



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 295 199**

(51) Int. Cl.:

**A61B 18/02** (2006.01)

**A61B 18/12** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01963720 .6**

(86) Fecha de presentación : **03.07.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1304974**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2003**

(54) Título: **Catéter de crioterapia con seguridad mejorada.**

(30) Prioridad: **19.07.2000 US 619583**

(73) Titular/es: **Cryovascular Systems, Inc.**  
**105 Cooper Court**  
**Los Gatos, California 95032, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2008**

(72) Inventor/es: **Williams, Ronald;**  
**Williams, Richard, S.;**  
**Joye, James, D. y**  
**Holland, Timothy, D.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2008**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 295 199 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Catéter de crioterapia con seguridad mejorada.

### 5 Antecedentes de la invención

#### 1. Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a aparatos para inhibir restenosis en vasos sanguíneos tras angioplastia u otros procedimientos intravasculares para tratar la arteriosclerosis y otras enfermedades de la vasculatura. Más concretamente, la presente invención proporciona aparatos mejorados para tratar criogénicamente una lesión dentro de la vasculatura de un paciente para inhibir hiperplasia (que ocurre frecuentemente tras procedimientos intravasculares).

Un número de procedimientos percutáneos intravasculares se ha desarrollado para tratar enfermedades arterioscleróticas en la vasculatura de un paciente. El más exitoso de estos tratamientos es la angioplastia percutánea transluminal (PTA). PTA usa un catéter que tiene un extremo distal expansible, normalmente en forma de un balón inflable para dilatar una región estenótica de la vasculatura para restablecer el flujo sanguíneo adecuado tras la estenosis. Otros procedimientos para abrir regiones estenóticas incluyen aterectomía direccional, aterectomía rotacional, angioplastia láser, prótesis endovasculares y similares. Aunque estos procedimientos, particularmente PTA y colocación de prótesis endovasculares, han conseguido una amplia aceptación, continúan conllevando subsiguientes casos de restenosis.

La restenosis se refiere a un nuevo estrechamiento de una arteria en semanas o meses siguientes a una angioplastia inicialmente exitosa u otro tratamiento primario. Ocurre restenosis típicamente en semanas o meses tras el procedimiento primario y puede afectar hasta 50% de todos los pacientes con angioplastia en alguna medida. La restenosis resulta, al menos en parte, de la proliferación celular del músculo liso en respuesta al daño causado por el tratamiento primario. Esta proliferación celular se menciona como "hiperplasia". Los vasos sanguíneos en los que ocurre restenosis significativa requerirán típicamente tratamiento adicional.

Se ha propuesto un número de estrategias para tratar la hiperplasia y reducir la estenosis. Las estrategias propuestas previamente incluyen inflación prolongada de balón, tratamiento del vaso sanguíneo con un balón caliente, tratamiento del vaso sanguíneo con radiación, la administración de fármacos antitrombóticos tras el tratamiento primario, colocación de prótesis endovascular en la región del vaso después del tratamiento primario, y similares. Aunque estas propuestas han gozado de niveles variables de éxito, ninguno de estos procedimientos ha demostrado ser completamente exitoso en impedir todos los casos de restenosis e hiperplasia.

Se ha propuesto recientemente prevenir o retardar una nueva oclusión de una lesión tras angioplastia remodelando la lesión usando una combinación de dilatación y enfriamiento criogénico. El documento US 2005 209587 describe una estructura y método ejemplares para inhibir restenosis usando un balón criogénicamente enfriado. Aunque estas propuestas parecen prometedoras, las estructuras y métodos descritos para realizar enfriamiento criogénico endovascular se beneficiarían aún de mejoras adicionales. En particular, el trabajo en conexión con la presente invención ha demostrado que la eficacia antiproliferativa de sistemas criogénicos endoluminales puede ser bastante sensible a la temperatura a la que se enfrián los tejidos.

Aunque el enfriamiento criogénico se muestra muy prometedor para uso endovascular, puede ser un reto efectuar de manera segura y reproducible el enfriamiento controlado deseado. Por ejemplo, muchos fluidos criogénicos potenciales, tales como óxido nitroso líquido, exhiben altos niveles de transferencia de calor. Esto es problemático porque las temperaturas de intenso enfriamiento pueden matar las células enfriadas (necrosis celular) más que provocar el efecto antiproliferativo deseado de crioterapia endoluminal. El trabajo en conexión con la presente invención sugiere que otros fluidos criogénicos tales como AZ-50™, fluorocarbonos (que pueden mostrar características de temperatura más ideal), pueden plantear problemas de biocompatibilidad y seguridad. Además, serían beneficiosas mejores medidas de seguridad para minimizar cualquier fuga de fluidos criogénicos incluso biocompatibles en la corriente sanguínea. Además, sistemas criogénicos que darían por resultado vaporización de líquido en la superficie del balón pueden disminuir la temperatura a la que se enfrián los tejidos y así reducir la eficacia en inhibir la hiperplasia.

Por estas razones, sería deseable proporcionar dispositivos y sistemas mejorados para tratamiento de restenosis e hiperplasia en los vasos sanguíneos. Sería particularmente deseable si estos dispositivos y sistemas mejorados fuesen capaces de liberar el tratamiento de una manera muy controlada y segura para evitar sobreenfriamiento y/o daño a los tejidos adyacentes. Estos dispositivos y sistemas idealmente deben inhibir también la hiperplasia y/o neoplasia en el tejido diana con mínimos efectos secundarios. Al menos algunos de estos objetivos se alcanzarán por la invención descrita aquí.

#### 2. Descripción de los antecedentes de la técnica

Un dispositivo y método de crioplastia se describe en el documento WO 98/38934. Catéteres de balón para enfriamiento o calentamiento intravascular de un paciente se describen en los documentos U.S. 5,486,208 y WO 91/05528. Una sonda criquirúrgica con una ampolla inflable para realizar ablación intrauterina se describe en el documento U.S. 5,501,681. Se describen sondas criquirúrgicas dependientes del enfriamiento Joule-Thomson en los documentos U.S. 5,275,595; 5,190,539; 5,147,355; 5,078,713; y 3,901,241. Se describen catéteres con balones

calentados para post-angioplastia y otros tratamientos en los documentos U.S. 5,196,024; 5,191,883; 5,151,100; 5,106,360; 5,092,841; 5,041,089; 5,019,075; y 4,754,752. Se describen fuentes de fluidos criogénicos en los documentos 5,644,502; 5,617,739; y 4,336,691. Un aparato conjunto se describe en el documento U.S. 3,125,096. Se describen catéteres de intercambio rápido en los documentos U.S. 5,383,853 y 5,667,521. En <http://www.meinhard.com/product3.htm> se describe un nebulizador MEINHARD®. Las siguientes patentes de U.S. también pueden ser relevantes para la presente invención: 5,458,612; 5,545,195; y 5,733,280.

5 El documento U.S. 5,971,979 describe un catéter de balón crioquirúrgico para hiperplasia post-angioplástica en vasos sanguíneos. Se usa un fluido criogénico para inflar el balón expandiendo el fluido a través de un orificio de 10 expansión y el balón se construye de manera que el enfriamiento se consigue fundamentalmente en las regiones centrales del balón.

10 El documento US 5,868,735 describe un catéter de balón de crioplastia en el que el refrigerante se libera en el balón para enfriar una lesión para ayudar a reformar la lesión mediante dilatación y/o congelación.

15 El documento 5,902,299 describe un método y catéter de crioterapia para reducir daños en tejidos. Se libera un medio criogénico intraluminalmente en el sitio diana por la vía de un catéter.

20 El documento WO-A-99/35986 describe un miembro dilatable para liberar energía para crear lesiones en un sitio diana.

## Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona dispositivos y sistemas mejorados para inhibir hiperplasia en vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos se tratarán frecuentemente para arteriosclerosis u otras enfermedades por angioplastia de balón, aterectomía, aterectomía rotacional, angioplastia láser, colocación de prótesis endovasculares, u otros procedimientos de tratamiento primarios. Es deseable la inhibición de crecimiento celular excesivo cuando tales tratamientos se usan para reducir y/o eliminar cualquier hiperplasia asociada y para mantener la permeabilidad de una abertura corporal. La 30 presente invención permite el tratamiento por crioterapia de una porción diana en la abertura corporal de un paciente, de manera muy controlada y segura, en particular cuando se usa fluido capaz de enfriar tejidos por debajo de un intervalo de temperatura diana.

35 En un primer aspecto, la invención proporciona un catéter de crioterapia que comprende un cuerpo de catéter con un extremo proximal y un extremo distal y con una abertura de suministro de fluido de refrigeración y una abertura de salida que se extiende entre ellos. Un primer balón se dispone cerca del extremo distal del cuerpo de catéter en comunicación fluida con la abertura de suministro y de salida. Un segundo balón está dispuesto sobre el primer balón con una barrera térmica entre ellos en donde la barrera térmica comprende un hueco que tiene una presión de fluido reducida.

40 El tratamiento se puede realizar colocando el primer balón dentro del vaso sanguíneo adyacente a una porción diana. La "porción diana" será frecuentemente una longitud dentro del vaso sanguíneo que está en riesgo de hiperplasia, típicamente como un resultado de angioplastia con balón (o algún otro tratamiento). El fluido de enfriamiento criogénico se introduce en el primer balón (en el que se vaporiza frecuentemente) y se le da salida. El segundo balón se expande para engranar radialmente la pared del recipiente. La porción diana se enfriá a una temperatura que es 45 suficientemente baja durante un tiempo que es suficientemente largo para inhibir la proliferación celular excesiva. La transferencia de calor se inhibirá entre el primer y segundo balón por la barrera térmica para limitar el enfriamiento de la porción diana. El tratamiento de enfriamiento inhibido se dirigirá a toda o a una porción de una superficie cilíndrica de la abertura corporal, y preferentemente dará por resultado la inhibición del crecimiento celular, pero no necesariamente necrosis celular significativa. Particularmente en el tratamiento de arterias antes, durante y/o después 50 de angioplastia con balón, la necrosis celular puede ser no deseada si aumenta la respuesta hiperplásica. Así, la presente invención enfriará el tejido diana a unas temperaturas de enfriamiento limitado para retardar o parar la proliferación celular.

55 La barrera térmica puede comprender un hueco mantenido entre los balones por un filamento. El filamento comprende típicamente un monofilamento helicoidalmente enrollado, trenzado, tejido o anudado. La barrera térmica puede comprender también un hueco mantenido entre los balones por una pluralidad de protuberancias sobre una superficie externa del primer balón o una superficie interna del segundo balón. Alternativamente, la barrera térmica puede comprender una manga. La manga puede ser sólida o perforada. El catéter de la presente invención puede estar equipado también con una abertura de guiahilos que se extiende axialmente fuera de la abertura de salida para minimizar la 60 presencia de líquido fluido criogénico entrante en la corriente sanguínea por la vía de la abertura de guiahilos.

65 Los fluidos criogénicos adecuados serán preferentemente no tóxicos e incluirán óxido nitroso líquido, dióxido de carbono líquido, y similares. Los balones son preferentemente inelásticos y tienen una longitud de al menos 1 cm cada uno, más preferentemente en el intervalo de 2 cm a 5 cm cada uno. Los balones tendrán diámetros en el intervalo de 2 mm a 5 mm cada uno en una arteria coronaria y 2 mm a 10 mm cada uno en una arteria periférica. Generalmente, la temperatura de la superficie externa del primer balón estará en un intervalo desde alrededor de 0°C a alrededor de -50°C y la temperatura de la superficie externa del segundo balón estará en un intervalo desde alrededor de -3°C a alrededor de -15°C. Esto proporcionará una temperatura de tratamiento en un intervalo desde alrededor de -3°C a

## ES 2 295 199 T3

alrededor de -15°C. El tejido se mantiene típicamente a la temperatura deseada durante un periodo de tiempo en el intervalo de alrededor de 1 a 60 segundos, siendo preferentemente de 20 a 40 segundos. La eficacia inhibidora de la hiperplasia se puede aumentar repitiendo el enfriamiento en ciclos, típicamente con desde alrededor de 1 a 3 ciclos, con los ciclos que se repiten a una velocidad de alrededor de un ciclo cada 60 segundos.

