



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107708786 A

(43)申请公布日 2018.02.16

(21)申请号 201680036470.0

(22)申请日 2016.06.24

(30)优先权数据

62/184,434 2015.06.25 US

62/190,910 2015.07.10 US

15/190,730 2016.06.23 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.12.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/039228 2016.06.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/210254 EN 2016.12.29

(71)申请人 心血管系统股份有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 维克托·L·舍恩勒

马修·D·康布罗纳

布列塔妮·N·普西

杰弗里·A·麦克布鲁姆

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

代理人 王瑞朋 杨生平

(51)Int.Cl.

A61M 25/10(2013.01)

A61M 37/00(2006.01)

A61N 7/00(2006.01)

A61B 17/3207(2006.01)

A61M 5/142(2006.01)

A61M 25/09(2006.01)

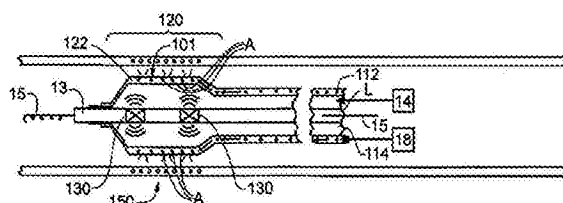
权利要求书5页 说明书10页 附图7页

(54)发明名称

用于增强管腔内药物输送和吸收的设备、系统和方法

(57)摘要

本公开大体上涉及与将药物或治疗药剂施加到生物管道例如脉管管腔有关的方法、设备及系统。更具体地,本发明包括结合超声能量增强封装在微泡中的药物或治疗药剂的吸收,以及使用频率上可以与患者的血液脉冲匹配的脉冲发生器以循环方式施加药物或治疗药剂。



1. 一种系统,用于增强向所关注治疗区域中的生物管道的壁施用微封装治疗药剂以及输送治疗上有效量的治疗药剂的效率,所述生物管道具有直径,包括:

导管,其至少部分地插入所述生物管道内,并且包括管腔;

可充气气囊,其附接在所述导管的远侧端部附近,并且包括:

可充气部段,以及

中间部段,其处于所述可充气部段中,并且包括从其中穿过的多个通孔;

治疗药剂注射管腔,其与所述多个通孔流体连通;

治疗药剂储存器,其包括处于其中的微封装治疗药剂,并且与所述治疗药剂注射管腔流体连通;

泵送机构,其与所述治疗药剂储存器、所述治疗药剂注射管腔和所述通孔流体连通;以及

至少一个超声波换能器,其设置在所述导管上,处于所述可充气气囊的可充气部段和中间部段内。

2. 根据权利要求1所述的系统,还包括:两个超声波换能器,其设置在所述导管上,处于所述可充气气囊的可充气部段和中间部段内。

3. 根据权利要求1所述的系统,还包括:设置在所述导管的管腔中的导丝。

4. 根据权利要求1所述的系统,还包括:

柔性可旋转的驱动轴,其被接收在所述导管的管腔中,所述驱动轴包括从其中穿过的管腔;

研磨头,其附接到所述柔性的驱动轴;并且

其中,所述导丝被接收在所述驱动轴的管腔内。

5. 一种系统,用于增强向所关注治疗区域中的生物管道的壁施用微封装治疗药剂以及输送治疗上有效量的治疗药剂的效率,所述生物管道具有直径,包括:

导管,其至少部分地插入所述生物管道内,并且包括管腔;

可充气气囊,其附接在所述导管的远侧端部附近,并且包括:

可充气部段,

中间部段,其处于所述可充气部段中,并且包括从其中穿过的多个通孔,

远侧端部,其具有内表面,以及

超声波反射器,其附接到所述可充气气囊的远侧端部的内表面;

治疗药剂注射管腔,其与所述多个通孔流体连通;

气囊注射管腔,其与空气供给源流体连通,并且与所述可充气气囊的可充气部段和中间部段流体连通;

治疗药剂储存器,其包括处于其中的微封装治疗药剂,并且与所述治疗药剂注射管腔流体连通;

泵送机构,其与所述治疗药剂储存器、所述治疗药剂注射管腔和所述通孔流体连通;

至少一个超声波换能器,其设置在所述导管上,处于所述可充气气囊的近端侧的位置处,并且与所述气囊注射管腔和所述超声波反射器在操作上连通。

6. 根据权利要求5所述的系统,还包括:两个超声波换能器,其设置在所述导管上,处于所述可充气气囊的近端侧的位置处,并且与所述气囊注射管腔和所述超声波反射器在操作

上连通。

7. 根据权利要求5所述的系统,还包括:设置在所述导管的管腔中的导丝。

8. 根据权利要求5所述的系统,还包括:

柔性可旋转的驱动轴,其被接收在所述导管的管腔中,所述驱动轴包括从其中穿过的管腔;

研磨头,其附接到所述柔性的驱动轴;并且

其中,所述导丝被接收在所述驱动轴的管腔内。

9. 一种系统,用于增强向患者身体内的所关注治疗区域中的生物管道壁施用微封装治疗药剂以及输送治疗上有效量的治疗药剂的效率,所述生物管道具有直径,包括:

