔103、ならびに中心管腔103内を移動できる膨張型ブランジャ116を含む。ケージ102および血液不浸透性領域114は、第1の端部106と第2の端部108との間に配置された略均等な中心領域104を含み、これによって第1の端部106は、概して弁100の近位端に沿い、第2の端部108は、概して弁100の遠位端に沿う。心臓弁100は、第1および第2の端部106、108から弁100の長手方向軸101に沿って延伸する長さLvを含む。第1および第2の端部106、108は、中心領域104に対して直径方向に狭窄する。第1の端部106は、第1の開口部105を含み、第2の端部は、第2の開口部107を含み、これによって第1および第2の開口部105、107はいずれも、図1において最もよく見られるように、管腔103と流体連通する。

【0039】

弁100は、収縮した送達構成および拡張した動作構成を含む。弁100が動作状態にある場合、ケージ102は、図1～8に示されるように、拡張構成を有し、収縮送達構成は、図10、15～16、18、および21～22に示される。ケージ102は、一般にステント状であり、ケージ102が拡張構成にある場合、拡張セル112を間に形成する複数の支柱110を備える。複数の支柱110は、収縮した送達構成にある場合、収縮したセルを形成する。複数の支柱110は、中心領域104の一部を形成し、一般に、弁100の長手方向軸101に対して実質的に平行である、円筒形外面を形成する。あるいは、複数の支柱110は、弁の長手方向軸101に対して実質的に平行でない、円筒形外面を形成する。ケージ102は、図2に示されるように、中心領域104の長手方向の長さLcに沿って約半分まで延伸する。他の実施形態において、ケージ102は、中心領域104の長手方向の長さLcに沿って、半分未満もしくは半分を超えて、例えば、中心領域104の長手方向の長さLc全体にわたって、または中心領域104の長手方向の長さLcに対してわずかに延伸し得る。ケージ102の遠位部分は、血液不浸透性領域114の近位部分から延伸する。ケージ102は、中心領域104から長手方向軸101に向かってテーパ状である、一般に円錐台状の近位部分109を含む。あるいは、近位部分109は、円形もしくはドーム状構成、ボックスもしくはフランジ状構成、またはケージ102の狭小した第2の端部106を定義するような他の構成などの他の幾何学構成を有する。一実施形態において、近位部分109は、中心領域104内に収容されるケージ102の支柱よりも小さい支柱を含む。一実施形態において、ケージ102は、図2に示されるように、長手方向軸に対して角度Acで近位にテーパ状である、近位部分109を含む。近位部分109の近位テーパリングの角度Acは、約10～90°の間、あるいは約20～80°の間、あるいは約30～70°の間、あるいは約40～60°の間であり得る。角度Acは、心臓弁に対して選択された移植部位118に従って選択されてもよく、あるいは角度Acは、膨張型ブランジャ116が近位端106に向かって、例えば少なくとも45°移動する場合、膨張型ブランジャ116を第1の開口部105に向かって付勢するように選択される。

【0040】

一実施形態において、ケージ102は、カテーテルシースの管腔内に収容されている折り畳まれた構成から、カテーテルシースからの解放時に拡張構成に自己拡張する(図10～12を参照)。別の実施形態において、ケージ102は、バルーン拡張型である(図10～12を参照)。拡張構成は、直径Deを含み(図2を参照)、折り畳まれた構成は、

10

20

30

40

50

直径 D_c を含み (図 10)、これによって直径 D_e は直径 D_c よりも大きい。直径 D_e は、移植部位 118 に従って選択され、移植部位にしっかりと適合するように調整されてもよいが、直径 D_c は、以下でさらに詳述されるように、送達カテーテルに従って選択されてもよい。一実施形態において、直径 D_c は、12 ~ 14 F 導入器に適合するように、約 2 ~ 6 mm または 10 ~ 16 F の間であり、それによって脳卒中、出血、下肢虚血、および他の深刻な合併症の可能性を低減する。

【0041】

血液不浸透性領域 114 は、図 1、2、5、および 7 に示されるように、略均等な中心領域 104 内のケージ 102 の遠位端から第 2 の端部 108 まで延伸する。本実施形態において、血液不浸透性領域 114 は、中心領域 104 の長手方向の長さ L_c に沿って約半分まで延伸する。他の実施形態において、血液不浸透性領域 114 は、中心領域 104 の長手方向の長さ L_c に沿って半分未満もしくは半分を超えて、例えば、中心領域 104 の長手方向の長さ L_c 全体にわたって、または中心領域 104 の長手方向の長さ L_c に対してわずかに延伸し得る。さらに、血液不浸透性領域 114 は、ケージ 102 を通る血流の軸に対して遠位にテーパ状である、略円錐台形状として構成されてよい。あるいは、血液不浸透性領域 114 は、他の幾何学構成、円形もしくはドーム状構成、ボックスもしくはフランジ状構成、または血液不浸透性領域 114 の狭小した第 2 の端部 108 を定義するような他の構成などの他の幾何学構成を有し得る。一実施形態において、遠位部分 115 は、中心領域 104 内に収容されるケージ 102 の支柱よりも小さい支柱を含む。一実施形態において、血液不浸透性領域 114 は、図 2 に示されるように、長手方向軸 101 に対して角度 A_b で遠位にテーパ状である、遠位部分 115 を含む。遠位部分 115 の近位テーパリングの角度 A_b は、約 10 ~ 90 ° の間、あるいは約 20 ~ 80 ° の間、あるいは約 30 ~ 70 ° の間、あるいは約 40 ~ 60 ° の間であり得る。角度 A_b は、心臓弁 100 に対して選択された移植部位 118 に従って選択されてもよく、あるいは角度 A_b は、膨張型プランジャ 116 が遠位端 108 に向かって、例えば少なくとも 45 ° 移動する場合、膨張型プランジャ 116 を第 2 の開口部 107 に向かって付勢するように選択される。

【0042】

血液不浸透性領域 114 は、血液不浸透性材料を含み、例として限定ではなく、拡張型ポリマー材料、例えば、多構成延伸ポリテトラフルオロエチレン、織金網または不織多孔性金属膜を含む。織金網が使用される場合、次に織金網の隙間またはセルは、血液不浸透性材料で満たされるか、または血液もしくは他の流体がそれを通して拡散しないように寸法決定される。好適な不織金属膜の例は、参照により本明細書に援用される、2005 年 8 月 30 日に発行された共同所有の米国特許第 6,936,066 号に開示される。血液不浸透性材料は、好ましくは、ケージ 102 の支柱 110 の厚さ未満の厚さを有し、より好ましくは、約 0.1 マイクロメートル ~ 75 マイクロメートルの厚さを有し、より好ましくは、約 2 マイクロメートルから 25 マイクロメートルの厚さを有する。血液不浸透性領域 114 および材料は、ケージ 102 と一体製造され得るか、または支柱 102 に接合もしくは他の方法で関連付けられて、血液不浸透性領域 114 内のセル 104 を内在、被覆、もしくは閉塞させ得る。

【0043】

用語「血液不浸透性」は、典型的な生理的心拡張および心収縮圧下で (90 ~ 119 mmHg および 60 ~ 79 mmHg の間)、血流が材料を通るのを防ぐが、血液不浸透性材料を通る細胞移動を依然として許可する特性を意味することが意図される。血液不浸透性材料はまた、より高いかまたはより低い心拡張および心収縮圧下で (例えば、60 ~ 180 mmHg の間)、血流が材料を通るのを防ぎ得る。血液不浸透性材料は、血液不浸透性領域が、内皮化し、したがって非血栓形成となるように、組織埋め込みのための格子を提供することが意図される。血液不浸透性材料の隙間を通る血流は、非常に小さい開口部を使用することによって、またはそのような開口部を PLA、PCL A、PLLA などの生体吸収性ポリマーで見えなくすることによって、組織の埋め込みを確立する前に最小化さ