5 Hay descrito también aquí un sistema de crioterapia que comprende un cuerpo alargado que tiene un extremo proximal y un extremo distal con aberturas de suministro de fluido y de salida entre ellos. Un primer balón define un volumen en comunicación fluida con las aberturas de suministro y de salida. Un corte de fluido está acoplado a un suministro de fluido criogénico con la abertura de suministro. Un segundo balón está dispuesto sobre el primer balón con un espacio vacío entre ellos. El espacio vacío está acoplado al corte de fluido para inhibir el flujo de fluido criogénico en el primer balón en respuesta a un cambio en el espacio vacío.

10 Convenientemente el sistema de crioterapia puede controlar la integridad de ambos balones durante el enfriamiento para asegurar que ningún fluido criogénico esté escapando desde el primer balón o entrando sangre desde el segundo balón. Además, en el caso de un fallo, el corte de fluido puede prevenir la liberación de fluido criogénico adicional a la 15 abertura de suministro mientras que el segundo balón actúa para contener cualquier fluido criogénico que puede haber escapado desde el primer balón.

20 El corte fluido comprende típicamente un interruptor de vacío conectado a una válvula de corte por un circuito, estando accionado el circuito por una batería. El interruptor puede permanecer cerrado solamente cuando un nivel predeterminado de vacío se detecta en el segundo balón. El interruptor cerrado permite a la válvula de corte (en comunicación fluida con el suministro de fluido criogénico) estar abierta. Alternativamente, el circuito puede estar dispuesto para que el interruptor esté abierto solamente cuando el vacío predeterminado está presente, con la válvula de corte que está abierta cuando el interruptor está abierto. El vacío se reduce cuando, bien el primer balón está punzado, 25 permitiendo al fluido criogénico entrar en el espacio vacío, o cuando el segundo balón está punzado, permitiendo a la sangre entrar en el espacio vacío. El vacío puede proporcionarse por una simple cámara de vacío fija acoplada al espacio vacío por una abertura de vacío del cuerpo de catéter, o puede aplicarse con una simple bomba de desplazamiento positivo, opcionalmente similar a una jeringa. Más aún, se podrían usar medios de vacío, incluyendo bombas de vacío criogénicas y similares. El suministro de fluido criogénico y la batería pueden estar empacados conjuntamente en un paquete de energía separable. Una pluralidad de paquetes de energía reemplazables permite múltiples ciclos de enfriamiento de fluido criogénico. El sistema puede comprender adicionalmente un hipsómetro con un termopar, 30 termistor, o similares, localizado en el primer balón para determinar la presión y/o temperatura de fluido en el primer balón.

35 Se describe aquí también un catéter de crioterapia que comprende un cuerpo de catéter que tiene un extremo proximal y un extremo distal con un nebulizador dispuesto adyacente al extremo distal. Un primer balón está dispuesto sobre el extremo distal del cuerpo del catéter. La superficie interior del primer balón está en comunicación fluida con el nebulizador.

40 El nebulizador puede comprender al menos un puerto en comunicación fluida con una abertura de suministro de líquido y una abertura de suministro de gas. La abertura de suministro líquido puede además ser coaxial con la abertura de suministro de gas. Así, el nebulizador puede introducir una mezcla de líquido y gas en el primer balón para que la presión y la entalpía de vaporización de un fluido criogénico seguro dentro de la superficie del balón pueda seleccionarse y/o controlarse independientemente. Esto a su vez permite un mejor control de temperatura del fluido criogénico.

45 Se describe aquí también un método para tratar una porción diana de un vaso sanguíneo. El método comprende colocar un balón dentro del vaso sanguíneo adyacente a la porción diana, introduciendo un fluido refrigerante criogénico en el balón, y dando salida al fluido refrigerante. La porción diana se enfriá a una temperatura y durante un tiempo suficiente para inhibir el subsiguiente crecimiento celular. El vaso sanguíneo es una arteria periférica sometida a hiperplasia resultante de un tratamiento primario. Las arterias periféricas adecuadas que pueden beneficiarse de estos tratamientos incluyen arterias de las piernas, riñones, renal, ilíaca, poplítea, preferentemente arterias femorales superficiales.

55 Se describe aquí también un método para tratar una porción diana de un vaso sanguíneo. El método comprende colocar un primer balón dentro del vaso sanguíneo adyacente a la porción diana, introduciendo un fluido refrigerante criogénico en el primer balón, y dando salida al fluido refrigerante. Un segundo balón dispuesto sobre el primer balón se expande para engranar radialmente la pared del vaso. La porción diana se enfriá a una temperatura y durante un tiempo suficiente para inhibir el subsiguiente crecimiento celular. La transferencia de calor entre el primer y segundo balón se inhibe para limitar el enfriamiento de la porción diana.

60 Se describe aquí también un método para tratar una porción diana de un vaso sanguíneo. El método comprende colocar un primer balón dentro del vaso sanguíneo adyacente a la porción diana, introduciendo un fluido refrigerante criogénico en el primer balón, y dando salida al fluido refrigerante. Un segundo balón dispuesto sobre el primer balón se expande para engranar radialmente la pared del vaso. La porción diana se enfriá a una temperatura y durante un tiempo suficiente para inhibir el subsiguiente crecimiento celular. La contención del primer y segundo balón se controla durante el enfriamiento.

Se describe aquí también un método para tratar una porción diana de un vaso sanguíneo. El método comprende colocar un balón dentro del vaso sanguíneo adyacente a la porción diana, introduciendo una mezcla de gas y líquido criogénico en el balón con un nebulizador y dando salida a la mezcla de gas y líquido criogénico. La porción diana se enfriá a una temperatura y durante un tiempo suficiente para inhibir el subsiguiente crecimiento celular.

5

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra un catéter de crioterapia construido de acuerdo con los principios de la presente invención.

10 La Figura 2 es una vista en sección transversal del catéter tomada a lo largo de las líneas 2-2 de la figura 1.

Las Figuras 3A-3C ilustran el extremo distal del catéter de crioterapia construido de acuerdo con los principios de la presente invención con las diversas configuraciones de la barrera térmica.

15 Las Figuras 4A-4B ilustran vistas en sección transversal del extremo distal del catéter de crioterapia antes y después de la expansión del balón.

La Figura 5 es un vista en sección transversal detallada de un sistema de suministro de fluido criogénico para usar en el catéter de crioterapia de la Figura 1.

20 La Figura 6 es un diagrama de flujo funcional que ilustra la operación de un mecanismo de corte automático de fluido del catéter de la Figura 1.

25 La Figura 7 y 7A ilustran un paquete de energía en pomo y separable para usar en el catéter de crioterapia de la Fig. 1.

La Figura 8 ilustra otra realización del catéter de crioterapia construido de acuerdo con los principios de la presente invención.

30 Las Figuras 9A-9B ilustran vistas en sección transversal de un extremo distal y proximal de otro catéter de crioterapia construido de acuerdo con los principios de la presente invención.

La Figura 10 es otra vista en sección transversal del catéter tomada a lo largo de las líneas 10-10 de la Figura 9A.

35 Las Figuras 11A-11C ilustran esquemáticamente un método para usar un catéter de crioterapia en una arteria periférica.

La Figura 12 ilustra esquemáticamente un sistema alternativo de catéter con balón angioplástico/criogénico de acuerdo con los principios de la presente invención.

40

### Descripción de las realizaciones específicas

La presente invención proporciona dispositivos, sistemas, de crioterapia mejorados, para inhibir hiperplasia en vasos sanguíneos. Un catéter de crioterapia ejemplar 10 construido de acuerdo con los principios de la presente invención se ilustra en las Figuras. 1 y 2. El catéter 10 comprende un cuerpo de catéter 12 que tiene un extremo proximal 14 y un extremo distal 16 con una abertura de suministro de fluido refrigerante 18 y una abertura de salida 20 que se extiende entre ellos. Un primer balón 22 está dispuesto cerca del extremo distal del cuerpo de catéter 12 en comunicación fluida con las aberturas de suministro y de salida. Un segundo balón 24 está dispuesto sobre el primer balón 22 con una barrera térmica 26 entre ellos.

50

Los balones 22 y 24 pueden ser de una extensión integral del cuerpo de catéter 12, pero tal estructura no se requiere por la presente invención. Los balones 22 y 24 podrían estar formados por mismo o diferente material que el cuerpo de catéter 12 y, en el último caso, unidos al extremo distal 16 del cuerpo de catéter 12 por adhesivos adecuados, soldadura por calor, o similares. El cuerpo de catéter 12 puede estar formado por materiales convencionales, tales como polietilenos, poliimidas, y sus copolímeros y derivados. Los balones 22, 24 también pueden estar formados por materiales convencionales usados para angioplastia, siendo preferentemente inelásticos, tales como poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(etileno), u otro material de grado médico adecuado para construir un balón fuerte no dilatable. Además, los balones 22 y 24 podrían estar formados por material diferente para proporcionar protección mejorada. Por ejemplo, el primer balón 22 podría estar formado por PET para proporcionar fortaleza, mientras que el segundo balón 24 podría estar formado por poli(etileno) para proporcionar durabilidad. Los balones 22, 24 tienen una longitud de al menos 1 cm cada uno, más preferentemente en el intervalo de 2 cm a 5 cm cada uno. Los balones 22, 24 tendrán diámetros en el intervalo de 2 mm a 5 mm cada uno en una arteria coronaria y 2 mm a 10 mm cada uno en una arteria periférica.

65

La barrera térmica 26 puede comprender un hueco mantenido entre los balones 22, 24 por un filamento 28, como se muestra en la Fig. 3A. El filamento comprende típicamente un monofilamento helicoidalmente enrollado, trenzado, tejido o anudado. El monofilamento puede estar formado por PET o polí(naftalato de etileno), y fijado al primer balón 22 por enlace de adhesión, soldadura por calor, pernos, o similares. La barrera térmica 26 puede comprender también

un hueco mantenido entre los balones 22, 24 por una pluralidad de protuberancias 30 sobre una superficie externa del primer balón 22, como se muestra en la Fig. 3B, y/o una superficie interna del segundo balón 24. La pluralidad de protuberancias 30 puede formarse por una variedad de procedimientos. Por ejemplo, las protuberancias 30 pueden ser intrínsecas al balón (creadas durante la sopladora del balón), o las protuberancias 30 podrían crearse deformando el material de la pared del balón, fijando "puntos" mecánicos en el balón usando enlace de adhesión, soldadura por calor, pernos, o similares. Alternativamente, la barrera térmica 26 puede comprender un hueco mantenido entre los balones 22, 24 por una manga 32, como se muestra en la Fig. 3C. La manga 32 puede estar perforada y formada por PET o cauchos tales como silicona y poliuretano.

Los cubos 34 y 36 están afianzados al extremo proximal 14 del cuerpo de catéter 12. El cubo 34 proporciona un puerto 38 para conectar una fuente de fluido criogénico a la abertura de suministro de fluido 18 que a su vez está en comunicación fluida con la superficie interna del primer balón 22. El cubo 34 proporciona además un puerto 40 para dar salida al fluido criogénico que va desde al balón 22 en una dirección proximal a través de la abertura de salida 20. El cubo 36 proporciona un puerto 42 para un guiahilos que se extiende a través de una abertura de guiahilos 44 en el cuerpo de catéter 12. Típicamente, la abertura de guiahilos 44 se extenderá a través de la abertura de salida 20, como se muestra en la Fig. 2. La abertura de guiahilos 44 se puede extender también axialmente fuera de la abertura de salida 20 para minimizar la presencia de fluido criogénico entrante en la corriente sanguínea por la vía de la abertura de guiahilos 44. Opcionalmente la abertura de guiahilos 44 se puede extender fuera de la superficie interna del primer balón 22 o la abertura de guiahilos 44 puede permitir un guiahilos que se extiende fuera de los balones 22, 24. Además, una espiral reforzadora 46 se puede extender a lo largo del cuerpo de catéter 12 proximal del primer balón 22. La espiral reforzadora 46 puede comprender un simple muelle que tiene una longitud típicamente en el intervalo de 6 cm a 10 cm para evitar que el catéter 10 se retuerza en el interior del vaso sanguíneo.