导管,其至少部分地插入所述生物管道内,并且包括管腔;

可充气气囊,其附接在所述导管的远侧端部附近,并且包括:

可充气部段,

中间部段,其处于所述可充气部段中,并且包括从其中穿过的多个通孔,所述所关注治疗区域和所述中间部段和从其中穿过的通孔至少部分地对齐,以及

远侧端部,其具有内表面;

治疗药剂注射管腔,其与所述多个通孔流体连通;

气囊注射管腔,其与空气供给源流体连通,并且与所述可充气气囊的可充气部段和中间部段流体连通;

治疗药剂储存器,其包括处于其中的微封装治疗药剂,并且与所述治疗药剂注射管腔流体连通;

泵送机构,其与所述治疗药剂储存器、所述治疗药剂注射管腔和所述通孔流体连通;

至少一个超声波换能器,其设置在患者的身体上,与所述所关注治疗区域及所述中间部段和穿过其中的所述通孔至少部分对齐。

10. 根据权利要求9所述的系统,还包括:两个超声波换能器,其设置在患者的身体的相对侧上,所述两个超声波换能器中的每个都与所述所关注治疗区域及所述中间部段和穿过其中的所述通孔至少部分对齐。

11. 根据权利要求9所述的系统,还包括:设置在所述导管的管腔中的导丝。

12. 根据权利要求9所述的系统,还包括:

柔性可旋转的驱动轴,其被接收在所述导管的管腔中,所述驱动轴包括从其中穿过的管腔;

研磨头,其附接到所述柔性的驱动轴;并且

其中,所述导丝被接收在所述驱动轴的管腔内。

13. 一种系统,用于增强向所关注治疗区域中的生物管道的壁施用微封装治疗药剂以及输送治疗上有效量的治疗药剂的效率,所述生物管道具有直径,包括:

导管,其至少部分地插入所述生物管道内,并且包括管腔;

可充气气囊,其附接在所述导管的远侧端部附近,并且包括:

可充气部段,

中间部段,其处于所述可充气部段中,所述中间部段具有外表面,并且包括处于其上的微封装治疗药剂的涂层,

远侧端部,其具有内表面,以及

超声波反射器,其附接到所述可充气气囊的远侧端部的内表面;

治疗药剂注射管腔,其与所述多个通孔流体连通;

气囊注射管腔,其与空气供给源流体连通,并且与所述可充气气囊的可充气部段和中间部段流体连通;

至少一个超声波换能器,其设置在所述导管上,处于所述可充气气囊的近端侧的位置处,并且与所述气囊注射管腔和所述超声波反射器在操作上连通。

14. 根据权利要求13所述的系统,还包括:两个超声波换能器,其设置在所述导管上,处于所述可充气气囊的近端侧的位置处,并且与所述气囊注射管腔和所述超声波反射器在操作上连通。

15. 根据权利要求13所述的系统,还包括:设置在所述导管的管腔中的导丝。

16. 根据权利要求13所述的系统,还包括:

柔性可旋转的驱动轴,其被接收在所述导管的管腔中,所述驱动轴包括从其中穿过的管腔;

研磨头,其附接到所述柔性的驱动轴;并且

其中,所述导丝被接收在所述驱动轴的管腔内。

17. 一种系统,用于增强向所关注治疗区域中的生物管道的壁施用微封装治疗药剂以及输送治疗上有效量的治疗药剂的效率,所述生物管道具有直径,包括:

导管,其至少部分地插入所述生物管道内,并且包括管腔;

可充气气囊,其附接在所述导管的远侧端部附近,并且包括:

可充气部段,以及

中间部段,其处于所述可充气部段中,并且包括在其上具有微封装治疗药剂的涂层的外表面;

气囊充气管腔,其与所述可充气部段流体连通;和

至少一个超声波换能器,其设置在所述导管上,处于所述可充气气囊的可充气部段和中间部段内,并且与所述中间部段和位于其上的微封装治疗药剂的涂层在操作上连通。

18. 根据权利要求17所述的系统,还包括:两个超声波换能器,其设置在所述导管上,处于所述可充气气囊的可充气部段和中间部段内。

19. 根据权利要求17所述的系统,还包括:设置在所述导管的管腔中的导丝。

20. 根据权利要求17所述的系统,还包括:

柔性可旋转的驱动轴,其被接收在所述导管的管腔中,所述驱动轴包括从其中穿过的管腔;

研磨头,其附接到所述柔性的驱动轴;并且

其中,所述导丝被接收在所述驱动轴的管腔内。

21. 一种系统,用于增强向患者的所关注治疗区域中的生物管道壁施用治疗药剂以及输送治疗上有效量的治疗药剂的效率,所述生物管道具有直径,包括:

导管,其至少部分地插入所述生物管道内,并且包括管腔;

可充气气囊,其附接在所述导管的远侧端部附近,并且包括:

可充气部分,以及

中间部段,其处于所述可充气部分中,并且包括从其中穿过的多个通孔;

治疗药剂注射管腔,其与所述多个通孔流体连通;

治疗药剂储存器,其包括处于其中的微封装治疗药剂,并且与所述治疗药剂注射管腔流体连通;