れる。血液不浸透性材料の内皮化によって、拡散も最小化される。

【0044】

膨張型ブランジャ116は、中心管腔103内で長手方向軸101に沿って長手方向に移動可能である。膨張型ブランジャ116は、例えば、図1、2、および5～8に示されるように、略ボール形状の膨張型ブランジャであってよい。弁100が動作状態にある場合、膨張型ブランジャ116は、図1、2、および5～8に示されるように、拡張構成を有し、第1の端部106に向かって長手方向に移動され、第1の開口部105内に配置される場合、ケージ102内で自在に配置および捕捉される。膨張型ブランジャ116は、いくつかの非球状偏心を含んで略球状であり得るか、または平坦、球状、もしくは円錐端部、またはこれらの組合せを有する円筒形であってもよい。あるいは、円筒は、長いというよりもはるかに幅広い場合があるため、ディスク形状を有する。また膨張型ブランジャ116の側面は、凸状、凹状、またはこれらの組合せであり得るため、円筒に適合しない場合がある。好ましくは、膨張型ブランジャ116は、長手方向軸または横軸101bのいずれかに沿って(図4を参照)、中心管腔103内で自在に移動可能であるように選択され、第1および第2の端部106、108によって、それぞれ第1および第2の開口部105、107内に捕捉または維持される。この点に関して、膨張型ブランジャ116は、拡張または膨張状態になると直径Dpを含む(図5を参照)。図3および4に示されるように、第1の開口部105は直径D1を含み、第2の開口部107は直径D2を含む。直径Dpは、図6に示されるように、膨張型ブランジャ116と中心領域104の外径との間に環状空間130を残すように、直径D1およびD2よりも大きい。以下でさらに説明されるように、一旦膨張型ブランジャ116が膨張媒質によって膨張されると、直径Dpが調整され得る。直径D1およびD2は、同一寸法であり得るか、または異なる寸法であってもよい。一実施形態において、直径D1はD2よりも大きく、他の実施形態において、直径D2はD1よりも大きい。直径D1およびD2の寸法は、移植部位と、第1および第2の開口部105、107を通る血流量に従って選択されてもよく、これによって、環状空間130において増大した寸法が血流を増大するように小さい直径が選択され得る。収縮かつ折り畳まれた構成において、膨張型ブランジャ116は、直径Ddを含む(図12)。一実施形態において、直径Ddは、弁100が拡張構成にあるときに、第1および第2の開口部105および107の直径D1およびD2よりも小さい直径を含み、弁が拡張構成Deにあるときに、以下でさらに説明されるように、収縮構成Ddの膨張型ブランジャ116が、第1または第2の開口部105、107を通して適合し得るようにする。

【0045】

拡張構成Deにおいて、膨張型ブランジャ116は、図5に示されるように、ケージ102内に捕捉されて収容される。膨張型ブランジャ116は、拡張構成において過大であって、ケージ102の第1および第2の開口部105、107のいずれかを通過することができない。膨張型ブランジャ116はまた、膨張構成において過大であって、ケージ102がその拡張構成、および弁の長手方向軸を通る最大流量状態にあるときであっても、拡張セル112のいずれをも通過することができない。弁100のこの実施形態において、膨張型ブランジャ116は、図10に示されるように、ケージ102の拡張に続く膨張のために、ケージ102に導入される。膨張型ブランジャ116は、例えば、気体、液体、または硬化ポリマー材料を含む、膨張媒質によって膨張され得る。拡張に続いて、膨張型ブランジャ116は、以下でより完全に論じられるように、膨張状態を維持する。

【0046】

ケージ102および膨張型ブランジャ116は、例として限定ではなく、金属、擬金属、およびポリマー材料を含む好適な材料から作製され得る。一実施形態において、ケージ102はモノリシックであり、ケージ102および膨張型ブランジャ116はいずれも、真空蒸着技法によって加工される。本明細書に開示される実施形態に従って、好適な蒸着方法は、イオンビーム支援蒸発蒸着およびスパッタリング技法を含む。イオンビーム支援蒸発蒸着において、二重および同時熱電子ビーム蒸発は、アルゴン、キセノン、窒素、ま

10

20

30

40

50

たはネオンなどの不活性ガスを使用して、基質の同時イオン衝撃とともに用いられてもよい。アルゴンイオンなどの不活性ガスによる衝撃は、蒸着中に蒸着材料の原子パッキング密度を増大させることによって、空洞率を低減させる働きがある。蒸着材料中の空洞率の低減は、該蒸着材料の機械特性をバルク材料特性に類似させる重要な因子の1つである。1秒当たり20ナノメートルまでの蒸着速度が、イオンビーム支援蒸発蒸着技法を使用して達成可能である。

【0047】

ケージ102および膨張型ブランジャ116は、いずれも生体適合性金属で加工され、材料の膜として形成され得る。ケージ102および膨張型ブランジャ116は、単層膜に制限されないが、得られる構成要素の材料、形状、および/または機能特性を強化するために、複数の膜を互いに積層してもよい。ケージ102および膨張型ブランジャ116を加工するために適した材料は、それらの生体適合性、機械特性、すなわち、引張り強度、産生強度、およびそれらの蒸着容易性に関して選択され、非限定的に、以下のチタン、バナジウム、アルミニウム、ニッケル、タンタラム、ジルコニウム、クロミウム、銀、金、シリコン、マグネシウム、ニオブウム、スカンジウム、プラチナ、コバルト、パラジウム、マンガネーゼ、ポリブデン、およびこれらの合金（例えば、ジルコニウム-チタン-タンタラム合金、ニチノール、およびステンレス鋼）を含む。

【0048】

一実施形態において、ケージ102は、金属および/または擬金属膜で加工され、この形状では、中心領域104の管腔面である、ケージ102の中心領域104の一部分に沿って、規則的な均一な原子および分子パターンの分布を得る。これは、予測可能な酸化および有機吸着パターンを形成する、表面組成物の顕著な変動を回避し、水、電解質、タンパク質、および細胞との予測可能な相互作用を有する。特に、EC移動は、スムーズな移動および付着を促進するように、天然または移植細胞付着部位として機能する、結合ドメインの均一な分布によって支持される。観測されたEC付着機構に基づいて、そのような結合ドメインは、血液接触面に沿って、半径わずか1マイクロメートル、結合ドメイン間の境界間空間が2マイクロメートルの反復パターンを有するはずである。理想的には、結合ドメイン間空間は、任意の指定時間に、内皮細胞の一部分が結合ドメインに近位にあることを保証するために、内皮細胞の名目直径未満である。

【0049】

一実施形態において、膨張型ブランジャ116は、内皮化されることが期待されず、むしろ膨張型ブランジャは、非血栓形成である。膨張型ブランジャ116の金属構成は、増大した歪み下で、金属が最小分子クリープを有するため、幾何学的規則性を強化する。油圧閉合は、膨張型ブランジャ116と、ケージ102の第2の端部108における弁座との間の接触面の規則性に依存するため、幾何学的規則性の維持は重要である。例として限定ではなく、金属、ポリマー、および/またはセラミック金属の組合せを含む、組成物構成の使用は、増大した衝撃圧制限および低い表面血栓形成を膨張型ブランジャ116に提供し得る。

【0050】

加えて、ケージ102および膨張型ブランジャ116は、金属で加工され得るため、一方または両方は、タンタラムなどのX線不透過性金属からの加工によって、または特異的に上に組み込まれたX線不透過性金属を有する、ケージ102および/または膨張型ブランジャ116上の領域を提供することによって、ほぼX線不透過性にされてもよい。さらに、ケージ102および膨張型ブランジャ116のいずれかは、直接印加される電気エネルギーの導体、またはエネルギーの外部適用によって、例えば超音波もしくは磁気共鳴によって誘導的に励起された導体として使用され得る。このケージ102および膨張型ブランジャ116の誘導特性は、追加の造影剤なしに撮像するための信号を戻すか、またはインビボ環境に関するデータを提供する信号を戻す、ジアテルミーにおいて特に有用であり得る。考えられる限りでは、膨張型ブランジャ116の運動エネルギーは、電気エネルギーに変換されて、圧力および流量などの定量的血行動態パラメーターの信号を送信するこ

10

20

30

40

50

とができる。

【0051】

図5～9を参照して、動作状態の弁100の操作が説明される。弁100は、図9に示されるように、移植部位118、例えば、損傷した心臓弁118aの解剖学的部位、または下行胸部大動脈118b内に移植される。移植時に、拡張構成のケージ102の経管腔性質は、ケージを心臓弁118aまたは下行胸部大動脈118b内に固定する。好ましくは、弁100の中心領域104は、それぞれの移植部位118の中に固定される。ケージ102は、ケージ102が拡張構成に拡張するときに、外側に放射状に拡張する棘120を含む。棘120は、移植部位の管腔壁を貫通し、移植部位に対してケージ102の運動に対する抵抗を提供する。あるいは、中心領域104の側壁は、縫合、摩擦コーティング、および同様物などの移植部位に対するコーティングまたは代替付着機構によって構成され得る。好ましくは、移植部位118を通る正常な血流を可能にするように、中心領域104の側壁のみが移植部位118に付着する。