En operación, el tratamiento se realizará colocando el primer balón 22 dentro del vaso sanguíneo adyacente a una porción diana. La Figura 4A ilustra una vista en sección transversal del extremo distal del catéter de crioterapia durante la colocación. El fluido refrigerante criogénico se introduce en el primer balón 22 (en el que se vaporiza frecuentemente) y se le da salida. El segundo balón 24 se expande para engranar radialmente la pared del vaso. El fluido vaporizado sirve tanto para inflar el balón 22 (y expandir el balón 24) como para enfriar la superficie exterior de los balones 22, 24. La Figura 4B ilustra una vista en sección transversal del extremo distal del catéter de crioterapia después de expandirse los balones. La porción diana se enfriá a una temperatura que es suficientemente baja durante un tiempo que es suficientemente largo para inhibir excesiva proliferación celular. La transferencia de calor se inhibirá entre el primer y segundo balón 22, 24 por la barrera térmica 26 para limitar el enfriamiento de la porción diana a un perfil de temperatura deseado. El tratamiento de enfriamiento inhibido se dirigirá a toda o una porción de una superficie circunferencial de la abertura corporal, y preferentemente dará por resultado inhibición de crecimiento celular.

Los fluidos criogénicos adecuados serán preferentemente no tóxicos y pueden incluir óxido nitroso líquido, dióxido de carbono líquido, y similares. Un sistema de liberación de fluido criogénico 214 (que se describió más completamente en la solicitud original no 09/268,205, cuya descripción completa se ha incorporado previamente aquí como referencia) se ilustra en la Figura 5. El sistema de liberación 214 hace uso de un cartucho disponible 202 que contiene un fluido criogénico 204. El cartucho 202 se recibe en una cubierta 206, y la cubierta engrana enroscadamente una pieza de unión 208. Colocando el cartucho 202 en la cubierta 206 y ensartando la pieza de unión 208 en la cubierta, un cierre frágil 210 del cartucho se puede abrir por un tubo protuberante 212 de la pieza de unión. La pieza de unión 208 puede incluir un cuerpo sellante tal como una arandela de caucho 214 para evitar fuga del fluido refrigerante 204, mientras que la pieza de ajuste y la cubierta 206 pueden incluir superficies adherentes para facilitar abrir el cierre 210.

Una vez que el cierre 210 ha sido abierto por la pieza de ajuste 208, el fluido criogénico refrigerante 204 pasa por una abertura 216 a través de la pieza de ajuste y hacia la superficie del balón. El acoplamiento del sistema de liberación de fluido 214 al catéter 10 se facilita incluyendo un conector separable 218 a lo largo del camino del flujo de fluido refrigerante, comprendiendo el conector típicamente una pieza de ajuste luer que engrana selladamente el puerto de suministro de fluido 38 del catéter. Aunque el conector 218 se muestra aquí estrechamente acoplado a la pieza de ajuste 208, se debe entender que el camino del flujo de fluido puede seguir un camino más largo y opcionalmente flexible. De hecho, aspectos de la presente invención encontrarán usos con sistema estándar de suministro de fluido criogénico reutilizable.

En el sistema de liberación de fluido 214 ilustrado en la Figura 5 se ha dispuesto una simple llave de paso 220 entre la pieza de ajuste 208 y el conector 218. La llave de paso 220 permite al operador del sistema criogénico perforar el cierre 210 del cartucho 202 mientras se monta el sistema, y para después iniciar manualmente el flujo del fluido refrigerante girando la manecilla de la llave de paso. Un puerto sobre la llave de paso 220 puede estar en comunicación fluida con el camino abierto del fluido refrigerante para verificar la presión, temperatura o parámetro similar del fluido refrigerante. Alternativamente, el puerto de la llave de paso se puede aislar del camino de fluido refrigerante cuando la llave de paso se abre.

La cubierta 206 y pieza de ajuste 208 pueden comprender una variedad de materiales polímeros y/o metálicos. En la realización exemplar la cubierta 206 y al menos una porción de la pieza de ajuste 208 son artículos genéricos de tamaño seleccionado y adaptados para recibir y abrir un cartucho estándar de fluido presurizado disponible comercialmente. La cubierta y componentes de la apertura del cierre de la pieza de ajuste se pueden fabricar ensamblando y/o modificando componentes vendidos comercialmente por ISI Gmbh en Viena, Austria.

## ES 2 295 199 T3

El cartucho 202 se puede transportar, almacenar, y opcionalmente usar a temperatura ambiente. El fluido refrigerante criogénico encerrado en el cartucho 202 puede comprender CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, fluorocarbono AZ-50<sup>TM</sup>, y/o una variedad de fluidos refrigerantes criogénicos alternativos. Como estos fluidos están a presiones bastante altas en el cartucho 202, pueden estar en forma de una mezcla líquida o gaseosa/líquida, incluso a temperatura ambiente. La presión del fluido refrigerante 204 dentro del cartucho 202 será frecuentemente mayor que 28,12 Kg/cm<sup>2</sup>, siendo preferentemente alrededor de 35,15 Kg/cm<sup>2</sup> o más a temperatura ambiente. Se debe entender que la presión del cartucho disminuirá durante el tratamiento mientras que el fluido refrigerante se consume. Convenientemente la cantidad de fluido refrigerante 204 puede ser tal que el sistema crioquirúrgico (que incluye el suministro 214 de fluido criogénico y el catéter 10) enfriá y mantiene un tejido diana dentro de un intervalo de temperatura predeterminado durante un tiempo dentro

5 de un intervalo de tiempo predeterminado antes del tiempo en que el fluido refrigerante se consume desde el bote. En otras palabras, seleccionando el cartucho apropiado de suministro de fluido y las estructuras del catéter, la terapia criogénica puede auto-terminarse sin intervención activa por un sistema de control electrónico, el operador, o similares. El flujo refrigerante puede cesar cuando la presión de fluido dentro del cartucho 202 es igual a la presión ambiente, u opcionalmente se puede interrumpir cuando la presión cae por debajo de algún valor umbral.

10 15 El bote 202 comprenderá típicamente una estructura metálica. Los cartuchos adecuados tendrán cantidades de fluido refrigerante criogénico que son suficientes para enfriar el tejido diana al intervalo de temperaturas del tratamiento durante un tiempo en el intervalo de tiempo predeterminado. Los cartuchos podrían tener volúmenes entre 2 cc y 20 25 100 cc (dependiendo en parte de las temperaturas de expansión instantánea del fluido criogénico), y pueden contener entre alrededor de 5 g y 30 g de fluido refrigerante. Un cartucho típico podría contener una cantidad de N<sub>2</sub>O en un intervalo desde alrededor de 5 ml a alrededor de 20 ml, teniendo idealmente alrededor de 10 ml u 8 gramos de N<sub>2</sub>O líquido a alrededor de 52,72 Kg/cm<sup>2</sup>. Convenientemente, tales cartuchos están disponibles comercialmente para uso en dispensadores de nata batida. Como se explica más adelante, el bote 202 puede estar a temperatura ambiente o incluso helado, pero preferentemente se calentará suavemente antes de usar. Se prefiere que el bote 202 se caliente usando una placa calefactora Kapton de 20 a 50 vatios, preferentemente 40 vatios.

30 35 Aunque la anterior discusión se refiere ocasionalmente a estructuras y técnicas para aumentar la eficacia del enfriamiento criogénico, técnicas conocidas de enfriamiento criogénico son capaces de inducir temperaturas muy por debajo de los intervalos preferidos de temperaturas de tratamiento para uso con la presente invención. Para moderar el enfriamiento del tejido diana y proporcionar beneficios antiproliferativos, los sistemas de la presente invención pueden opcionalmente depender de la barrera térmica 26 como se ha descrito anteriormente con referencia a la Figura 1. Alternativamente, un motor 222 puede engranar por impulsión la llave de paso 220 para interrumpir intermitentemente el flujo de fluido refrigerante al balón. Activando y parando cíclicamente el flujo de fluido, la presente invención se beneficia de las corrientes térmicas momentáneas del sistema refrigerante para evitar que el tejido alcance las bajas temperaturas asociadas con un flujo refrigerante permanente.

40 45 Se podría usar una variedad de estructuras para interrumpir intermitentemente el flujo de fluido refrigerante al catéter de crioterapia. En la realización de la Figura 5, un eje motor de un montaje con motor eléctrico se podría unir a una válvula modificada de llave de paso médica disponible comercialmente. Los motores adecuados podrían estar impulsados desde una toma de corriente mural estándar o por baterías, y se podría usar una unidad propulsora de reducción para reducir la velocidad de rotación de la válvula de la llave de paso a alrededor de un ciclo por segundo. El motor propulsor puede tener una velocidad fija para proporcionar una temperatura dentro de un intervalo de temperatura predeterminado, o puede tener una velocidad variable para controlar activamente la temperatura variando la velocidad de ciclo, para cambiar el intervalo de temperatura de tratamiento predeterminado para un tratamiento particular, y/o para proporcionar el intervalo de temperatura predeterminado dada una condición ambiental particular, configuración del catéter de crioterapia, y similares.

50 55 El uso de un interruptor de flujo puede ser muy conveniente. Por ejemplo, si el cartucho 202 contiene N<sub>2</sub>O a 52,72 Kg/cm<sup>2</sup>, y si el cartucho se coloca en un baño de hielo (proporcionando con ello una condición inicial conveniente y reproducible), la expansión instantánea del fluido refrigerante a una presión entre la atmosférica (1,033 Kg/cm<sup>2</sup>) y 7,03 Kg/cm<sup>2</sup> dará por resultado temperaturas de fluido criogénicas en un intervalo desde alrededor de -45°C a alrededor de -90°C. Tales estructuras pueden ser útiles, por ejemplo, para terapias en las que se desea ablación criogénica de tejidos. Sorprendentemente, puede ser beneficioso calentar suavemente el cartucho para aumentar la presión y caudal del fluido. Por tanto, se podrían proporcionar alternativas condiciones iniciales predeterminadas calentando el bote 202, preferentemente alrededor de la temperatura corporal (con una placa caliente, baño de agua, o similar) o incluso teniendo el bote en el bolsillo de una persona (que puede calentar el bote a alrededor de 33°C). Temperaturas iniciales aún más predeterminadas pueden comprender simplemente operar a temperatura ambiente.

60 65 Para proporcionar apoptosis y/o muerte celular programada para inhibir hiperplasia y/o neoplasia de un vaso sanguíneo en relación con angioplastia, colocación de prótesis endovascular, aterectomía rotacional o direccional, o similares, se deseará frecuentemente proporcionar temperaturas de tratamiento criogénico más moderadas. Una amplia variedad de otras terapias pueden beneficiarse también de estas estructuras de tratamiento, que incluyen la formación de lesiones criogénicas dentro del atrio cardíaco para tratamiento de fibrilación atrial, y similares. Como un ejemplo particular, los dispositivos y métodos de ablación de tejido cardíaco descritos en la Solicitud de Patente PCT WO 98/49957, publicada el 12 de Noviembre de 1998 (cuya descripción completa se incorpora aquí como referencia) podrían beneficiarse de estructuras de tratamiento que proporcionan temperaturas significativamente mayores que alrededor de -30°C, en otras palabras, significativamente más cálidas que las temperaturas del tejido enfriado proporcionadas por muchos métodos crioquirúrgicos.