气囊注射管腔,其与空气供给源和所述可充气气囊流体连通;

泵送机构,其与所述治疗药剂储存器、所述治疗药剂注射管腔和所述通孔流体连通;以及

脉冲发生器,其与所述治疗药剂储存器和所述治疗药剂注射管腔内的微封装治疗药剂在操作上连通,并且进一步适用于产生并向微封装治疗药剂施加一系列治疗上有效频率。

22. 根据权利要求21所述的系统,还包括:闭塞气囊,其与所述气囊注射管腔流体连通,并且位于所述可充气部分的远端侧。

23. 根据权利要求22所述的系统,还包括:闭塞部分,其与所述气囊注射管腔流体连通,并且位于所述可充气部分的近端侧。

24. 根据权利要求21所述的系统,还包括:

心电图监测器,其与患者并且与所述脉冲发生器在操作上连通,并且能够测量患者的血液脉冲。

25. 根据权利要求23所述的系统,还包括:

心电图监测器,其与患者并且与所述脉冲发生器在操作上连通。

26. 根据权利要求21所述的系统,其中,所产生并施加的治疗上有效频率的范围与患者的血液脉冲频率匹配。

27. 根据权利要求25所述的系统,其中,所产生并施加的治疗上有效频率的范围与所述心电图监测器所测量的血液脉冲频率匹配。

28. 一种用于增强施用到患者的生物管道壁的治疗药剂的吸收的方法,包括:

提供具有多个通孔的气囊;

提供至少治疗上有效量的与所述通孔流体连通的治疗药剂;

使所述多个通孔与管道壁在操作上连通;

使至少治疗上有效量的治疗药剂移动通过所述通孔,并与所述管道壁接触;以及

以可选择的频率使至少治疗上有效量的治疗药剂发生脉冲。

29. 根据权利要求28所述的方法,还包括:对治疗药剂进行微封装。

30. 根据权利要求28所述的方法,其中,所述可选择的频率至少是患者的血液脉冲的频率。

31. 根据权利要求30所述的方法,还包括:提供实现所述脉冲的脉冲发生器。

32. 根据权利要求31所述的方法,还包括:

提供在操作上与患者和脉冲发生器连接的心电图监测器;

用所述心电图监测器测量患者的血液脉冲频率;以及

确保所述脉冲的所述可选择的频率至少与患者的所测血液脉冲频率一样大。

33. 一种用于增强施用到患者的位于所关注治疗区域内的生物管道壁的微封装治疗药剂的吸收的方法,包括:

提供具有多个通孔的气囊;

提供至少治疗上有效量的与所述通孔流体连通的微封装治疗药剂；
使所述多个通孔与管道壁在操作上连通；
使至少治疗上有效量的微封装治疗药剂移动通过所述通孔，并与所述管道壁接触；
提供至少一个超声波换能器，其与所述多个通孔和所关注治疗区域在操作上对齐；
用所述至少一个超声波换能器产生超声波频率，以引起声孔效应，并且增强所述微封装治疗药剂在生物管道壁中的吸收；以及
增强所述治疗药剂向生物管道壁的细胞的输送。

用于增强管腔内药物输送和吸收的设备、系统及方法

[0001] 发明人

[0002] Victor L.Schoenle (维克托·L·舍恩勒), 美国公民, 居住在格林菲尔德, 明尼苏达州; Matthew D.Cambronne (马修·D·康布罗纳), 美国公民, 居住在北奥克斯, 明尼苏达州; Brittany N.Pusey (布里坦妮·N·普赛), 美国公民, 居住在明尼阿波利斯, 明尼苏达州。

[0003] 相关申请的交叉引用

[0004] 本申请要求2015年6月25日提交的标题为“Devices, Systems and Methods for Improving Intraluminal Drug Delivery (用于改善管腔内药物输送的设备、系统及方法)”的美国临时申请No.62/184,434的权益; 并且要求2015年7月10提交的标题为“Device, Systems and Methods for Enhancing Vasculature Drug Uptake With Microbubbles and Ultrasound (用于用微泡和超声波增强脉管药物吸收的设备、系统及方法)”的美国临时申请62/190,910的权益, 其每个的全部内容通过引用并入此文。

技术领域

[0005] 本公开大体上涉及与将药物或治疗药剂施加到生物管腔例如脉管管腔有关的方法、设备及系统。更具体地, 本发明包括结合超声能量增强封装在微泡中的药物或治疗药剂的吸收, 以及使用脉冲发生器以循环方式施加药物或治疗药剂。

背景技术

[0006] 已经开发了数种旋切设备, 以期移除狭窄物质。例如, 美国专利No.6,494,890 (Shturman) 公开了一种具有驱动轴的旋切设备, 所述驱动轴具有扩大的偏心部段, 其中该扩大部段的至少一段覆盖有磨蚀性材料。当以高速旋转时, 耐磨段能够从动脉移除狭窄组织。部分地由于在高速操作期间的轨道旋转运动, 该设备能够将动脉打通到直径大于扩大偏心部分的静息直径。美国专利No.6,494,890的公开内容通过引用以其整体并入此文。