10

【0052】

図9を参照すると、移植の部位に関わらず、弁100の配向は、第2の端部108が心臓124の左心室122に面するようにする。左心室122が収縮すると、血液は、矢印128によって示されるように、左心室から押し出された大動脈126に入る。図5を参照すると、この収縮中に、血流は、膨張型ブランジャ116をケージ102の第1の端部106に向かって押す。図6は、第1の端部106から見て、第1の端部106に対して押される膨張型ブランジャ116を示す。環状空間130は、膨張型ブランジャ116の周囲に残る。第1の端部106の収縮は、膨張型ブランジャ116が、ケージ102から抜け出すのを防ぐが、第1の端部106を通る血流は、第1の端部106の環状空間130の拡張セル112を通して前進する。拡張セル112の面積は、パターンを単純化するように、支柱102を排除することによって最大化され得る。例えば、第1の端部106の第1の開口部105の周囲において、拡張セル112は、放射状に配向された支柱102の中に移動することができ、最小3本の支柱102が第1の開口部105と接合するようにする。

20

【0053】

左心室が弛緩または心室拡張すると、血流の方向は、図9の矢印132によって示されるように、大動脈から左心室に逆流する。図7を参照すると、心拡張中に、血流は膨張型ブランジャ116をケージ102の第2の端部108に向かって押す。血液不浸透性領域114は、第2の端部108に配置されるため、第2の端部108の収縮は、膨張型ブランジャ116がケージ102から抜け出すのを防ぎ、それによって第2の端部108を通る血流を妨げる。第2の端部108が血流の逆流を防ぐ有効性は、膨張型ブランジャ116と、第2の端部108の第2の開口部107の管腔表面との間で達成される密封の質に関連すると考えられる。

30

【0054】

図10を参照すると、弁100の移植部位118への送達および展開は、弁100の管腔103内に、第1の開口部105および第2の開口部107を通して同軸的に配置された膨張カテーテル146と動作可能に連結されたガイドワイヤ134を利用し得る。ガイドワイヤ134は、ガイドワイヤ134が、移植部位118を越えて遠位に延伸するように、アクセス管136を通して経皮的に前進させられる。損傷した心室弁部位118aへの移植は、逆行性である経動脈アプローチまたは順行性である経心臓アプローチを通して達成され得る。逆行性アプローチにおいて、ケージ102の配向は、図10に示されるとおりであり、第2の端部108が、折り畳まれた構成の弁100を越えて同心円状に連結されたカテーテルシース140の遠位端138により近くなるようにする。順行性アプローチ（経心尖または経中隔）において、図10に示されるケージ102の配向は、第1の端部106が、第2の端部108よりもカテーテルシース140の遠位端138に近くなるように反転される。下行大動脈部位118bへの移植は、上肢または下肢動脈アクセスを通して達成されてもよく、この場合、ケージ102は、図10に示されるように、カテ

40

50

ーテルシース 1 4 0 に対して配向される。

【 0 0 5 5 】

送達状態の弁 1 0 0 を移植するための一方法において、ケージ 1 0 2 および血液不浸透性領域 1 1 4 は、図 1 0 に示されるように、カテーテルシース 1 4 0 の管腔 1 4 2 内に同心円状に収容される直径 D_c を有する、折り畳まれた構成または収縮構成をもつ。送達中の患者へのストレスを最小化するために、カテーテルシース 1 4 0 は、好ましくは、約 1 2 ~ 1 4 フレンチ以下の外径を有する。ケージ 1 0 2 は、ケージ 1 0 2 の内面および血液不浸透性領域 1 1 4 に同軸的に連結された膨張バルーン 1 4 4 を介して、自己拡張型またはバルーン拡張型であり得る。一実施形態において、ケージ 1 0 2 は、規則的なバルーン拡張型ステントの圧着と同様の方法で、膨張バルーン 1 4 4 の上に圧着される。膨張バルーン 1 4 4 は、カテーテルシース 1 4 0 を通して長手方向に配置される、膨張カテーテル 1 4 6 に取り付けられ、それと流体連通する。

10

【 0 0 5 6 】

カテーテルシース 1 4 0 の中に載置されたケージ 1 0 2 を用いて、カテーテルシース 1 4 0 は、ケージ 1 0 2 が移植部位 1 1 8 に配置されるまで、経皮的に患者の体内を前進し得る。膨張バルーン 1 4 4 は、膨張カテーテル 1 4 6 の遠位端 1 4 8 に取り付けられてもよい。一実施形態において、膨張カテーテル 1 4 6 は、膨張カテーテル 1 4 6 をガイドワイヤ 1 3 4 上で誘導するための膨張カテーテル 1 4 6 の長さに沿って、長手方向に配置されたガイドワイヤ管腔 1 5 2 を含む。別の実施形態において、膨張カテーテル 1 4 6 は、図 1 0 に示されるように、膨張カテーテル 1 4 6 をガイドワイヤ 1 3 4 上で誘導するためのワイヤ上急速アクセスポート 1 5 0 およびガイドワイヤ管腔 1 5 2 を含む。膨張管腔 1 5 4 は、膨張媒質を膨張バルーン 1 4 4 に送達するために、膨張カテーテル 1 4 6 を通して長手方向に配置される。図 1 0 に示されるワイヤ上急速アクセス膨張カテーテル 1 4 6 の例は、例えば、米国特許第 5, 6 2 6, 6 0 0 号において見出され得る。同様の幾何学形状を有するワイヤ上膨張カテーテルの別の例は、例えば、米国特許第 5, 2 3 2, 4 4 5 号に開示される。

20

【 0 0 5 7 】

X 線不透過性マーカー、蛍光透視法、経食道心エコー検査、または当該技術分野において既知の他の方法を使用して、移植部位 1 1 8 に対するケージ 1 0 2 の正確な位置を決定し得る。本方法のこの時点で、心臓は、急速に拍動され得るか、または急速に鼓動させられて、移植部位での運動を最小化する。移植部位における運動を最小化することは、医療専門家が移植部位 1 1 8 に心臓弁 1 0 0 を正確かつ安全に配置することに役立つ。急速なペーシングは、心筋の電子刺激または化学刺激によって達成され得る。

30

【 0 0 5 8 】

次に、カテーテルシース 1 4 0 は、管腔 1 4 2 内に収容されているケージ 1 0 2 が自由になるまで、図 1 0 の矢印 1 5 6 によって示されるように、膨張カテーテル 1 4 6 に対して近位に移動される。カテーテルシース 1 4 0 を出ると、ケージ 1 0 2 は、バルーン 1 4 4 を膨張媒質で膨張させることによって、拡張構成を直径 D_e まで展開され得る。ケージ 1 0 2 が自己拡張型である場合、移植部位 1 1 8 においてケージ 1 0 2 の適切な設置を達成するように、展開後も依然として膨張バルーン 1 4 4 による拡張を要する。移植部位 1 1 8 においてケージ 1 0 2 が拡張構成に展開されると、膨張カテーテル 1 4 6 および膨張バルーン 1 4 4 は、カテーテルシース 1 4 0 から近位に引き抜かれる。

40

【 0 0 5 9 】

一実施形態において、膨張カテーテル 1 4 6 は、図 1 1 に示されるように、ガイドワイヤ 1 3 4 を引き抜くことなく、アクセス管 1 3 6 から引き抜かれる。これは、ガイドワイヤ 1 3 4 が、ケージ 1 0 2 の第 1 および第 2 の開口部 1 0 5、1 0 7 を通過するときに、適切な位置を維持する。しかしながら、ガイドワイヤ 1 3 4 が膨張カテーテル 1 4 6 とともに引き抜かれる場合、ガイドワイヤ 1 3 4 の再挿入は困難であり得、ガイドワイヤ 1 3 4 が、第 1 の開口部 1 0 5 を通過する代わりに、ケージの第 1 の端部 1 0 6 に近接する拡張セル 1 1 2 を不適切かつ好ましくなく通過し得る。