El fluido criogénico fluirá a través de la abertura de suministro 18 como un líquido a una presión elevada y se vaporizará a una presión inferior dentro del primer balón 22. Para el óxido nitroso, una presión de liberación dentro de la abertura de suministro 18 estará típicamente en el intervalo de 42,18 Kg/cm<sup>2</sup> a 70,30 Kg/cm<sup>2</sup> a una temperatura por debajo del punto de ebullición asociado. Tras la vaporización, el gas óxido nitroso dentro del primer balón 22 cerca de su centro tendrá una presión típicamente en el intervalo de 0,070 Kg/cm<sup>2</sup> a 7,03 Kg/cm<sup>2</sup>. Preferentemente, el gas óxido nitroso tendrá una presión en el intervalo de 3,51 Kg/cm<sup>2</sup> a 7,03 Kg/cm<sup>2</sup> en una arteria periférica y un intervalo de alrededor de 1,05 Kg/cm<sup>2</sup> a 3,16 Kg/cm<sup>2</sup>. en una arteria coronaria.

Generalmente, la temperatura de la superficie externa del primer balón 22 estará en un intervalo desde alrededor de 0°C a alrededor de -50°C. Preferentemente, la temperatura de la superficie externa del primer balón 22 en una arteria periférica estará en una intervalo desde alrededor de 0°C a alrededor de -40°C. La temperatura de la superficie externa del segundo balón 24 estará en un intervalo desde alrededor de -3°C a alrededor de -15°C. Esto proporcionará una temperatura de tratamiento deseada en un intervalo desde alrededor de -3°C a alrededor de -15°C. El tejido se mantiene típicamente a la temperatura deseada durante un periodo de tiempo en el intervalo desde alrededor de 1 a 60 segundos, siendo preferentemente desde 20 a 40 segundos. La eficacia inhibidora de la hiperplasia se puede aumentar repitiendo el enfriamiento en ciclos, típicamente con desde alrededor de 1 a 3 ciclos, con los ciclos repitiéndose con una velocidad de alrededor de un ciclo cada 60 segundos.

La temperatura de refrigeración puede aumentar tanto en una dirección radialmente hacia fuera como en ambas direcciones axiales desde el centro de los balones 22, 24 de manera que la temperatura será la más baja cerca del centro. Además, extendiendo los balones 22, 24 en distancias de al menos 0,5 cm, preferentemente de al menos 1 cm, en cada dirección desde el centro de los balones, las temperaturas en los extremos de los balones será generalmente no inferior a 0°C. De esta manera, una temperatura baja deseada se puede mantener en la superficie externa de los balones en una región de tratamiento cerca del centro de los balones, mientras que los extremos distal y proximal de los balones actúan para aislar las porciones más frías de regiones no diana dentro de la arteria u otra abertura corporal. Se apreciará que la longitud axial de la región de tratamiento de los balones 22, 24 se pueda variar considerablemente variando las longitudes de los balones.

El catéter de crioterapia 10 de la Figura 1 ilustra además un mecanismo de seguridad que controla la contención del primer y segundo balón 22, 24. El primer balón 22 define un volumen en comunicación fluida con las aberturas de suministro y salida. Un corte de fluido se acopla a un suministro de fluido criogénico con la abertura de suministro 18. El segundo balón 24 se dispone sobre el primer balón 22 con un espacio vacío 52 entre ellos. El espacio vacío 52 se acopla al corte de fluido para inhibir flujo de fluido criogénico al primer balón 22 en respuesta a un cambio en el espacio vacío 52.

La Figura 6 ilustra un diagrama de flujo funcional del mecanismo automático de corte de fluido 54. El 1 corte de fluido 54 comprende típicamente un interruptor de vacío 56 conectado a una válvula de corte 58 por un circuito, siendo accionado el circuito por una batería 60. El interruptor 56 puede permanecer cerrado solamente cuando un nivel predeterminado de espacio vacío 52 se detecta en el segundo balón 24. El interruptor cerrado 56 le permite a la válvula de corte 58, en comunicación fluida con el suministro de fluido criogénico 62, estar abierta. Alternativamente, el circuito se puede disponer para que el interruptor 56 esté abierto solamente cuando el espacio vacío predeterminado 52 esté presente, con la válvula de corte 58 estando abierta cuando el interruptor está abierto. El espacio vacío 52 se reduce cuando bien el primer balón 22 está punzado, permitiendo al fluido criogénico entrar en el espacio vacío 52, o el segundo balón 24 está punzado, permitiendo a la sangre entrar en el espacio vacío 52. Además de controlar la contención de los balones 22, 24, en el caso de un fallo el interruptor de vacío 56 se accionará para prevenir la liberación de fluido criogénico adicional desde el suministro de fluido 62 en la abertura de suministro 18. El segundo balón 24 también actúa para contener cualquier fluido criogénico que pueda haberse escapado desde el primer balón 22.

El espacio vacío 22 se puede proporcionar por una simple cámara de vacío fija 64 acoplada al espacio vacío 52 por una abertura de vacío 66 del cuerpo 12 por la vía de un puerto de vacío 68 (Ver Figura 1). En la realización exemplar, una bomba de desplazamiento positivo (siendo idealmente similar a un jeringa) se dispone dentro del mango 74 y se puede accionar por un activador 75, como se ve en la Figura 7. Un pestillo puede restringir el activador 75 para mantener el vacío sin tener que sostener el activador manualmente. El espacio vacío 52 debe comprender un volumen pequeño de vacío en el intervalo de 1 mL a 100 mL, preferentemente 10 mL o menos, porque un espacio vacío 52 más pequeño facilita la detección de un cambio en la cantidad de vacío cuando ocurre una pequeña cantidad de fuga de fluido. El suministro de fluido criogénico 62 y batería 60 para accionar el circuito se pueden empaquetar conjuntamente en un paquete de energía 70, como se ve en la Figura 7A. El paquete de energía 70 es separable de un mango proximal 74 del cuerpo de catéter y disponible. Una pluralidad de paquetes de energía separados reemplazables permite múltiples ciclos de enfriamiento criogénico. Además, una alerta audible o timbre 76 se puede colocar en el mango 74, con el timbre proporcionando una advertencia audible a menos que el mango se mantenga suficientemente erguido para permitir el flujo desde el suministro de fluido 62. El catéter de crioterapia puede comprender además un hipsómetro 72 acoplado al volumen por un termopar, termistor, o similar, localizado en el primer balón 22 o mango para determinar la presión y/o temperatura de fluido en el primer balón 22. El hipsómetro permite medidas exactas en tiempo real de variables (presión, temperatura) que efectúan la eficacia y seguridad de los tratamientos de crioterapia.

Con referencia ahora a la Figura 8, se describirá un catéter de crioterapia alternativo 50. El catéter 50 comprende un cuerpo de catéter 12 que tiene un extremo proximal 14 y un extremo distal 16 con un abertura de suministro de fluido

## ES 2 295 199 T3

refrigerante 18 y una abertura de salida 20 que se extiende entre ellos. Un balón 22 está dispuesto cerca del extremo distal del cuerpo del catéter 12 en comunicación fluida con las aberturas de suministro y salida. Una membrana elástica 51 está dispuesta sobre el balón 22 con una barrera térmica 26 entre ellos.

- 5 La membrana elástica 51 puede estar constituida por polyuretano vendido comercialmente por Polyzen, localizado en Cary, North Carolina, para proporcionar durabilidad. La membrana elástica 51 tiene un espesor típicamente en el intervalo de 0,0284 mm a 0,1016 mm, preferentemente 0,0508 mm, y puede ser multicapa, de una a cuatro capas, para proporcionar aislamiento adicional. La membrana 51 tendrá un diámetro en reposo en el intervalo de 2 mm a 6 mm, y puede también ayudar a bajar el balón 22 a un perfil bajo proporcionando un diámetro más pequeño de membrana en reposo que el diámetro del balón. Por ejemplo, un diámetro de membrana en reposo de 5,5 mm se puede usar con un diámetro de balón de 6 mm. La membrana 51 se forma típicamente sobre mandriles y se fija a los extremos proximal y distal del balón por enlace de adhesión, soldadura en caliente, pernos, o similares.
- 10

15 Con referencia ahora a las Figuras 9A y 9B, se ilustran vistas en sección transversal de un extremo distal y proximal de un catéter de crioterapia alternativo 100, con la Figura 10 mostrando otra vista en sección transversal del catéter 100 tomado a lo largo de las líneas 10-10. El catéter de crioterapia 100 comprende un cuerpo de catéter 102 que tiene un extremo proximal 104 y un extremo distal 106 con un nebulizador 108 dispuesto adyacente al extremo distal 106. Un primer balón 110 está dispuesto sobre el extremo distal 106 del cuerpo de catéter 102. La superficie interna del primer balón 110 está en comunicación fluida con el nebulizador 108. Convenientemente el nebulizador 108 puede 20 introducir una mezcla de líquido y gas en el primer balón 110 para que la presión y la entalpía de vaporización de un fluido criogénico seguro dentro de la superficie del balón se pueda seleccionar y/o controlar independientemente. Esto a su vez permite mayor control de temperatura del fluido criogénico.

25 El nebulizador 108 puede comprender al menos un puerto en comunicación fluida con una abertura de suministro de líquido 112 y una abertura de suministro de gas 114. La abertura de suministro de líquido 112 puede además ser coaxial con la abertura de suministro de gas 114. Opcionalmente, el nebulizador 108 puede comprender una pluralidad de aberturas de suministro de líquido coaxiales con las aberturas de suministro de gas, en donde las aberturas de suministro de gas se adhieren a una cubierta de camisa externa. Durante la nebulización, se atomiza una porción de líquido de la abertura de suministro de líquido 112 en el balón 110 y otra porción de líquido puede volver hacia el 30 extremo proximal 104 del cuerpo de catéter 102 desde el balón 110.

35 Un cubo 116 se afianza al extremo terminal 104 del cuerpo de catéter 102. El cubo 116 proporciona un puerto 118 para conectar una fuente de fluido criogénico a la abertura de suministro de líquido 112 que a su vez está en comunicación fluida con el nebulizador 108. El cubo 116 proporciona además un puerto 120 para conectar una fuente de gas criogénico a la abertura de suministro de gas 114 que a su vez está en comunicación fluida con el nebulizador 108. Se proporciona un tercer puerto 122 para dar salida a la mezcla de gas y líquido criogénico que se desplaza desde el balón 110 en una dirección proximal a través de una abertura de salida. Se proporciona un cuarto puerto 126 para un guiahilo que se extiende a través de la abertura del guiahilo 128 en el cuerpo de catéter 102. La abertura del guiahilo 128 se puede extender axialmente fuera de las aberturas de suministro de líquido y gas, como se muestra en la Figura 40 9, para minimizar la presencia de fluido criogénico entrante en la corriente sanguínea por la vía de la abertura del guiahilo. Además, el catéter 100 puede incorporar una espiral reforzadora 46 (ver Figura 1) para evitar torceduras, una segunda configuración de balón con una barrera térmica (ver Figura 1) para limitar el enfriamiento, así como un mecanismo de corte de fluido (ver Figura 6) para asegurar la integridad del sistema de crioterapia.

45 En operación, se coloca un balón 110 dentro del vaso sanguíneo adyacente a la porción diana. Una mezcla de gas y líquido criogénico se introduce en el balón con un nebulizador 108, y el líquido criogénico (que se vaporiza frecuentemente en el balón) y la mezcla de gas se dejan salir. El fluido vaporizado sirve tanto para inflar el balón 110 como para enfriar la superficie exterior del balón 110. La porción diana se enfriá a una temperatura y durante un tiempo suficiente para inhibir el subsiguiente crecimiento celular.