[0007] 无论使用什么方法来打通闭塞管道(如血管)并恢复管道内的正常流体流动, 仍然存在一个问题: 再狭窄。一定百分比的经过治疗的管道和血管会在一段时间之后出现再闭塞(再狭窄), 发生在多达30-40%的病例中。当出现再狭窄时, 可重复当初的手术或使用替代方法重新建立流体例如血液的流动。

[0008] 以上每种治疗方法所具有的相关共性是每种方法都会对管道壁造成一定程度的创伤。出现再狭窄的原因很多, 每种原因都涉及创伤。动脉壁上可能会形成小凝块。壁中的小撕裂会使血液暴露于极有可能形成血栓的蛋白质和异物。所形成的凝块可能逐渐生长, 甚至可能含有由凝块内的血小板释放的生长激素。此外, 其它细胞(如巨噬细胞)释放的生长激素可能会导致受影响区域中的平滑肌细胞和纤维母细胞以异常方式增殖。管道壁中可能存在因以上方法造成的损伤, 其导致可能引起新组织生长的炎症。

[0009] 众所周知, 某些治疗物质可能对预防和/或抑制再狭窄具有积极作用。按治疗剂量对受影响区域施加这些物质存在一些困难。比如, 需要治疗的区域非常小并且局部化。管道

中的流体例如血液的流动是连续的,从而沿管壁形成流动边界,其必须中断,以便治疗物质可以在被认为具有疗效的剂量范围内到达所关注的局部区域。现有技术未能充分地提供一种机理来突破该流动边界以瞄准所关注区域;相反一般是选择通过静脉途径或管腔内注射的方式来将治疗物质放入管道的总体流中,剂量远高于有治疗的剂量,因为大部分治疗物质将仅仅向下游流动,要么被全身性地吸收,要么作为废物排出。比如,静脉药物通过静脉全身性地输送,或者例如通过管腔内注射区域性地输送,而没有瞄准目标区域。这种不必要的全身性暴露会在远离所关注区域的区域、组织和/或器官产生未知的和不必要的不良后果。显然,全身性输送和暴露不太适合治疗具有单一管腔内所关注区域的疾病或病症。

[0010] 局部应用治疗剂量的治疗物质的潜在效用并不仅限于治疗管状动脉。除了管状动脉输送之外,其它动脉硬化部位,如肾动脉、髂动脉、股动脉、远端腿动脉和颈动脉,以及隐静脉移植、合成移植和用于血液透析的动静脉分流都是适合局部治疗物质输送方法和机理的生物管道。潜在效用也不仅仅限于血管;任何具有适合治疗的所关注区域的生物管道都可以从这种治疗方法和机理中受益。

[0011] 通常,将药物和/或治疗药剂引入到管腔壁时,已知的药物输送系统依赖于阻断所关注区域中血液流动或与管腔壁进行物理接触。在前一情况下,所关注区域中的内皮组织和细胞受到来自气囊的闭塞部分的张力。在后一情况下,所关注区域中的内皮组织和细胞受到来自将药物或药剂注射通过流动的流体以施加在管腔壁处所需的注射压力的恒压。这两种已知的系统及方法施压并且拉长内皮细胞和组织,造成细胞吸收药物或药剂的条件差于最佳情况。

[0012] 此外,涂覆有药物的气囊遭受涂覆在气囊外表面上的药物或药剂的非常低的吸收。此外,大量的药物或药剂仅仅从气囊脱落,因此暴露于受试患者的系统和非目标器官。由于这些问题,必须向气囊施加远多于治疗剂量的药物或药剂,以期所关注区域中的细胞实际上会吸收到有疗效的剂量。遗憾的是,患者的系统和非目标器官会暴露于不期望的药物或药剂。

[0013] 本发明的各种实施方式解决了这些问题。

发明内容

[0014] 本公开大体上涉及与将药物或治疗药剂施加到生物管道例如脉管管腔有关的方法、设备及系统。更具体地,本发明包括结合超声能量增强封装在微泡中的药物或治疗药剂的吸收,以及使用频率上可以与患者的血液脉冲匹配的脉冲发生器以循环方式施加药物或治疗药剂。

[0015] 为了提高脉管管腔壁内的组织和细胞对药物或药剂的吸收,药物和/或药剂可以输送到所关注区域,即例如动脉等脉管管腔内的组织和/或细胞,本发明的各种实施方式将药物和/或药剂在微泡内的包封(这种包封的过程在本领域中众所周知)与超声能量结合。通常,这种过程被称作声孔效应,其在本发明的各种实施方式中包括创造性地使用超声波声音频率来改进所关注区域中的细胞质膜的渗透性,从而允许吸收分子。声孔效应引起微泡的振动和/或声空化,从而通过以下方式增强封装药物或药剂的输送:(1)在目标细胞壁中形成孔;(2)内吞作用;和/或(3)细胞-细胞接合处的开口,所有这些方式都使施用的药物更容易进入所关注目标区域处的细胞。

[0016] 使用微泡封装的药物和/或药剂以及超声波,增强了封装药物和/或药剂向所关注区域内的组织或细胞中的吸收。这使药物和/或药剂向目标组织和/或细胞的输送更高效,其进而要求施用更小且更便宜剂量的药物和/或药剂,以便在所关注区域处实现治疗上有效量的施加和吸收。