50

【 0 0 6 0 】

図 1 2 に示されるように、収縮かつ折り置まれた構成 D d の膨張型ブランジャ 1 1 6 を担持する第 2 の膨張カテーテル 1 5 8 は、カテーテルシース 1 4 0 の中に導入される。一実施形態において、第 2 の膨張カテーテル 1 5 8 は、カテーテルシース 1 4 0 の中、例えば、カテーテル 1 4 0 内に同軸的に配置された第 2 のカテーテルシース 1 6 0 内に導入されてもよい。一実施形態において、第 2 のカテーテルシース 1 6 0 は、ワイヤ上急速アクセスカテーテルシースであり、その遠位端 1 6 4 の壁を通して長手方向に配置される管腔 1 6 2 を含む。管腔 1 6 2 は、遠位端 1 6 4 を除いて、第 2 のカテーテルシース 1 6 0 に対して外部に延伸する、ガイドワイヤ 1 3 4 を収容する。この配置は、より短いガイドワイヤ 1 3 4 の使用を有利に可能にし、単一の操作者がそのようなカテーテルを離れて交換するための、当該技術分野において既知の広く使用されている方法である。別の実施形態において、第 2 の膨張カテーテル 1 5 8 は、例えば、図 1 3 に示されるように、カテーテルシース 1 4 0 の中に直接導入され得る。この実施形態において、第 2 の膨張カテーテル 1 5 8 は、ガイドワイヤ管腔 1 6 8 を含む、急速交換型遠位端 1 6 6 を含む、ワイヤ上膨張カテーテルである。

10

【 0 0 6 1 】

膨張型ブランジャ 1 1 6 は、第 2 の膨張カテーテル 1 5 8 の遠位端 1 6 6 上に配置され、図 1 2 および 1 3 に示されるように、第 2 の膨張カテーテル 1 5 8 内で管腔 1 5 9 と流体連通する。第 2 の膨張カテーテル 1 5 8 は、図 1 4 に示されるように、第 2 のカテーテルシース 1 6 0 内、または図 1 3 に示される構成を直接利用するかのいずれかによって、カテーテルシース 1 4 0 の管腔 1 4 2 を通して前進させられて、膨張型ブランジャ 1 1 6 が、ケージ 1 0 2 および血液不浸透性領域 1 1 4 内で管腔 1 0 3 に配置される。再度、X 線不透過性マーカー、蛍光透視法、経食道心エコー検査、または当該技術分野において既知の他の方法を使用して、ケージ 1 0 2 に対する膨張型ブランジャ 1 1 6 の正確な位置を決定してもよい。

20

【 0 0 6 2 】

膨張型ブランジャ 1 1 6 が、所望のとおりケージ 1 0 2 および血液不浸透性領域 1 1 4 の管腔 1 0 3 内に位置付けられる場合、膨張型ブランジャ 1 1 6 は、第 2 の膨張カテーテル 1 5 8 の管腔 1 5 9 を通して配置される膨張媒質によって、直径 D p の拡張構成まで膨張される。膨張型ブランジャ 1 1 6 の拡張構成は、例えば、略ボール形状の構成であり得る。膨張型ブランジャ 1 1 6 を膨張させるために使用される膨張媒質は、血液と同様の密度および低質量（重量）を有するべきである。ニュートンの運動の第 2 法則に従って、質量は、膨張型ブランジャ 1 1 6 の加速および減速に反比例して影響するため、質量が低いほど、膨張型ブランジャ 1 1 6 が達成し得る相互移動の頻度が高まる。一実施形態において、膨張型ブランジャ 1 1 6 は、約 $1.025 \sim 1.125 \text{ kg/m}^3$ の間の密度を含む、膨張媒質によって膨張される。

30

【 0 0 6 3 】

膨張に続いて、膨張型ブランジャ 1 1 6 は、脱離装置を使用して、膨張カテーテル 1 5 8 の遠位端 1 6 6 から脱離され、例として限定ではなく、ねじ継手、急速継手、または一方向弁と併用される他の膨張継手を含む。膨張型ブランジャ 1 1 6 は、膨張型ブランジャ 1 1 6 の表面において、弁を介して膨張カテーテル 1 5 8 を脱離すると、膨張状態を維持する。ガイドワイヤ 1 3 4、膨張カテーテル 1 5 8 およびカテーテルシース 1 4 0（および使用される場合は、第 2 のカテーテルシース 1 6 0）を患者から除去すると、心臓弁 1 0 0 は、図 5 ~ 9 に関して上述されるように、動作状態で展開されており、動作を開始し得る。

40

【 0 0 6 4 】

図 1 5 ~ 1 7 を参照すると、弁 1 0 0 を移植部位 1 1 8 に送達および展開するための方法の別の実施形態は、ケージ 1 0 2 の送達のために第 3 の膨張カテーテル 2 0 0 を利用する。第 3 の膨張カテーテル 2 0 0 は、第 2 の膨張カテーテル 1 5 8 を収容するために十分大きい、中心に配置されたガイドワイヤ管腔 2 0 2 を含む。この方法において、ケージ 1

50

02は、第3の膨張カテーテル200に取り付けられ、第3の膨張カテーテル200を通して長手方向に配置された第3の膨張管腔204を介してそれと流体連通する、膨張バルーン144の上に圧着される。ケージ102の送達および展開の準備において、ケージ102およびそこに取り付けられる膨張バルーン144を含む、第3の膨張カテーテル200は、カテーテルシース140を通して長手方向に配置される。

【0065】

図15を参照すると、移植部位118を越えてガイドワイヤ134を経皮挿入した後、その内部のカテーテルシース140および第3の膨張管腔200は、ケージ102が移植部位118に配置されるまで、ガイドワイヤ134の上を経皮的に前進させられる。X線不透過性マーカー、蛍光透視法、経食道心エコー検査、または当該技術分野において既知の他の方法を使用して、移植部位118に対するケージ102の正確な位置を決定してもよい。方法のこの時点で、心臓は、急速に拍動され得るか、または急速に鼓動させられて、移植部位118での運動を最小化する。さらに、ケージ102の最終位置付け後であるが、膨張バルーン144が膨張される前に、ガイドワイヤ134は、図15の矢印206によって示されるように、アクセス管136から近位に引き出され、それによってガイドワイヤ管腔202を空にする。

【0066】

図16を参照すると、本方法のこの実施形態の次のステップにおいて、第2の膨張カテーテル158は、図16の矢印208によって示されるように、ガイドワイヤ管腔202を通して移植部位118に同軸的に前進させられる。前述のように、X線不透過性マーカー、蛍光透視法、経食道心エコー検査、または当該技術分野において既知の他の方法を使用して、ケージ102および/または移植部位118に対する膨張型ブランジャ116の正確な位置を決定してもよい。次に、カテーテルシース140は、管腔142内に収容されているケージ102および血液不浸透性領域114が自由になるまで、図16の矢印210によって示されるように、第3の膨張カテーテル200に対して近位に移動される。カテーテルシース140を出るときに、ケージ102は、前述のとおり、第2の膨張カテーテル158を通して配置された膨張材料によって、膨張バルーン144を膨張させることによって、拡張構成に展開されてもよい。

【0067】

図17を参照すると、ケージ102の展開に続いて、膨張バルーン144は、矢印212によって示されるように、収縮してケージ102から引き抜かれ、ケージ102内に収縮構成の膨張型ブランジャ116を残す。膨張型ブランジャ116は、弁100の管腔103内の膨張カテーテル158を介して、流体によって直径Dpの拡張構成に膨張される。膨張に続いて、膨張型ブランジャ116は、膨張カテーテル158から脱離され、図14の方法に関して上述されるように、膨張カテーテル158の脱離時に膨張状態を維持する。第2の膨張カテーテル158、第3の膨張カテーテル200、およびカテーテルシース140をアクセス管136から除去すると、図17の矢印214によって示されるように、心臓弁100は、図5～9に関して上述されるように、動作状態に展開されており、動作を開始し得る。

【0068】

図18および19を参照すると、弁100を移植部位118に送達および展開するためのさらなる方法は、以下の相違を除いて、図15～17に関して説明される方法に類似する。この方法において、ワイヤ上急速アクセスカテーテルシース240は、カテーテルシース140に取って代わる。送達および展開の準備において、ケージ102およびそこに取り付けられた膨張バルーン144を含む、第3の膨張カテーテル200は、カテーテルシース240を通して長手方向に配置される。

【0069】

図18を参照すると、移植部位118を越えてガイドワイヤ134を経皮挿入した後、ワイヤ上急速アクセスカテーテルシース240は、ケージ102が移植部位118に配置されるまで、ガイドワイヤ134を越えて経皮的に前進させられる。ケージ102の最終

10

20

30

40

50

位置付け後であるが、膨張バルーン 1 4 4 が膨張される前に、ガイドワイヤ 1 3 4 は、図 1 8 の矢印 2 4 2 によって示されるように、アクセス管 1 3 6 から近位に引き出されてもよい。ガイドワイヤ 1 3 4 がこの時点で除去されない場合、ケージ 1 0 2 の後次拡張は、好ましからず、ガイドワイヤ 1 3 4 をケージ 1 0 2 と移植部位 1 1 8 の管腔表面との間に捕捉する。そのようなガイドワイヤ 1 3 4 の捕捉は、ガイドワイヤ 1 3 4 が最終的に引き抜かれる場合、望ましくないケージ 1 0 2 の移動をもたらし得る。