50 55 60 El líquido criogénico fluirá a través de la abertura de suministro 112 a una presión elevada y se vaporizará a una presión inferior dentro del balón 110. Para el óxido nitroso, una presión de liberación dentro de la abertura de suministro de líquido 112 estará típicamente en el intervalo de 42,18 Kg/cm<sup>2</sup> a 70,30 Kg/cm<sup>2</sup> a una temperatura por debajo del punto de ebullición asociado. Para el óxido nitroso gaseoso, una presión de liberación dentro de la abertura de suministro de gas 114 estará típicamente en el intervalo de 42,18 Kg/cm<sup>2</sup> a 70,30 Kg/cm<sup>2</sup>. Tras la vaporización del líquido, el óxido nitroso gas dentro del balón 110 cerca de su centro tendrá una presión típicamente en el intervalo de 1,05 Kg/cm<sup>2</sup> a 7,03 Kg/cm<sup>2</sup>. Generalmente la temperatura de la superficie exterior del balón 110 estará en un intervalo de alrededor de -3°C a alrededor de -15°C. Esto proporcionará una temperatura de tratamiento deseada en un intervalo desde alrededor de -3°C a alrededor de -15°C. El tejido se mantiene típicamente a la temperatura deseada durante un periodo de tiempo en el intervalo de alrededor de 1 a 60 segundos, siendo preferentemente de 20 a 40 segundos. La eficacia inhibidora de hiperplasia se puede aumentar repitiendo el enfriamiento en ciclos, típicamente con desde alrededor de 1 a 3 ciclos, con ciclos que se repiten a una velocidad de alrededor de un ciclo cada 60 segundos.

65 Con referencia ahora a las Figuras 11A hasta 11C, se describirá el uso de un catéter de crioterapia 150 para tratar una porción diana TP dentro de una arteria periférica PA. Normalmente la porción diana se habrá tratado previamente por angioplastia de balón u otro protocolo primario convencional para tratar enfermedades arterioscleróticas. Tal tratamiento primario utilizará típicamente un catéter intravascular, catéter que habrá sido separado dejando guiahilo GW en su sitio, como se ilustra en la Figura 11A. Se introduce después un catéter 150 sobre el guiahilo, como se ilustra

en la Figura 11B. Se introduce fluido refrigerante criogénico a través del catéter 150 y en el balón 152 (en el que se vaporiza frecuentemente) y se deja salir causando que el balón 152 se infla, como se ilustra en la Figura 11C. A causa del perfil de temperatura del balón, el enfriamiento de la pared interna de la arteria periférica PA se maximizará sobre una región central CR y disminuirá en las direcciones proximal y distal desde la región central, como se ilustra 5 cualitativamente por la matriz de flechas en la Figura 11C. El tratamiento se realizará a las temperaturas y durante los tiempos descritos anteriormente con el fin de inhibir la subsiguiente hiperplasia de las células del forro de la arteria periférica PA.

En otra realización, (que se describió más completamente en la solicitud original no. 09/268,205) ilustrada en la 10 Figura 2, un sistema 310 es capaz de tratar una pared de un vaso enfermo, de un vaso sanguíneo, usando una combinación de dilatación angioplástica y enfriamiento criogénico. En general, el sistema 310 incluye un catéter 312 acoplado a un sistema 314 de suministro de fluido criogénico y un sistema de presurización angioplástico 316. Uno o ambos, sistema criogénico 314 y sistema de presurización 316, pueden opcionalmente estar operativamente acoplados a un controlador 318 para coordinación del enfriamiento y dilatación. En algunas realizaciones, el controlador 318 puede 15 controlar activamente el enfriamiento criogénico modulando las velocidades de suministro de fluido refrigerante, las presiones de enfriamiento en el puerto de salida de gas, ciclando el flujo de fluido refrigerante, o similares, en respuesta a la presión del balón, temperatura medida, o similares. En otras realizaciones, el sistema se automodulará sustancialmente mediante el uso de cantidades de suministro predeterminadas, presiones, y/o velocidades de ciclado de flujo.

20 El catéter 312 incluirá generalmente un cuerpo de catéter que tiene un extremo proximal 322 y un extremo distal 324. Una cubierta proximal 326 incluye un número de puertos para el acoplamiento del sistema de suministro criogénico 314, sistema de presurización 316, y similares, al extremo proximal del cuerpo del catéter. Un balón angioplástico 328 y un balón criogénico 330 se montan cerca del extremo distal del cuerpo de catéter 324. Un cuerpo de catéter será 25 generalmente flexible y contendrá una pluralidad de aberturas para proporcionar comunicación fluida entre los puertos de la cubierta proximal 326 y los balones 328 y 330.

30 El balón angioplástico 328 puede estar formado por una variedad de materiales convencionalmente usados para dilatar vasos sanguíneos. El balón angioplástico 328 comprenderá típicamente un material no dilatable tal como poli (tereftalato de etileno). Tales balones angioplásticos están formados en una variedad de tamaños que dependen de su uso deseado, teniendo típicamente una longitud e intervalo de alrededor de 15 mm a alrededor de 50 mm y un diámetro expandido en un intervalo de alrededor de 2 mm a alrededor de 10 mm. Antes de la inflación, el balón angioplástico 328 permanecerá generalmente en una configuración de perfil bajo adecuada para su inserción en, y manipulación a través del, sistema vascular. Una abertura de guiahilo 332 se extiende a través del balón angioplástico 328 y el balón criogénico 330 desde un puerto guiahilo proximal 334 para facilitar el acceso al sitio diana del tratamiento.

40 Se pueden proporcionar marcadores de alto contraste dentro del balón 328 para intensificar una imagen del extremo distal del catéter y facilitar la colocación del balón fluoroscópicamente, sonográficamente, o bajo cualquier otra modalidad de imagen alternativa (con estructuras de contraste apropiadas). Tales marcadores se pueden formar enroollando un hilo de oro o platino alrededor de la estructura tubular que define una abertura de presurización 336. El balón angioplástico 328 se infla inyectando fluido de contraste 340 desde el sistema de presurización 316 a la abertura de presurización 336 a través de un puerto de presurización 338. En esta realización, el balón 328 se aísla del balón 330 para 45 evitar inflación equivocada del balón criogénico durante la dilatación.

50 En el catéter ilustrado en la Figura 12, el balón criogénico 330 se incluye dentro del balón angioplástico 328. Se debe entender que alternativamente el balón criogénico 330 se puede desplazar axialmente desde el balón criogénico, o que un simple balón puede funcionar tanto para enfriamiento criogénico como dilatación. El enfriamiento se puede proporcionar contenido el fluido refrigerante criogénico dentro de un intercambiador de calor rígido, y opcionalmente enfriando una pared de balón circundante por la vía de un fluido que tiene una temperatura de congelación predeterminada. En adicionales realizaciones alternativas, se pueden proporcionar catéteres refrigerantes criogénicos sin capacidades de dilatación. Aún más sondas alternativas de refrigeración podrían beneficiarse del enfriamiento modulado de la presente invención, que incluyen sondas de mano conectadas a superficies de refrigeración por ejes rígidos. En otras palabras, muchas estructuras de sondas podrían beneficiarse de la presente invención. Se debe entender que el sistema de suministro no necesita ser separado o separable de la sonda.

55 Independientemente de la estructura específica de la superficie refrigerante, el fluido criogénico 360 se dirige generalmente desde una producción de suministro de fluido criogénico a una entrada de la sonda refrigerante. En la realización de la Figura 12, el fluido criogénico se inyecta en un puerto de suministro criogénico 342 y pasa hacia el balón criogénico 330 a través de la abertura de suministro criogénico 344 dentro del cuerpo de catéter 320. El fluido criogénico 360 puede comprender líquidos criogénicos o mezclas líquido/gas, que incluyen opcionalmente dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), óxido nitroso (N<sub>2</sub>O), un fluorocarbono tal como AZ-50<sup>TM</sup> (vendido por Genetron of Morristown, New Jersey), o similares. A medida que el líquido criogénico 360 pasa desde la abertura de suministro al balón criogénico 330, puede ser distribuido tanto radialmente como axialmente por un difusor 346. El difusor 346 comprenderá generalmente una estructura tubular con aberturas orientadas radialmente. Como las aberturas están radialmente orientadas, el difusor 346 dirigirá el fluido refrigerante perpendicularmente de modo aproximado hacia la pared del balón criogénico 330, de manera que el coeficiente de transferencia de calor entre el vapor refrigerante y la pared del balón es bastante uniforme y bastante alto. Esto ayuda a reducir la temperatura de la pared del balón y proporciona mayor extracción de calor para un caudal dado de refrigerante. Además, como los puertos están distribuidos tanto circunferencialmente

## ES 2 295 199 T3

como axialmente a lo largo del balón, el difusor puede proporcionar un enfriamiento sustancialmente uniforme sobre una porción significativa de (frecuentemente más de la mayoría de) la superficie del balón.

En algunas realizaciones, el fluido refrigerante criogénico puede pasar a través de un orificio Joule-Thompson 5 entre la abertura de suministro de fluido 344 y el balón 330. En otras realizaciones, al menos una porción del fluido refrigerante criogénico puede salir de uno o más puertos y pasar al balón como un líquido. El líquido se vaporizará dentro del balón, y la entalpía de vaporización puede ayudar a enfriar la pared del vaso circundante. El líquido puede revestir al menos una porción de la pared del balón para aumentar incluso el enfriamiento sobre al menos una porción 10 de la pared del vaso. Por tanto, los puertos del difusor 346 pueden tener una sección transversal total que es más pequeña que una sección transversal de la abertura de suministro de fluido 344, o que es al menos tan grande como (o 15 mayor que) la sección transversal de la abertura de suministro de fluido.

Después de que el fluido refrigerante criogénico se vaporiza dentro del balón 330 escapa del balón en dirección 20 proximal a lo largo de una abertura de escape 348, y se le da salida desde el catéter 312 a través de un puerto de salida 350. La inflación del balón criogénico 330 se puede controlar por la cantidad de fluido criogénico inyectado en el balón, y/o por la pérdida de presión de cabeza experimentada por los gases de escape. El enfriamiento se aumenta generalmente minimizando la presión dentro del balón 330. Para beneficiarse de este efecto para controlar la cantidad 25 de enfriamiento, se puede proporcionar un orificio fijo o variable del puerto de salida 350. Alternativamente, se podría aplicar un vacío al puerto de salida para controlar el enfriamiento y aumentar el rendimiento del enfriamiento. En algunas realizaciones, una capa de material aislante 372 se puede disponer entre el fluido refrigerante criogénico y la superficie del balón que engrana el tejido. Un material de aislamiento adecuado podría incluir una capa delgada de Teflón™ expandido (ePTFE) sobre una superficie interna o externa del balón criogénico 330, sobre una superficie interna o externa de un balón angioplástico 328, o similares. Se podría usar también una amplia variedad de materiales 30 de aislamiento alternativos.

25 Para controlar correctamente y/o observar la presión dentro del balón criogénico 330, la cubierta proximal 326 puede incluir un puerto de observación de la presión del balón refrigerante 356. El puerto de observación de la presión 30 estará en comunicación fluida con el balón criogénico 330, preferentemente a través de una dedicada abertura de observación de la presión (no mostrada). Se transmitirán al controlador 318 señales del puerto de observación de la presión 356 y de un conector termopar 358.

En uso, el catéter anidado de balón criogénico/angioplástico de la Figura 12 puede permitir pre-refrigerar una pared 35 de vaso enferma antes de la dilatación, enfriamiento de una pared de vaso tras la dilatación, enfriamiento/dilatación dispersa, e incluso dilatación concurrente durante el enfriamiento. En algunas terapias endovasculares se puede desear el enfriamiento sin dilatación de manera que no se requiere provisión alguna para inflación de un balón agioplástico 40 328 por contraste 340.

Aunque lo anterior es una descripción completa de las realizaciones preferidas de la invención, varias alternativas, 45 modificaciones, y equivalentes serán obvias a los expertos en la técnica. Por tanto, la descripción anterior no debe considerarse como limitante del alcance de la invención que se define por las reivindicaciones adjuntas.