[0017] 此外,作为结果,声孔效应通过以下方式防止受试患者的系统和非目标器官暴露于药物和/或药剂:(1)减少所需的施用剂量;以及(2)在微泡中封装药物和/或药剂,使得如果被封装药物和/或药剂实际上未输送到目标组织和/或细胞,并且如果封装微泡未因所施加的超声能量而破裂,则被封装药物和/或药剂会在没有任何非目标暴露的情况下从身体清除。

[0018] 超声能量的应用的一种替代方案是用循环脉动压力来施用药物和/或药剂,所述循环脉动压力在某些实施方式中可以与受试患者的自然血液脉冲同步。在同步的实施方式中,管腔壁的目标区域中的细胞将经受血管例如动脉所经受的相同机械作用力和生物效应,同时促进增强所施用药物和/或药剂的吸收。替代地,脉动压力的频率可以增加以模仿全负荷或者可能高于全负荷的患者心输出量,其尤其可以减少吸收治疗上有效量的所施用药物和/或药剂所需的时间。在另一些实施方式中,可以提供一系列的脉动压力频率。

附图说明

[0019] 图1A示出了本发明的一个实施方式的立体图。

[0020] 图1B示出了本发明的一个实施方式的立体图。

[0021] 图2A示出了本发明的一个实施方式的侧剖面图。

[0022] 图2B示出了本发明的一个实施方式的侧剖面图。

[0023] 图3A示出了本发明的一个实施方式的侧剖面图。

[0024] 图3B示出了本发明的一个实施方式的侧剖面图。

[0025] 图4A示出了本发明的一个实施方式的侧剖面图。

[0026] 图4B示出了本发明的一个实施方式的侧剖面图。

[0027] 图5A示出了本发明的一个实施方式的侧剖面图。

[0028] 图5B示出了本发明的一个实施方式的侧剖面图。

[0029] 图6A示出了本发明的一个实施方式的侧剖面图。

[0030] 图6B示出了本发明的一个实施方式的侧剖面图。

[0031] 图7示出了本发明的一个实施方式的示意图。

[0032] 图8示出了本发明的一个实施方式的侧剖面示意图。

具体实施方式

[0033] 尽管本发明适用于各种变型和替代形式,但是其具体细节通过示例方式在图中示出并且在此详细描述。然而,应当理解的是,并非意图将本发明限制于所描述的特定实施方式。相反,意图是覆盖落于本发明的精神和范围内的所有变型、等同方案和替代方案。

[0034] 本发明的各种实施方式可以并入到如在标题为“ECCENTRIC ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE (偏心旋切设备)”的美国专利No.6,494,890中大体上描述的旋切系统中,其通过引用并入本文。此外,本公开的下列共有专利或专利申请将通过引用以其整体并

入本文:美国专利No.6,295,712,标题为“ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE (旋切设备)”；美国专利No.6,132,444,标题为“ECCENTRIC DRIVE SHAFT FOR ATHERECTOMY DEVICE AND METHOD FOR MANUFACTURE (用于旋切设备的偏心驱动轴以及制造方法)”；美国专利No.6,638,288,标题为“ECCENTRIC DRIVE SHAFT FOR ATHERECTOMY DEVICE AND METHOD FOR MANUFACTURE (用于旋切设备的偏心驱动轴以及制造方法)”；美国专利No.5,314,438,标题为“ABRASIVE DRIVE SHAFT DEVICE FOR ROTATIONAL ATHERECTOMY (用于旋切术的耐磨驱动轴设备)”；美国专利No.6,217,595,标题为“ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE (旋切设备)”；美国专利No.5,554,163,标题为“ATHERECTOMY DEVICE (旋切设备)”；美国专利No.7,507,245,标题为“ROTATIONAL ANGIOPLASTY DEVICE WITH ABRASIVE CROWN (具有耐磨冠部的旋转血管成形术设备)”；美国专利No.6,129,734,标题为“ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE WITH RADIALLY EXPANDABLE PRIME MOVER COUPLING (具有径向可扩张原动机联轴器的旋切设备)”；美国专利No.8,597,313,标题为“ECCENTRIC ABRADING HEAD FOR HIGH-SPEED ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICES (用于高速旋切设备的偏心研磨头)”；美国专利No.8,439,937,标题为“SYSTEM, APPARATUS AND METHOD FOR OPENING AN OCCLUDED LESION (用于打通闭塞病变的系统、设备及方法)”；美国专利公开No.2009/0299392,标题为“ECCENTRIC ABRADING ELEMENT FOR HIGH-SPEED ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICES (用于高速旋切设备的偏心研磨元件)”；美国专利公开No.2010/0198239,标题为“MULTI-MATERIAL ABRADING HEAD FOR ATHERECTOMY DEVICES HAVING LATERALLY DISPLACED CENTER OF MASS (用于具有侧向移位质量中心的旋切设备的多材质研磨头)”；美国专利公开No.2010/0036402,标题为“ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE WITH PRE-CURVED DRIVE SHAFT (具有预弯曲驱动轴的旋切设备)”；美国专利公开No.2009/0299391,标题为“ECCENTRIC ABRADING AND CUTTING HEAD FOR HIGH-SPEED ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICES (用于高速旋切设备的偏心研磨切削头)”；美国专利公开No.2010/0100110,标题为“ECCENTRIC ABRADING AND CUTTING HEAD FOR HIGH-SPEED ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICES (用于高速旋切设备的偏心研磨切削头)”；美国设计专利No.D610258,标题为“ROTATIONAL ATHERECTOMY ABRASIVE CROWN (旋切耐磨冠部)”；美国设计专利No.D6107102,标题为“ROTATIONAL ATHERECTOMY ABRASIVE CROWN (旋切耐磨冠部)”；美国专利公开No.2009/0306689,标题为“BIDIRECTIONAL EXPANDABLE HEAD FOR ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE (用于旋切设备的双向可扩张头)”；美国专利公开No.2010/0211088,标题为“ROTATIONAL ATHERECTOMY SEGMENTED ABRADING HEAD AND METHOD TO IMPROVE ABRADING EFFICIENCY (提高研磨效率的旋切分段研磨头及方法)”；美国专利公开No.2013/0018398,标题为“ROTATIONAL ATHERECTOMY DEVICE WITH ELECTRIC MOTOR (具有电动机的旋切设备)”；以及美国专利公开No.7,666,202,标题为“ORBITAL ATHERECTOMY DEVICE GUIDE WIRE DESIGN (轨道旋切设备导丝设计)”。通过本发明可想到的是,本发明的一个或多个实施方式的特征可以与在其中描述的旋切设备的实施方式的一个或多个特征结合。