【0070】

一実施形態において、図 1 8 に示されるように、その遠位端 1 6 6 に取り付けられた膨張型プランジャ 1 1 6 を含む、第 2 の膨張カテーテル 1 5 8 は、ワイヤ上急速アクセスカテーテルシース 2 4 0 をアクセス管 1 3 6 の中に挿入する前に、第 3 の膨張カテーテル 2 0 0 の管腔 2 0 2 を通して長手方向に配置される。別の実施形態において、その遠位端 1 6 6 に取り付けられた膨張型プランジャ 1 1 6 を含む、第 2 の膨張カテーテル 1 5 8 は、図 1 6 に関して上述されるように、ワイヤ上急速アクセスカテーテルシース 2 4 0 をアクセス管 1 3 6 の中に挿入した後に、第 3 の膨張カテーテル 2 0 0 の管腔 2 0 2 を通して前進させられる。

【0071】

依然として図 1 8 を参照すると、カテーテルシース 2 4 0 は、矢印 2 4 4 によって示されるように、管腔 1 4 2 内に収容されているケージ 1 0 2 が自由になるまで、第 3 の膨張カテーテル 2 0 0 に対して近位に移動される。カテーテルシース 2 4 0 を出ると、ケージ 1 0 2 は、膨張バルーン 1 4 4 を膨張させることによって、拡張構成に展開されてもよい。図 1 9 を参照すると、ケージ 1 0 2 の展開後に、膨張バルーン 1 4 4 は、矢印 2 1 2 によって示されるように、収縮されて、ケージ 1 0 2 から引き抜かれ、収縮構成の膨張型プランジャ 1 1 6 をケージ 1 0 2 内に残す。膨張型プランジャ 1 1 6 の膨張に続いて、第 2 の膨張カテーテル 1 5 8、第 3 の膨張カテーテル 2 0 0、およびカテーテルシース 2 4 0 は、図 1 9 の矢印 2 1 4 によって示されるように、アクセス管 1 3 6 から引き抜かれる。この時点で、心臓弁 1 0 0 は、図 5 ~ 9 に関して上述されるように、動作状態で展開されており、動作を開始し得る。

【0072】

図 2 0 ~ 2 3 を参照すると、弁 1 0 0 を移植部位 1 1 8 に送達および展開するための方法の別の実施形態は、以下の相違を除いて、図 1 5 ~ 1 7 に関して上述される実施形態に類似する。この実施形態において、ケージ 1 0 2 および膨張型プランジャ 1 1 6 は、二重管腔シース 3 0 0 のそれぞれ第 1 および第 2 の管腔 3 0 2、3 0 4 を介して移植部位 1 1 8 に送達される。膨張バルーン 1 4 4 および上に配置されるケージ 1 0 2 を含む、バルーン膨張カテーテル 3 1 2 は、第 1 の管腔 3 0 2 内に配置され、上に配置される膨張型プランジャ 1 1 6 を含む、第 2 の膨張カテーテル 1 5 8 は、第 2 の管腔 3 0 4 内に配置される。

【0073】

図 2 0 を参照すると、ガイドワイヤ管腔 3 0 6 は、二重管腔シース 3 0 0 をガイドワイヤ 1 3 4 の上で誘導するための二重管腔シース 3 0 0 の長さに沿って、長手方向に配置される。二重管腔シース 3 0 0 は、その全体を通して延伸するガイドワイヤ管腔 3 0 6 を含む、従来のシースであり得るか、または二重管腔シース 3 0 0 は、二重管腔シース 3 0 0 の一部分のみを通して延伸するガイドワイヤ管腔 3 0 6 を含む、ワイヤ上急速アクセスシースであり得る。二重管腔シース 3 0 0 は、図 2 1 ~ 2 3 の中心線 3 0 8 によって示されるように、長手方向に延伸する中心軸を含む略円筒形であり得る。

【0074】

図 2 2 を参照すると、移植部位 1 1 8 を越えてガイドワイヤ 1 3 4 を経皮挿入した後、二重管腔シース 3 0 0 は、ケージ 1 0 2 が移植部位 1 1 8 に配置されるまで、ガイドワイヤ 1 3 4 上を経皮的に前進させられる。この実施形態において、第 1 および第 2 の管腔 3 0 2、3 0 4 に対するガイドワイヤ管腔 3 0 6 の幾何学形状に起因して、ガイドワイヤ 1 3 4 は、二重管腔シース 3 0 0 の後ろから出現するように、図 2 2 に示される。他の実施

形態において、ガイドワイヤ管腔 306 は、二重管腔シース 300 を通して、第 1 および第 2 の管腔 302、304 に対して他の配向で位置付けられてもよく、図 20 ~ 22 に示される配向は、単なる例示であって限定ではないことが理解される。

【0075】

本方法の一実施形態において、図 21 および 22 に示されるように、バルーン膨張カテーテル 312 および第 2 の膨張カテーテル 158 はいずれも、二重管腔シース 300 をアクセス管 136 の中に挿入する前に、二重管腔シース 300 内に配置される。他の実施形態において、バルーン膨張カテーテル 312 および第 2 の膨張カテーテル 158 の一方または両方は、二重管腔シース 300 をアクセス管 136 の中に挿入した後に、二重管腔シース 300 を通して前進させられ得る。X 線不透過性マーカー、蛍光透視法、経食道心エコー検査、または当該技術分野において既知の他の方法を使用して、移植部位 118 または互いに対するケージ 102 および / または膨張型ブランジャ 116 の正確な位置を決定し得る。

10

【0076】

本方法のこの時点で、心臓は、急速に拍動され得るか、または急速に鼓動させられて、移植部位 118 での運動を最小化する。ケージ 102 の最終位置付け後であるが、膨張バルーン 144 が膨張される前に、ガイドワイヤ 134 は、図 22 の矢印 314 によって示されるように、二重管腔シース 300 から近位に引き出されてもよい。ガイドワイヤ 134 がこの時点で除去されない場合、ケージ 102 の後次拡張は、ガイドワイヤ 134 をケージ 102 と移植部位 118 の管腔表面との間に捕捉する。ガイドワイヤ 134 を引き抜いた後、二重管腔シース 300 は、管腔 302 内に収容されているケージ 102 が自由になるまで、図 22 の矢印 316 によって示されるように、バルーン膨張カテーテル 312 に対して近位に移動される。二重管腔シース 300 を出ると、ケージ 102 は、膨張バルーン 144 を膨張させることによって、拡張構成に展開されてもよい。

20

【0077】

図 23 を参照すると、ケージ 102 の展開に続いて、膨張バルーン 144 を収縮させて、ケージ 102 から第 1 の管腔 302 の中に引き戻す。第 2 の管腔 304 の遠位端 320 が、ケージ 202 の第 1 の端部 106 を通して配置された開口部 105 と整列して、ケージ 102 への膨張型ブランジャ 116 の導入を促進することが望ましい。これを行うために、一実施形態において、二重管腔シース 300 は、その遠位端 324 を越えて延伸する、中心突出部 322 を含む。二重管腔シース 300 は、中心突出部 322 が開口部 105 を通してケージ 102 に入るように、遠位に前進させられ得る。次に、第 2 の膨張カテーテル 158 は、図 22 および 23 の矢印 318 によって示されるように、二重管腔シース 300 に対して遠位に移動され、したがって収縮構成の膨張型ブランジャ 116 をケージ 102 内に送達する。中心突出部 322 を含まない実施形態において、二重管腔シース 300 は、開口部 105 から短距離を残して、第 2 の膨張カテーテル 158 が、X 線不透過性マーカー、蛍光透視法、経食道心エコー検査、または当該技術分野において既知の他の方法を介してケージ 102 の中に誘導されるようにし得る。

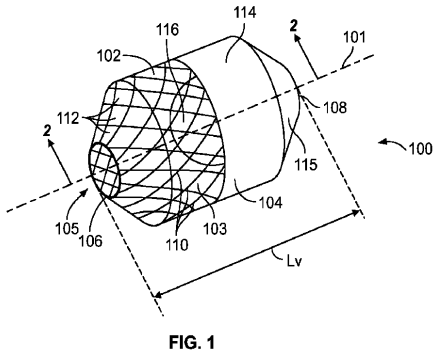
30

【0078】

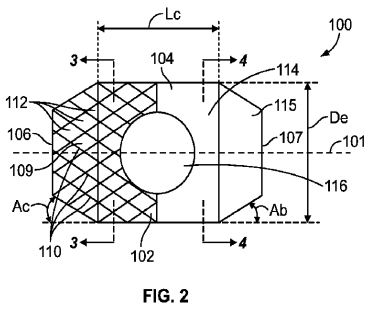
膨張型ブランジャ 116 の膨張に続いて、第 2 の膨張カテーテル 158 は、第 2 の管腔 304 の中に引き戻されてよく、二重管腔シース 300 は、図 23 の矢印 326 によって示されるように、アクセス管 136 から引き抜かれてよい。この時点で、心臓弁 100 は、図 5 ~ 9 に関して上述されるように、動作状態で展開されており、動作を開始し得る。