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Un catéter de crioterapia (50) que comprende:

5 un cuerpo de catéter (12) que tiene un extremo proximal (14) y un extremo distal (16) con una abertura de suministro de fluido refrigerante (18) y una abertura de salida (20) que se extienden entre ellos;

10 un primer balón (22) dispuesto en el extremo distal del cuerpo de catéter (12), teniendo el primer balón una superficie interna en comunicación fluida con la abertura de suministro (18) y la abertura de salida (20); y un segundo balón (24) dispuesto sobre el primer balón (22) con una barrera térmica (26) entre ellos, en donde la barrera térmica comprende un espacio de presión de fluido reducida.

15 2. Un catéter de crioterapia como en la reivindicación 1, que comprende además unos medios de vacío para reducir una presión de fluido entre el primer y segundo balón.

20 3. Un catéter de crioterapia como en la reivindicación 1, en donde el hueco se mantiene por un filamento, y en donde el filamento (28) comprende monofilamento helicoidalmente enrollado, trenzado, tejido o anudado.

4. Un catéter de crioterapia como en la reivindicación 1, en donde el hueco se mantiene entre los balones por una pluralidad de protuberancias (30) sobre una superficie externa del primer balón o sobre una superficie interna del segundo balón.

25 5. Un catéter de crioterapia como en la reivindicación 1, en donde la barrera térmica comprende un hueco mantenido entre los balones por una manga (32).

6. Un catéter de crioterapia como en la reivindicación 1, que comprende además una espiral reforzadora (46) que se extiende a lo largo del cuerpo de catéter proximal del primer balón.

30 7. Un catéter de crioterapia como en la reivindicación 1, que comprende además una abertura de guiahilo (128) en el cuerpo de catéter que se extiende axialmente fuera de al menos de una de las aberturas de salida, la superficie interna del primer balón, y los balones.

35 8. Un catéter de crioterapia como en la reivindicación 1, en donde el segundo balón comprende una membrana elástica (51) dispuesta sobre el primer balón.

9. Un sistema de crioterapia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende

40 un catéter de crioterapia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el cuerpo de catéter comprende un cuerpo alargado;

un suministro de fluido criogénico;

45 un corte de fluido (58) que acopla el suministro de fluido criogénico (62) con la abertura de suministro (18);

en donde el hueco se acopla con el corte de fluido (58) para inhibir flujo del fluido criogénico al primer balón (22) en respuesta a un cambio en la presión de fluido en el hueco.

50 10. Un sistema de crioterapia de la reivindicación 9, en donde el corte de fluido (58) es un interruptor de vacío (56) conectado a una válvula de corte por un circuito.

11. Un sistema de crioterapia de la reivindicación 10, que comprende además un paquete de energía (70) que incluye el suministro de fluido criogénico (62) y una batería (60) para accionar el circuito, en donde el paquete de energía es separable del cuerpo y está disponible.

55 12. Un sistema de crioterapia de la reivindicación 9, en donde el suministro de fluido criogénico comprende una pluralidad de paquetes de energía separados renovables (70) para permitir múltiples ciclos de enfriamiento de fluido criogénico.

60 13. Un sistema de crioterapia de la reivindicación 9, que comprende además un hipsómetro (72) acoplado al volumen para determinar al menos una de una presión y temperatura del fluido dentro del primer balón.

14. Un sistema de crioterapia de la reivindicación 13, en donde el hipsómetro (72) es un termopar.

65 15. Un catéter de crioterapia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o incorporado a un sistema de crioterapia de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14 que comprende además:

un nebulizador (108) dispuesto adyacente al extremo distal del catéter, en donde la superficie interna del primer balón está en comunicación fluida con el nebulizador.

## ES 2 295 199 T3

16. Un catéter de crioterapia como en la reivindicación 15, en donde el nebulizador (108) comprende al menos un puerto en comunicación fluida con una abertura de suministro de líquido (112) y una abertura de suministro de gas (114).

5 17. Un catéter de crioterapia como en la reivindicación 16, en donde la abertura de suministro de líquido (112) es coaxial con la abertura de suministro de gas (114).

10 18. Un catéter de crioterapia como en la reivindicación 16, en donde una porción de líquido de la abertura de suministro líquido se atomiza en el balón y otra porción de líquido vuelve hacia el extremo proximal del catéter desde el balón.