[0035] “治疗药剂”包括任何能发挥一定功效(包括但不限于治疗功效、预防功效或诊断功效)的物质。因此,治疗药剂可以包括消炎药物、抗感染药物、镇痛剂、抗增殖药物和类似药物,包括但不限于抗再狭窄药物。治疗药剂还包括哺乳动物干细胞。如本文所使用的治疗药剂还包括其它药物、遗传材料和生物材料。遗传材料是指DNA或RNA,包括但不限于编码有

用蛋白质的DNA/RNA,其旨在插入包含病毒载体和非病毒载体的人体中。病毒载体包括腺病毒、内脏腺病毒、腺相关病毒、逆转录病毒、阿尔法病毒、慢病毒、单纯疱疹病毒、体外改良细胞(如干细胞、纤维母细胞、成肌细胞、卫星细胞、周细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞、巨噬细胞)、可复制型病毒和杂合病毒载体。非病毒载体包括人造染色体和微染色体、质粒DNA载体、阳离子聚合物、接枝共聚物、中性聚合物PVP、SP1017、脂质或脂质体、具有和不具有靶向序列(比如蛋白转导结构域(PTD))的纳米颗粒和微米颗粒。生物材料包括细胞、酵母、细菌、蛋白质、肽、细胞因子和激素。肽和蛋白质的示例包括生长因子(FGF、FGF-1、FGF-2、VEGF、内皮有丝分裂生长因子、表皮生长因子、转化生长因子- α 和- β 、血小板衍生内皮生长因子、血小板衍生生长因子、肿瘤坏死因子- α 、肝细胞生长因子和胰岛素样生长因子)、转录因子、丙酸激酶、CD抑制剂、胸苷激酶和成骨蛋白。这些二聚体蛋白质可以作为同型二聚体、异型二聚体或它们的组合单独或与其它分子一起提供。

[0036] “治疗药剂”还包括细胞,其可以来源于人类(自体或同种异体)或来源于动物(异种),经基因工程处理过(必要时),以向移植部位输送所关注蛋白质。属于治疗药剂定义内的细胞这里还包括全骨髓、骨髓衍生单核细胞、祖细胞(如内皮祖细胞)、干细胞(如间质细胞、造血细胞、神经元细胞)、多能干细胞、纤维母细胞、巨噬细胞和卫星细胞。

[0037] “治疗药剂”还包括非遗传物质,如:抗血栓形成剂(如肝素、肝素衍生物和尿激酶);抗增殖剂(如依诺肝素、血管肽素,或者能阻止平滑肌细胞增殖的单克隆抗体、水蛭素、乙酰水杨酸、氨氯地平和多沙唑嗪);消炎剂,如糖皮质激素、倍他米松、地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺胺吡啶和氨水杨酸;抗肿瘤剂/抗增殖剂/抗有丝分裂剂,如紫杉醇、5-氟尿嘧啶、顺铂、长春碱、长春新碱、埃博霉素、甲氨蝶呤、咪唑硫嘌呤、亚德里亚霉素和突变霉素;内皮抑素、血管抑素和胸苷激酶抑制剂、紫杉醇及其类似物或衍生物;麻醉剂,如利多卡因、布比卡因和罗哌卡因;抗凝血剂,如肝素、抗凝血酶化合物、血小板受体拮抗剂、抗凝血酶抗体、抗血小板受体抗体、阿司匹林、潘生丁、鱼精蛋白、水蛭素、前列腺素抑制剂、血小板抑制剂和蟬抗血小板肽;脉管细胞生长促进剂,如生长因子、血管内皮生长因子、生长因子受体、转录激活剂和转化促进剂;脉管细胞生长抑制剂,如抗增殖剂、生长因子抑制剂、生长因子受体拮抗剂、转录抑制因子、转化抑制因子、复制抑制剂、抑制性抗体、针对生长因子的抗体、由生长因子和细胞毒素组成的双功能分子、由抗体和细胞毒素组成的双功能分子;降胆固醇剂;血管扩张剂;和干扰内源性血管活性机制的药剂;抗氧化剂,如丙丁酚;抗生素剂,如青霉素、头孢西丁、苯唑西林;妥布霉素血管生成物,如酸性和碱性纤维母细胞生长因子、雌激素(包括雌二醇(E2)、雌三醇(E3)和17- β 雌二醇);和用于心脏衰竭的药物,如地高辛、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶,包括卡托普利和依那普利的抑制剂。生物活性材料可以与生物非活性材料一起使用,所述生物非活性材料包括溶剂、载体或赋形剂,如蔗糖乙酸异丁酸酯、乙醇、n-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、苯甲酸苄酯和乙酸苄酯。