40

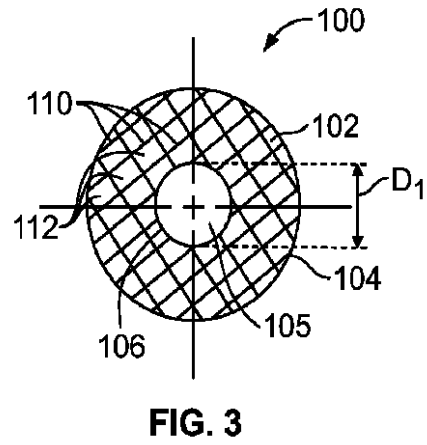
【 図 1 】



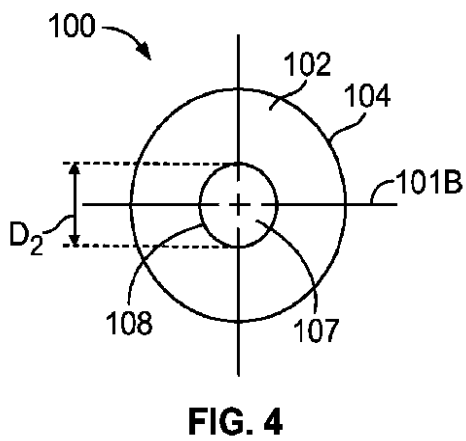
【 図 2 】



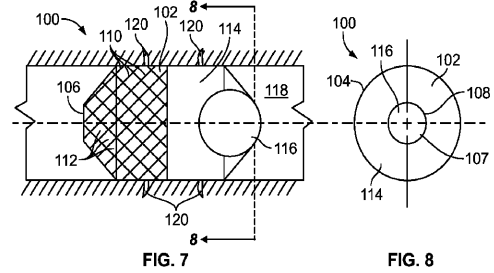
【 図 3 】



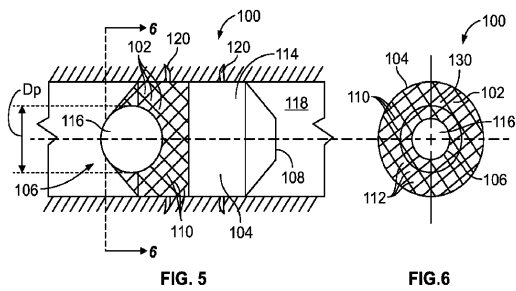
【 図 4 】



【 図 7 - 8 】



【 図 5 - 6 】



【図 9】

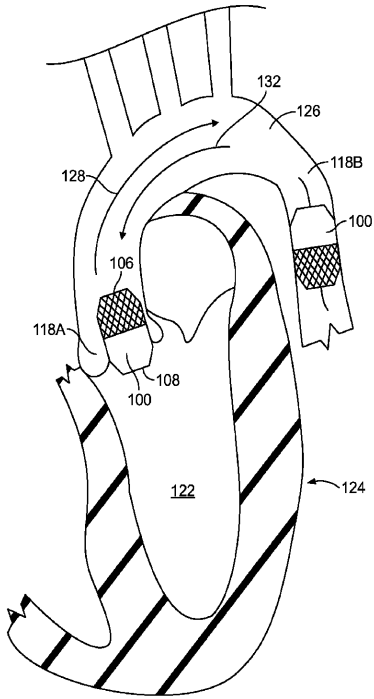


FIG. 9

【図 10】

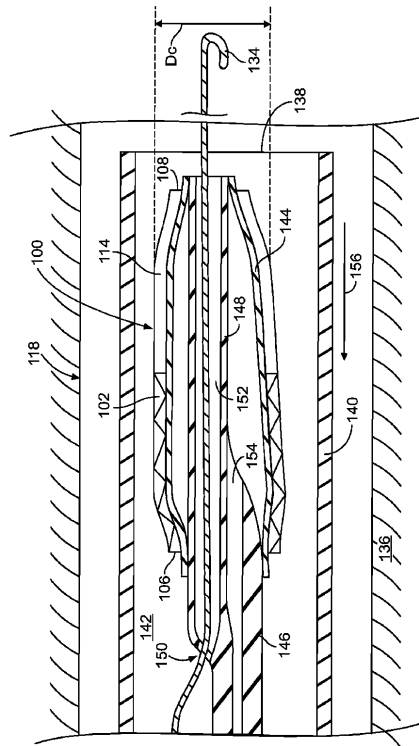


FIG. 10

【図 11】

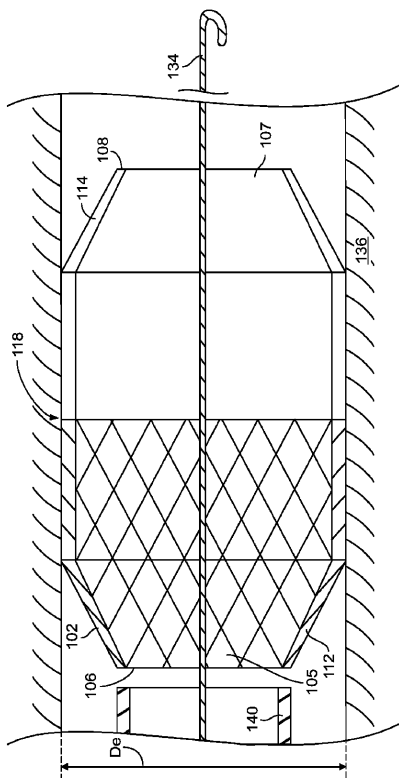


FIG. 11

【図 12】

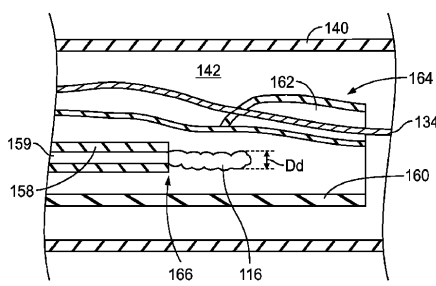


FIG. 12

【図 13】

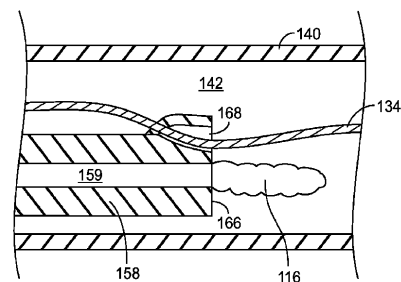


FIG. 13

【図 14】

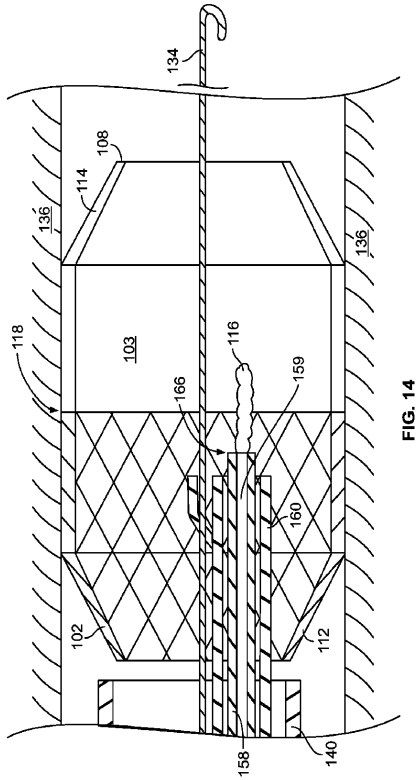


FIG. 14

【図 15】

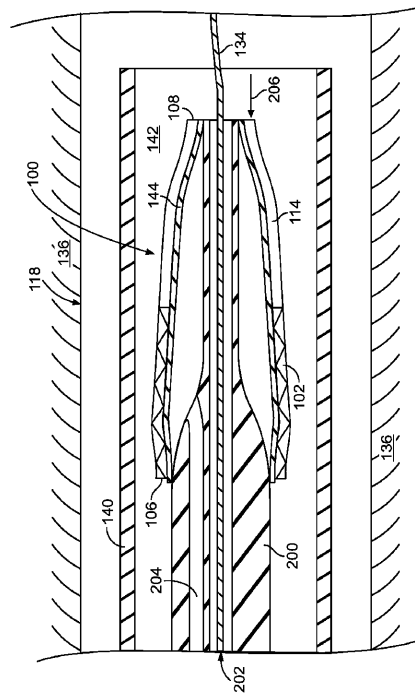


FIG. 15

【図 16】

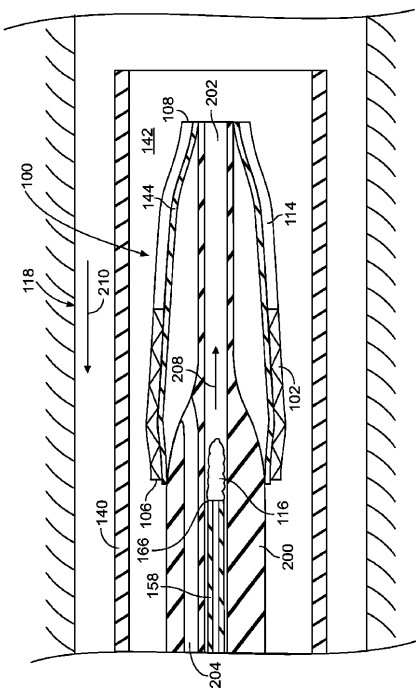


FIG. 16

【図 17】

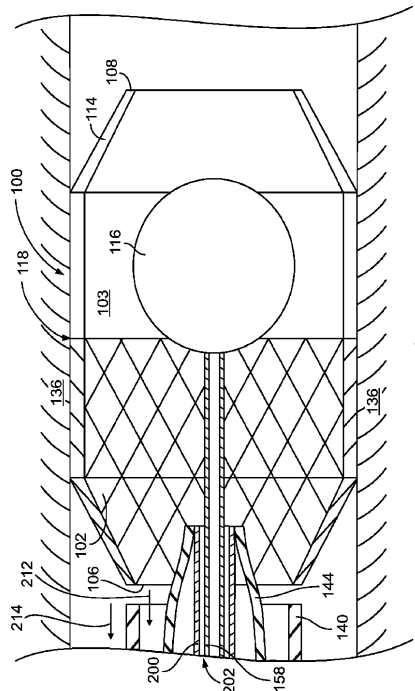


FIG. 17

【 図 1 8 】

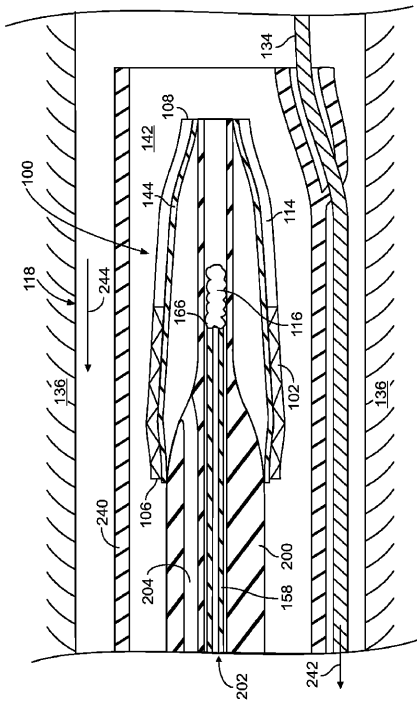


FIG. 18

【 図 1 9 】

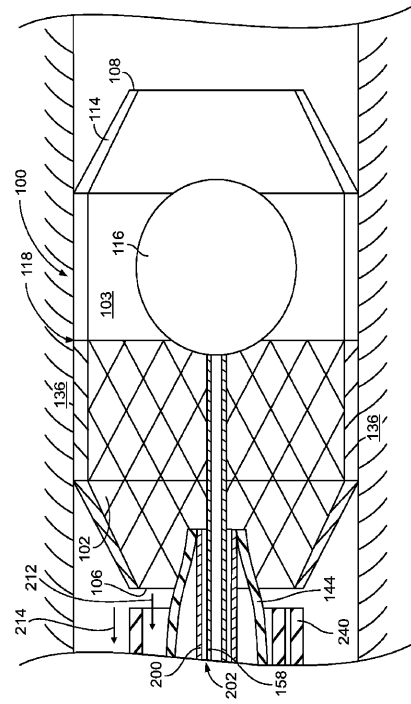


FIG. 19

【 図 2 0 】

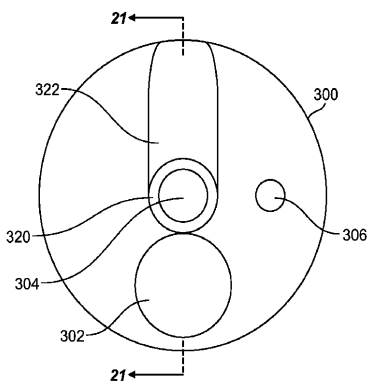


FIG. 20

【 図 2 1 】

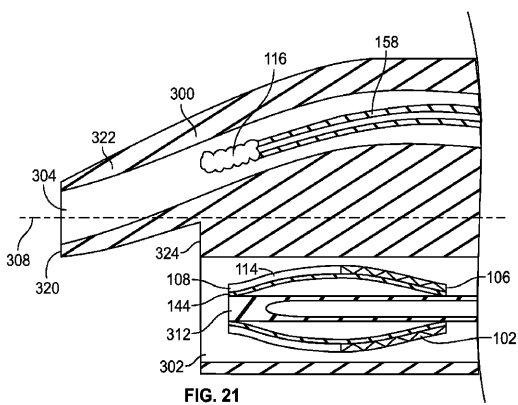


FIG. 21

【 ㊦ 2 2 】

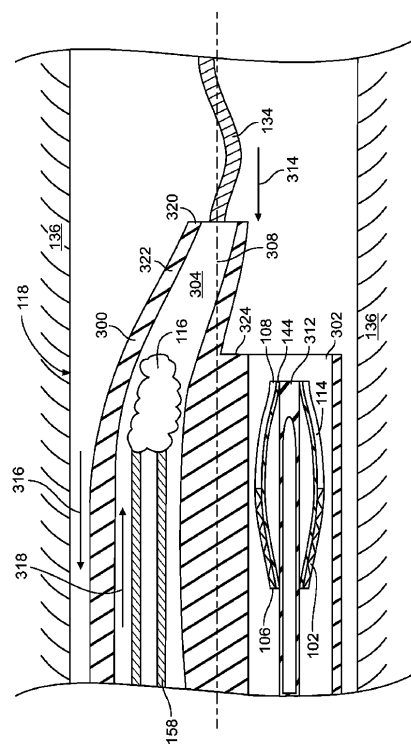


FIG. 22

【図 23】

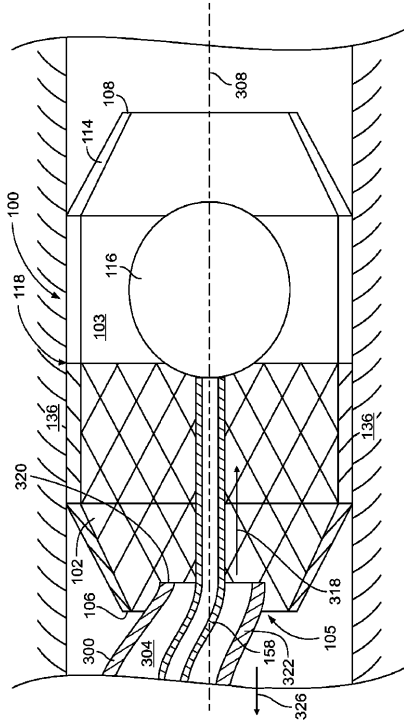




FIG. 23

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2011/048121