15

20

25

30

35

40

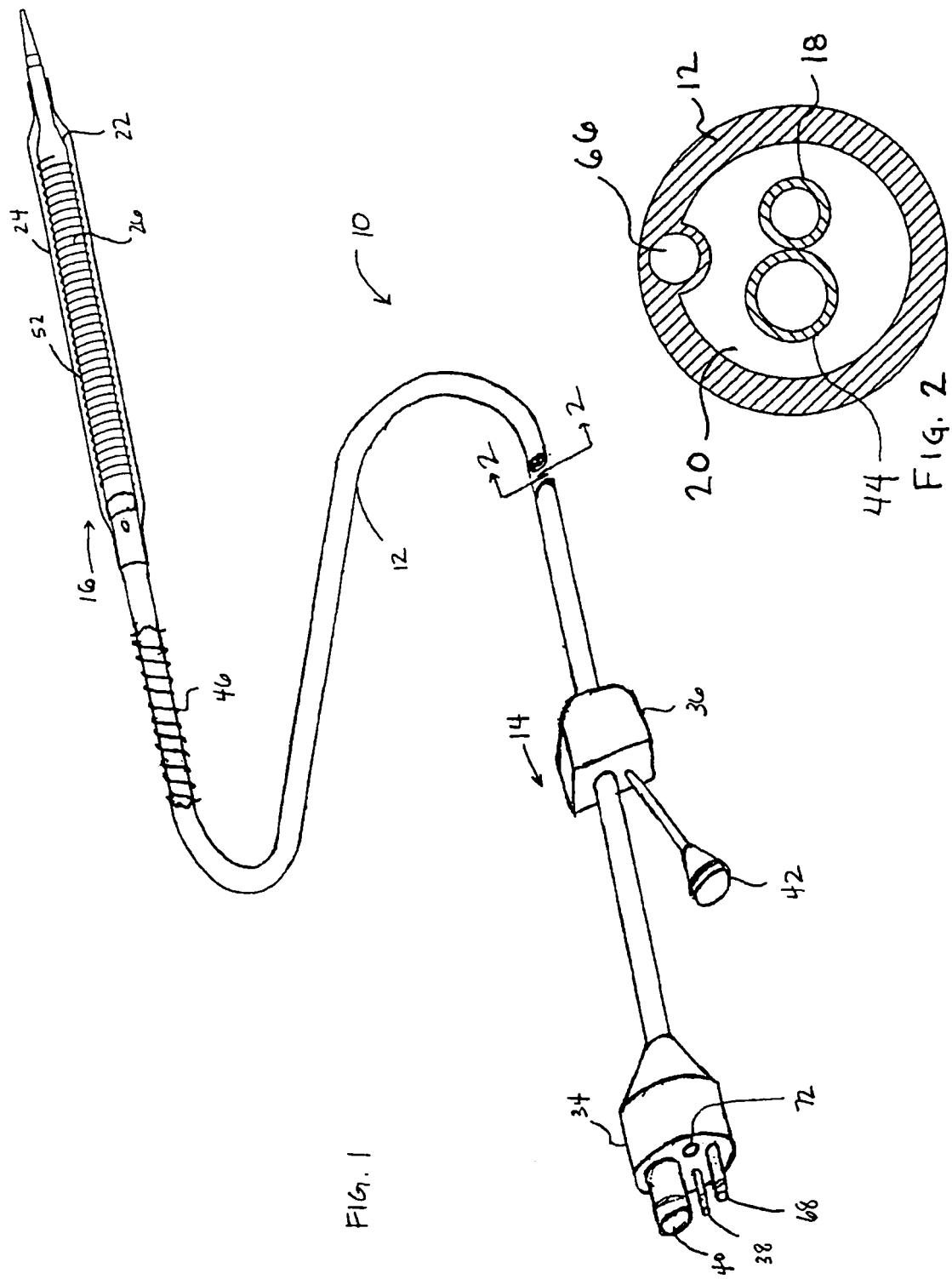
45

50

55

60

65



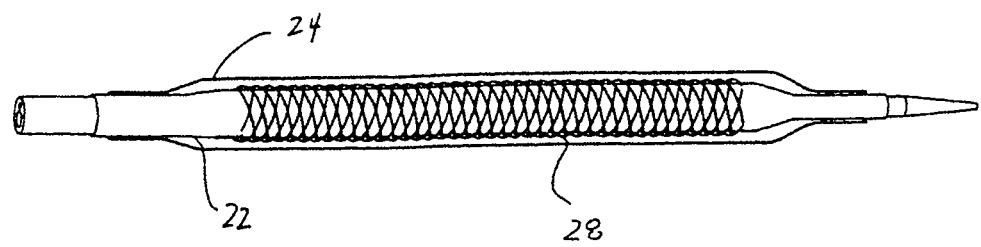


FIG. 3A

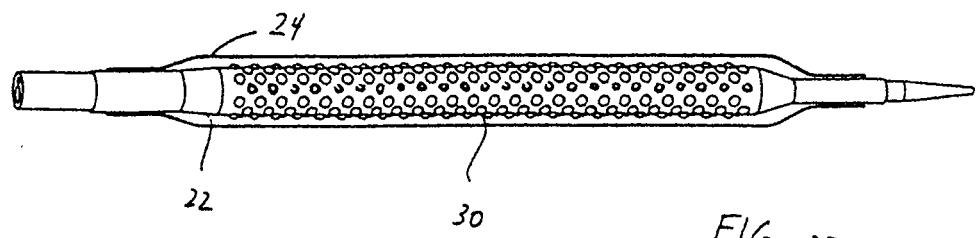


FIG. 3B

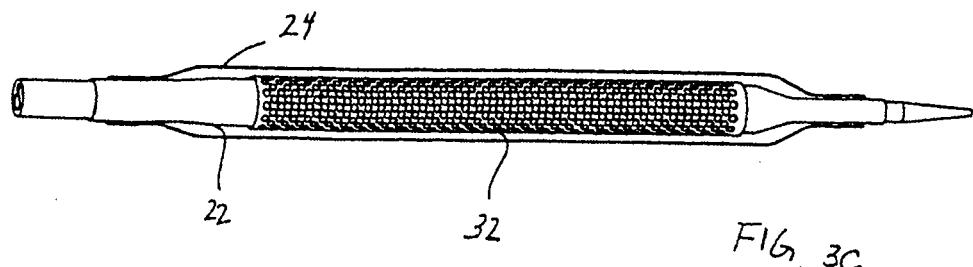


FIG. 3C

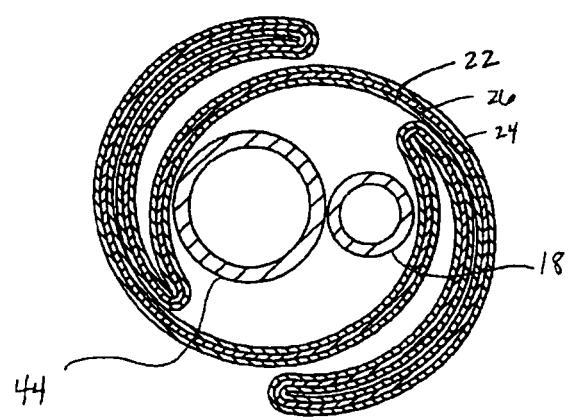
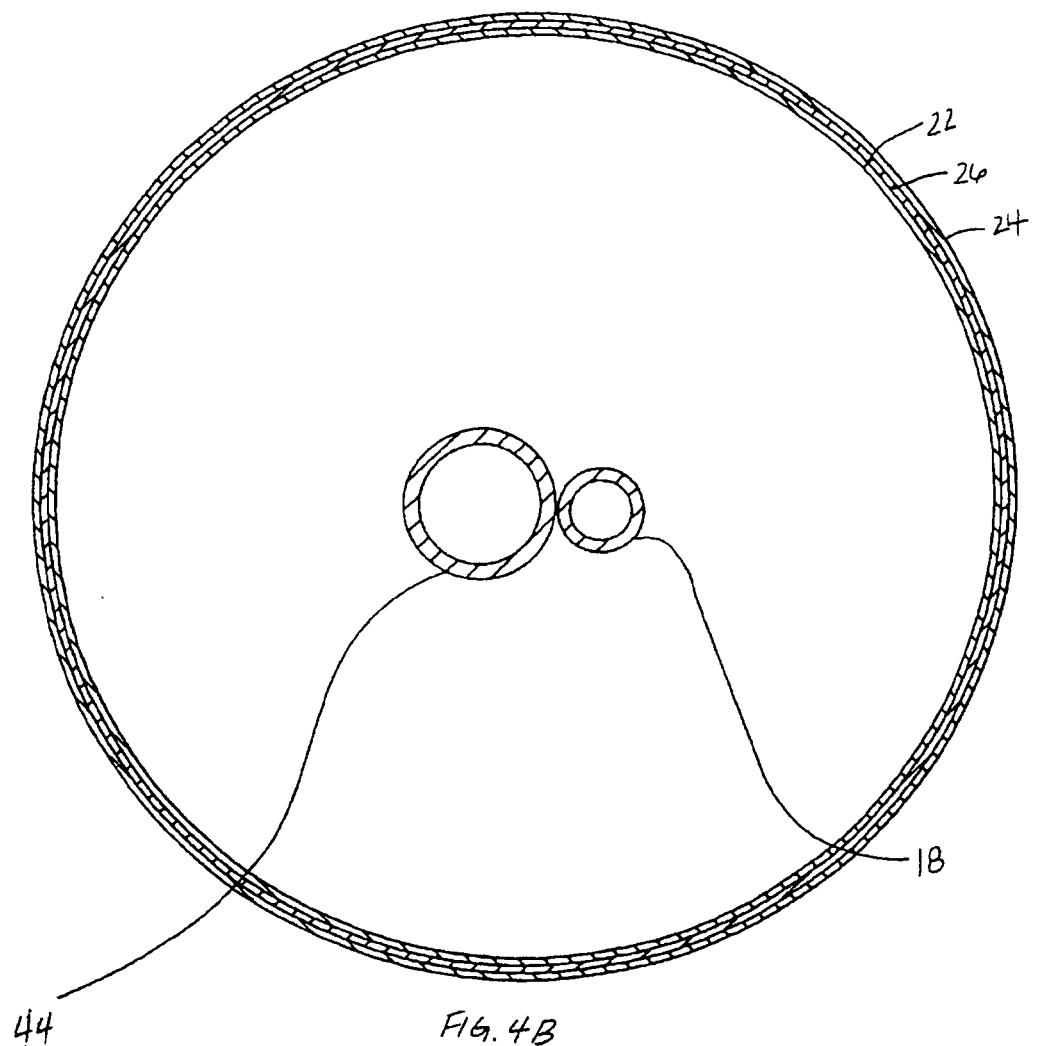