[0038] 此外,“治疗药剂”包括,特别在本发明的一个优选治疗方法中包括向手术上受到创伤(例如,通过血管成形术或旋切手术)的哺乳动物血管施用至少一种治疗药剂,以抑制再狭窄。优选地,治疗药剂是细胞骨架抑制剂或平滑肌抑制剂,包括例如紫杉醇和其功能类似物、等效物或衍生物,如泰索帝、紫杉醇、AbraxaneTM、CoroxaneTM或细胞松弛素,如细胞松弛素B、细胞松弛素C、细胞松弛素A、细胞松弛素D或其类似物或衍生物。

[0039] 其它可以使用本发明各种实施方式应用于身体管腔的“治疗药剂”的附加具体示例包括但不限于：

[0040] L-精氨酸；

[0041] 脂肪细胞；

[0042] 基因改造细胞，如将 β -半乳糖苷酶基因转染的自体内皮细胞接种在损伤的动脉表面上；

[0043] 红霉素；

[0044] 青霉素；

[0045] 肝素；

[0046] 阿司匹林；

[0047] 氢化可的松；

[0048] 地塞米松；

[0049] 毛喉素；

[0050] GP IIb-IIIa抑制剂；

[0051] 环己烷；

[0052] ρ 激酶抑制剂；

[0053] 雷帕霉素；

[0054] 组胺；

[0055] 硝酸甘油；

[0056] 维生素E；

[0057] 维生素C；

[0058] 干细胞；

[0059] 生长激素；

[0060] 水蛭素；

[0061] 水蛭肽；

[0062] 阿加曲班；

[0063] Vapirprost；

[0064] 环前列腺素；

[0065] 葡萄聚糖；

[0066] 红细胞生成素；

[0067] 内皮生长因子；

[0068] 表皮生长因子；

[0069] 核心结合因子A；

[0070] 脉管内皮生长因子；

[0071] 纤维母细胞生长因子；

[0072] 凝血酶；

[0073] 凝血酶抑制剂；以及

[0074] 葡萄糖胺，以及大量其它治疗物质。

[0075] 本发明的治疗药剂输送系统可以用于将治疗药剂施加到导管能插入的身体管腔

的任何表面上,并且其中身体管腔或管道包括大于导管的直径的直径。这种身体管腔尤其包括血管、尿道、冠状脉管系统、食道、气管、结肠和胆道。

[0076] 现在转到图1A和图1B,示出了根据本发明的旋切设备100的实施方式。图1B的设备包括手柄部分10、附接有研磨头28的细长柔性驱动轴20以及从手柄部10向远端延伸的细长导管13,其具有穿过其中的布置为接收驱动轴20的管腔。驱动轴20也包括内部管腔,允许驱动轴20在导丝15上前进和旋转。流体供给管线17可以设置为将冷却与润滑溶液(通常为盐水或另一种生物相容性流体)引入到导管13中。图1A不同于图1B的系统之处在于,没有驱动轴20或研磨头28,从而示出了治疗药剂注射系统50可以单独使用,或作为跟随例如旋切手术和/或血管成形术和/或支架植入术等的辅助治疗。

[0077] 手柄10理想地包括电动机(或其它的旋转驱动机构,例如涡轮机),用以使驱动轴20以高速旋转。典型地,手柄10可以连接到动力源,例如,如果使用涡轮机,则是通过管16输送的压缩空气,或者如果提供电动机,则是使用电气插座。一对光纤线缆25(可以替代地使用单一光纤线缆)也可以设置为用于监测涡轮机和驱动轴20的旋转速度。手柄10最好还包括控制钮11,用于使涡轮机和驱动轴20相对于导管13和手柄10的本体前进与缩回。

[0078] 图1A和1B中示出的两个实施方式包括设置在导管13上的治疗药剂注射系统50、与治疗药剂注射系统50流体连通的空气源14以及与治疗药剂注射系统50流体连通的治疗药剂或药物储存器18。储存器18中的治疗药剂或药物被微封装在本领域所公知的胶囊内,使得治疗药剂或药物通过围绕物质形成壁材料的薄涂层而封闭在微粒中。如上所述,微封装具有本发明利用的若干益处。