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61F 2/24(2006.01)i, A61M 29/02(2006.01)i, A61L 27/14(2006.01)i, A61L 27/30(2006.01)i, A61L 27/04(2006.01)i, A61M 25/01(2006.01)i</i>		
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) A61F 2/24; A61F 2/06		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: cardiac, cage, valve, plunger, etc.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002-0032481 A1 (SHLOMO GABBAY) 14 March 2002 See abstract; Figs.2-4; page 1, [0007]-[0009]; page 3, [0049]-[0052]; and claims.	1-16
A	US 2004-0034411 A1 (RODOLFO, C. QUIJANO et al.) 19 February 2004 See abstract; Figs.7-8; page 6, [0063]-[0065]; and claims.	1-16
A	US 2009-0248149 A1 (GABBAY SHLOMO) 01 October 2009 See abstract; Figs.2-4; page 1, [0007]-[0009]; page 3, [0053]-[0057]; and claims.	1-16
A	WO 03-003943 A3 (ADVANCED BIO PROSTHETIC SURFACES, LTD et al.) 16 January 2003 See abstract; Fig.2; page 22, line 14 - page 23, line 7; and claims.	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 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 07 MARCH 2012 (07.03.2012)		Date of mailing of the international search report 09 MARCH 2012 (09.03.2012)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer BAE, YEO WOOL Telephone No. 82-42-481-5568 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/048121