FIG. 4A

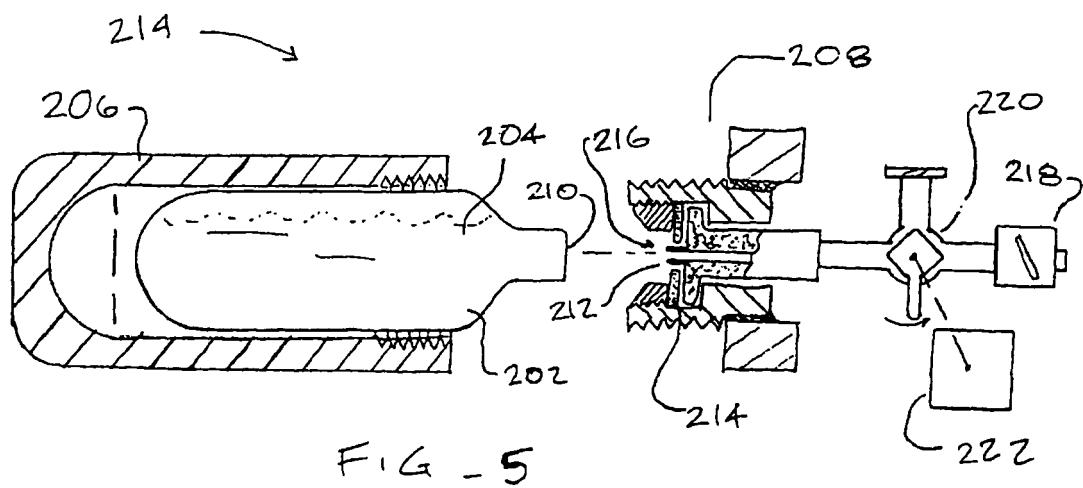


FIG - 5

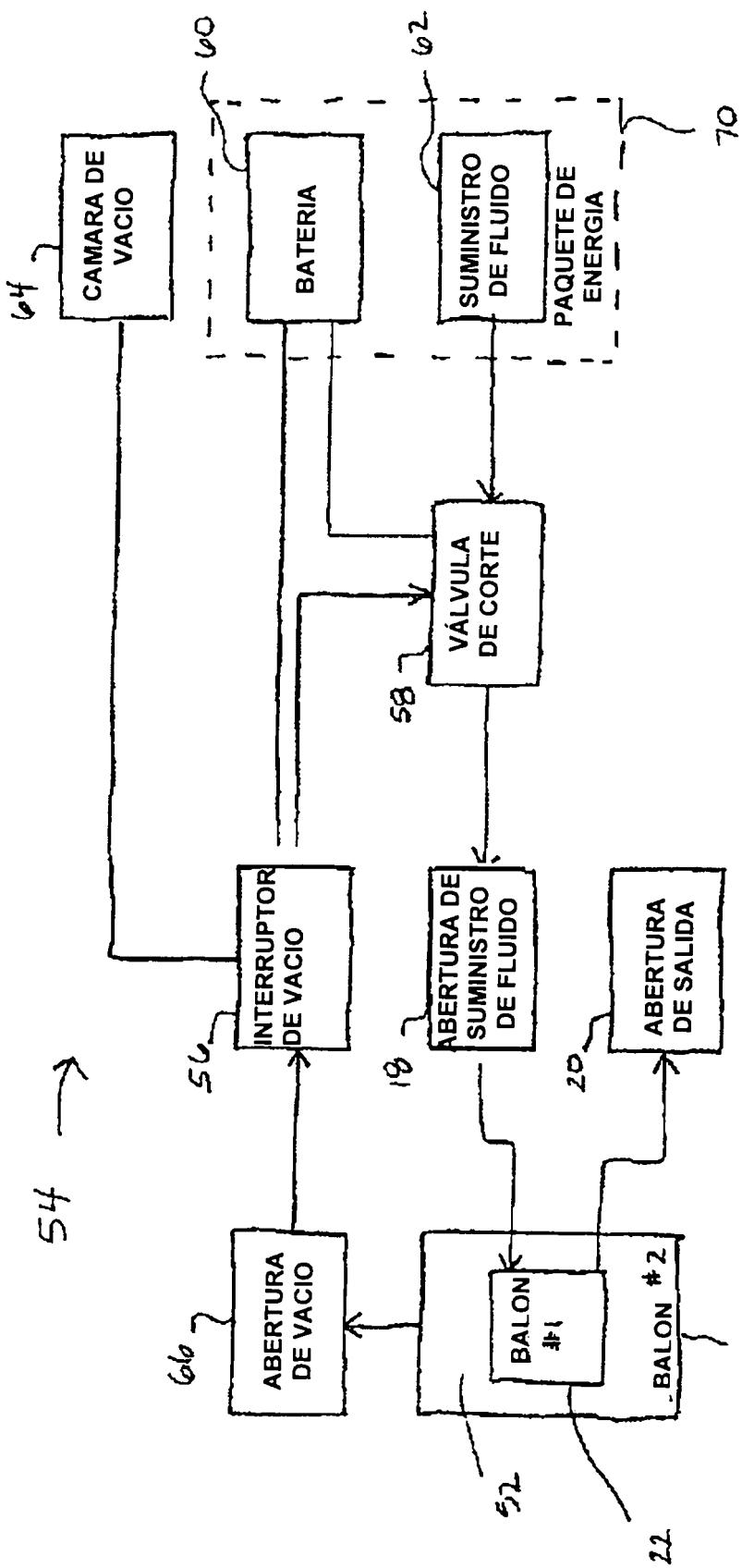
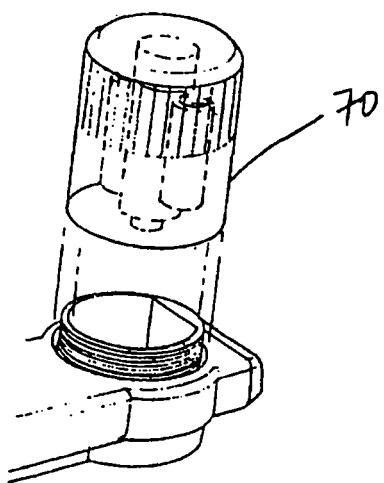
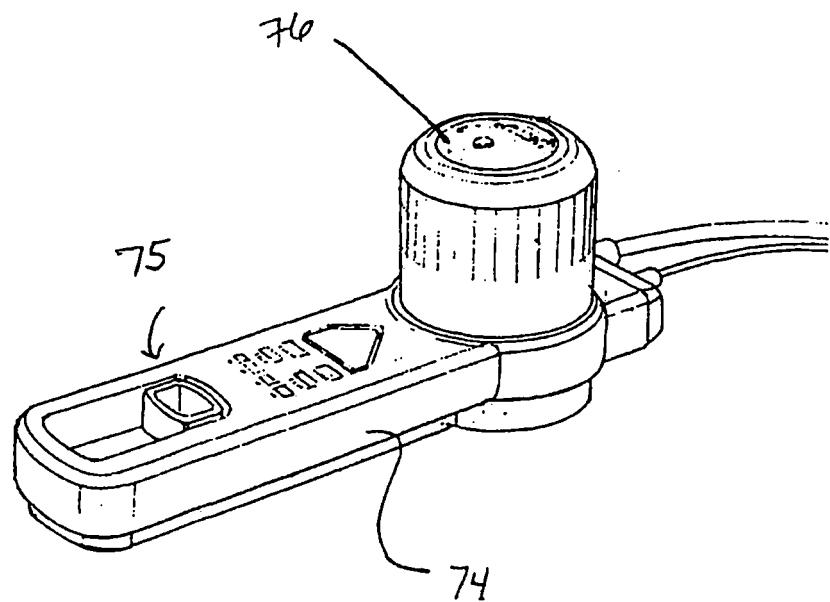
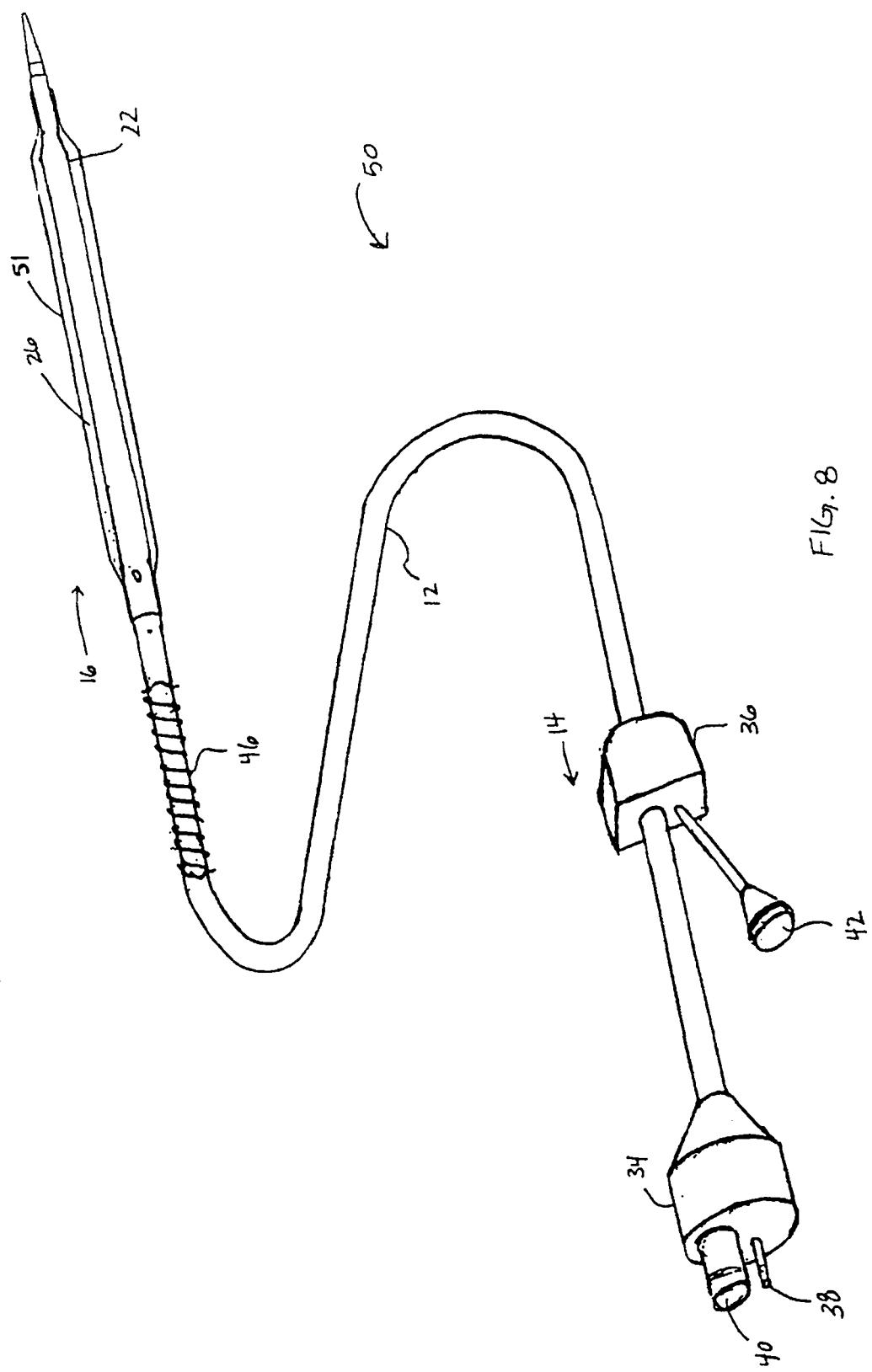
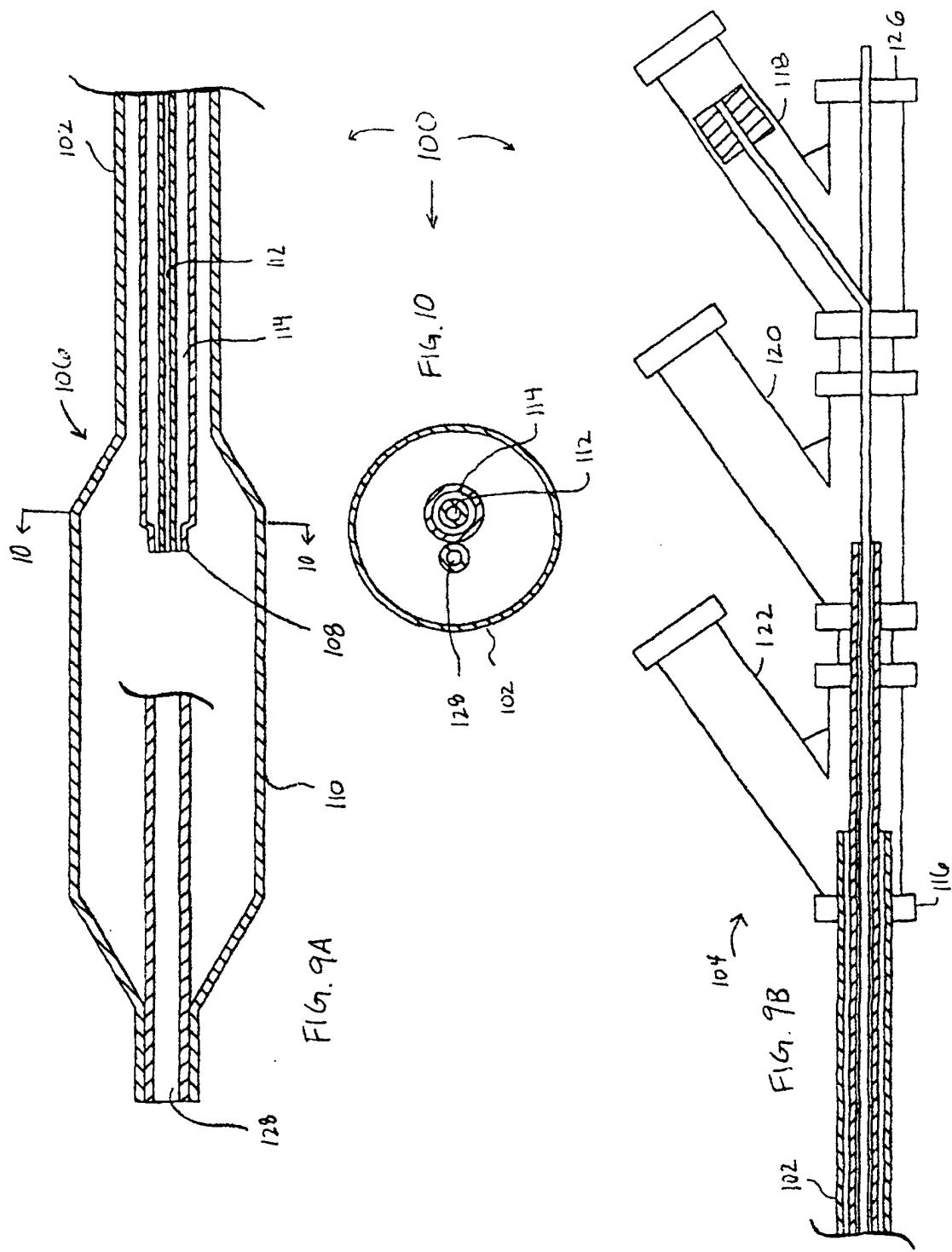
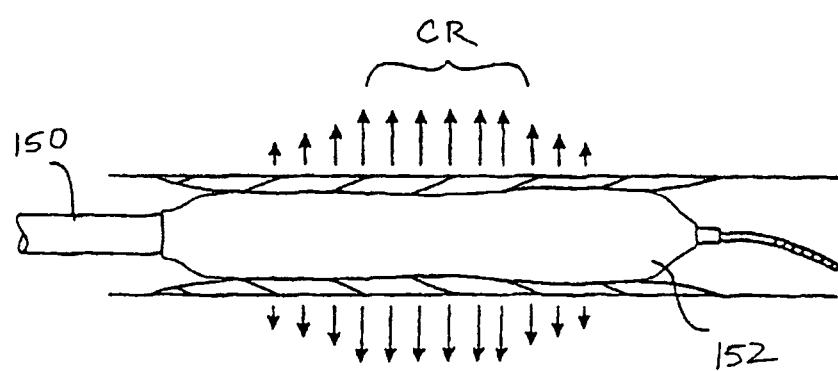
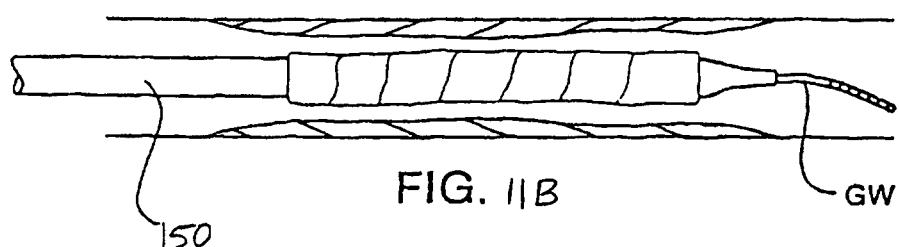
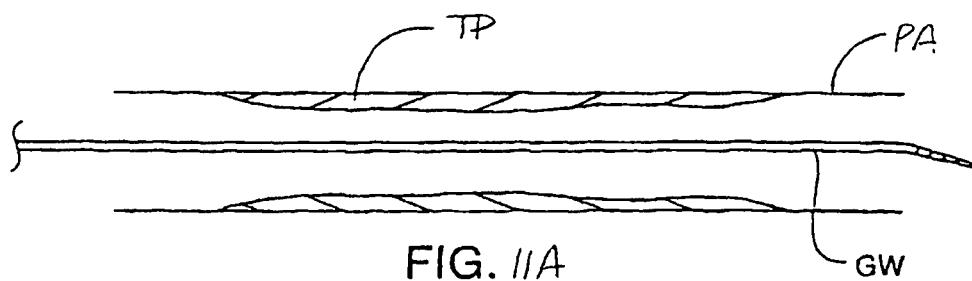


FIG. 6









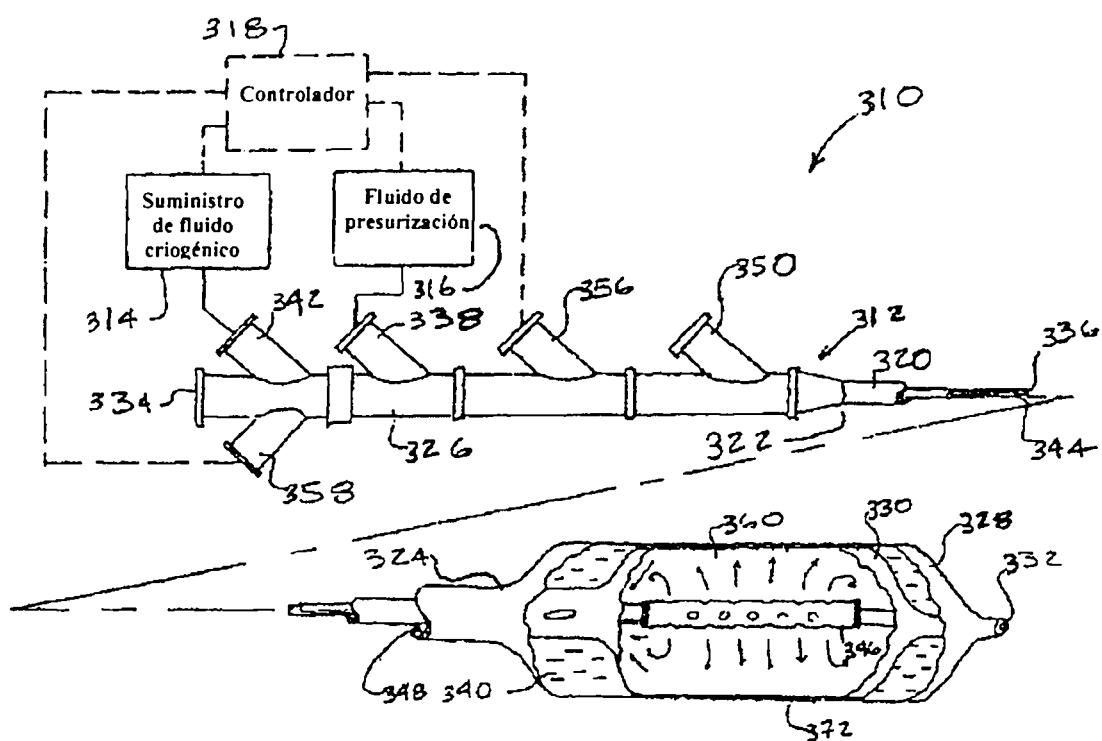


FIG - 12