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. ☒ Claims Nos.: 17-22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17-22 pertain to methods for treatment of the human by therapy, as well as diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ 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. ☐ 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:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ 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. ☐ 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.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ 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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/048121

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002-0032481 A1	14.03.2002	AU 2002-330274 A8	22.04.2003
		CA 2462834 A1	17.04.2003
		EP 1441671 A2	04.08.2004
		JP 2005-505343 A	24.02.2005
		US 2003-0040792 A1	27.02.2003
		US 2003-0149477 A1	07.08.2003
		US 2006-0142848 A1	29.06.2006
		US 2008-0021552 A1	24.01.2008
		US 2009-0248149 A1	01.10.2009
		US 7025780 B2	11.04.2006
		US 7510572 B2	31.03.2009
		US 7803185 B2	28.09.2010
		WO 03-030776 A3	17.04.2003
		WO 2007-097830 A3	30.08.2007
US 2004-0034411 A1	19.02.2004	AR040994A1	27.04.2005
		AU 2003-265438 A8	03.03.2004
		C05490005A1	28.02.2005
		US 7041132 B2	09.05.2006
		WO 2004-016149 A3	26.02.2004
US 2009-0248149 A1	01.10.2009	AU 2002-330274 A8	22.04.2003
		CA 2462834 A1	17.04.2003
		EP 1441671 A2	04.08.2004
		JP 2005-505343 A	24.02.2005
		MX PA04003219A	12.08.2004
		US 2002-0032481 A1	14.03.2002
		US 2003-0040792 A1	27.02.2003
		US 2003-0149477 A1	07.08.2003
		US 2006-0142848 A1	29.06.2006
		US 2008-0021552 A1	24.01.2008
		US 7025780 B2	11.04.2006
		US 7510572 B2	31.03.2009
		US 7803185 B2	28.09.2010
		WO 02-22054 A1	21.03.2002
		WO 03-030776 A3	17.04.2003
		WO 2007-097830 A3	30.08.2007
WO 03-003943 A3	16.01.2003	AT 492242 T	15.01.2011
		AU 2001-16165 B2	20.10.2005
		AU 2001-245884 B2	27.04.2006
		AU 2001-25844 B2	22.12.2005
		AU 2001-261455 B2	25.01.2007
		AU 2001-45884 A1	15.10.2001
		AU 2001-61455 A1	26.11.2001
		AU 2002-319631 B2	06.12.2007
		AU 2002-321909 B2	10.01.2008
		AU 2002-323009 B2	14.02.2008
		AU 2002-326894 B2	17.04.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/048121

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		AU 2002-335625 B2	01.05.2008
		AU 2005-282316 A1	16.03.2006
		CA 2362439 A1	12.07.2001
		CA 2390942 A1	25.05.2001
		CA 2403341 C	25.05.2010
		CA 2408801 A1	22.11.2001
		CA 2452571 A1	16.01.2003
		CA 2455417 A1	13.02.2003
		CA 2456697 A1	20.02.2003
		CA 2457012 A1	27.02.2003
		CA 2466271 A1	20.03.2003
		CA 2579604 A1	16.03.2006
		CN 101141935 A0	12.03.2008
		DE 60238680 D1	03.02.2011
		EP 1187582 B1	16.02.2011
		EP 1233725 B1	16.07.2008
		EP 1267749 B1	18.11.2009
		EP 1280565 A2	05.02.2003
		EP 1408895 B1	22.12.2010
		EP 1412016 A2	28.04.2004
		EP 1416978 B1	27.04.2011
		EP 1420717 B1	27.04.2011
		EP 1424959 A1	09.06.2004
		EP 1804718 A2	11.07.2007
		EP 1990028 A2	12.11.2008
		EP 2289466 A1	02.03.2011
		EP 2298249 A1	23.03.2011
		EP 2298252 A1	23.03.2011
		JP 03-781591 B2	31.05.2006
		JP 04-319540 B2	05.06.2009
		JP 04-567332 B2	13.08.2010
		JP 04-636794 B2	03.12.2010
		JP 2000-199809 A	18.07.2000
		JP 2003-518984 A	17.06.2003
		JP 2003-528690 A	30.09.2003
		JP 2004-500167 A	08.01.2004
		JP 2004-512059 A	22.04.2004
		JP 2004-531355 A	14.10.2004
		JP 2004-536672 A	09.12.2004
		JP 2004-537359 A	16.12.2004
		JP 2004-538097 A	24.12.2004
		JP 2005-501653 A	20.01.2005
		JP 2008-512213 A	24.04.2008
		JP 4636794 B2	23.02.2011
		US 2001-0001834 A1	24.05.2001
		US 2001-0021872 A1	13.09.2001
		US 2001-0032013 A1	18.10.2001
		US 2002-0165576 A1	07.11.2002
		US 2002-0165600 A1	07.11.2002
		US 2003-0023300 A1	30.01.2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/048121

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2003-0023303 A1	30.01.2003
		US 2003-0028210 A1	06.02.2003
		US 2003-0028246 A1	06.02.2003
		US 2003-0059640 A1	27.03.2003
		US 2003-0074053 A1	17.04.2003
		US 2003-0130718 A1	10.07.2003
		US 2004-0106976 A1	03.06.2004
		US 2004-0181252 A1	16.09.2004
		US 2005-0072544 A1	07.04.2005
		US 2005-0131521 A1	16.06.2005
		US 2005-0165468 A1	28.07.2005
		US 2006-0015175 A1	19.01.2006
		US 2006-0052865 A1	09.03.2006
		US 2006-0167543 A1	27.07.2006
		US 2007-0250156 A1	25.10.2007
		US 2008-0027388 A1	31.01.2008
		US 2008-0039932 A1	14.02.2008
		US 2008-0125853 A1	29.05.2008
		US 2008-0171214 A1	17.07.2008
		US 2009-0132022 A1	21.05.2009
		US 2010-0154197 A1	24.06.2010
		US 2010-0191317 A1	29.07.2010
		US 6348960 B1	19.02.2002
		US 6379383 B1	30.04.2002
		US 6458153 B1	01.10.2002
		US 6537310 B1	25.03.2003
		US 6652578 B2	25.11.2003
		US 6695865 B2	24.02.2004
		US 6733513 B2	11.05.2004
		US 6820676 B2	23.11.2004
		US 6849085 B2	01.02.2005
		US 6936066 B2	30.08.2005
		US 7018408 B2	28.03.2006
		US 7195641 B2	27.03.2007
		US 7235092 B2	26.06.2007
		US 7300457 B2	27.11.2007
		US 7335426 B2	26.02.2008
		US 7338520 B2	04.03.2008
		US 7491226 B2	17.02.2009
		US 7625594 B2	01.12.2009
		US 7641680 B2	05.01.2010
		US 7641682 B2	05.01.2010
		US 7670690 B2	02.03.2010
		US 7799069 B2	21.09.2010
		US 8083908 B2	27.12.2011
		WO 01-35865 A1	25.05.2001
		WO 01-49213 A3	12.07.2001
		WO 01-74274 A3	11.10.2001
		WO 01-87371 A3	22.11.2001
		WO 03-003943 A2	16.01.2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/048121

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 03-011363 A3	13.02.2003
		WO 03-013337 A3	20.02.2003
		WO 03-015840 A3	27.02.2003
		WO 03-022177 A1	20.03.2003
		WO 0300-3943A2	16.01.2003
		WO 2006-029375 A2	16.03.2006

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM

(74)代理人 100100099

弁理士 宮野 孝雄

(74)代理人 100100114

弁理士 西岡 伸泰

(72)発明者 パルマズ, ジュリオ シー .

アメリカ合衆国 9 4 5 5 8 カリフォルニア, ナパ, ヘーゲン ロード 4 0 3 1

Fターム(参考) 4C097 AA27 BB01 CC01 DD01 DD10 SB05 SB10

4C167 AA07 AA58 BB02 BB11 BB12 CC08 CC19