[0079] 治疗药剂注射系统50的特定实施方式(分别表示为150和150')在图2A和图2B中提供。这些图之间的主要区别是存在旋转驱动轴2A和在图2B中附接于其的研磨头28。

[0080] 可充气气囊100设置有与治疗药剂储存器18流体连接的药物注射管腔112,以及与空气源14流体连接的气囊充气管腔114。气囊101附接到导管13,导丝15被接收在图2A中的导尿管腔L内,以及图2B中的驱动轴20的管腔内,其中驱动轴20被接收在导尿管腔L内。气囊101包括可充气部段120,该可充气部段还包括中间部段122,其具有穿过其中的通孔A并且与药物注射管腔112流体连通。通孔A使被封装的治疗药剂能从治疗药剂储存器18推压穿过药物注射管腔112并且向外穿过通孔A,从而接触所关注区域的管道或血管壁,所述治疗药剂储存器18可以或可以不包括泵送机构,例如泵或其它压力产生装置(例如但不限于注射器)。

[0081] 为了便于将被封装的治疗药剂输送到管道或血管壁中,超声波换能器(至少一个优选为两个)附接在导管13上,并且大体上位于气囊102的可充气部段120内,而且更优选的位置是在气囊102的中间部段122内。换能器130产生的超声能量,大体上沿径向向外的方向(远离导管13的纵向轴线)输送,提供声孔效应,即提高输送到管道或血管壁的特定药剂的吸收的过程,方法是通过引起封装治疗药剂的微泡振动,其在与管道或血管壁接触时进而引起:(1)壁表面上的孔形成;(2)内吞作用;和/或(3)壁中的细胞-细胞接合处的开口。所有这些过程使得被封装药剂更容易进入壁和壁内的细胞。当封装药剂的微泡由于超声波力作用而破裂时,药剂从其释放,并且于是可以输送到壁和/或其中的细胞。如果微泡没有被壁或壁细胞吸收,并且没有破裂,则它们在不影响非目标器官的情况下通过正常生理过程而排出。

[0082] 现在转到图3A和图3B,示出了治疗注射系统50的替代实施方式250、250'。图3B不同于图3A之处在于,其上带有研磨头28的驱动轴20设置在导管13内,其中导丝15被接收在驱动轴20的管腔内。图3A包括设置且接收在导管13的管腔L内的导丝15。

[0083] 图3A和图3B的其余元件,除了超声波元件的功能和位置以外,与图2A和2B相关描述的相同,包括但是不限于沿着中间部段122的通孔A,现在将要描述一些新的和修改的元件。替代将超声波换能器放置在如图2A和图2B中所示的导管13上的可充气部段120内,图3A和图3B的实施方式提供至少一个换能器132并且优选为两个换能器132,其设置在导管13上位于气囊101的近端的位置处,即在更靠近操作手柄10的方向上。换能器132布置为使得超声能量波与气囊注射管腔114流体连通。换能器132产生的超声波被引导沿着气囊注射管腔114向远端传播,并且进入气囊101的可充气部段120中,直到到达可充气部段120的远侧端部D为止。反射器200设置在可充气部段120的远侧端部D的内表面上,作为传来的超声能量波的反射表面。如图3A和3B中箭头示出的反射波将接合并激励封装治疗药剂的微泡,从而启动如上所述的声孔效应的过程。

[0084] 图4A和图4B类似地示出了超声波强化,两图之间的仅有区别是,在图4B中存在驱动轴20及附接于其上的研磨头28,并且导丝15被接收在驱动轴20的管腔内,而不是像图4A中那样将导丝15接收在导管管腔L内。治疗储存器18与药物注射管腔112流体连通,并且空气供给源14与气囊充气管腔114流体连通,与前面的附图中相同。气囊101包括可充气部段120,中间部段122具有穿过其中的通孔A,与之前的图2A、2B、3A和3B中描述的实施方式相同。

[0085] 至少一个优选为两个的超声波换能器230设置为直接在气囊101的可充气部段120的上方和/或下方与患者的皮肤接触。在此实施方式中,超声能量波通过换能器230产生,并且沿向内辐射的方向被引导向中间部段122和与中间部段122的位置相对应的管道或血管壁治疗区域,由此从外部方向进入到管道或血管壁,并且启动如上所述的声孔效应过程,以通过使封装药剂的微泡在处于壁内和/或壁内的细胞内时破裂,来促进微封装药剂的吸收和药剂的输送。

[0086] 图5A和5B示出了与图3A和图3B的实施方式相比包括有细微变化的治疗注射系统450和450',变化在于微封装的治疗药剂最初并不在药物注射管腔内,而是覆盖到气囊101的中间部段122的外表面上。因此,不需要药物注射管腔。在此实例中,启动超声波换能器132,沿着气囊注射管腔114将超声能量波向远端引导向气囊101,并且最终被设置在气囊101的远侧端部的内表面上的反射器200反射。当气囊101抵靠管道或血管壁膨胀时,推压微封装药剂抵靠壁,反射的超声能量波激励微泡,并且启动上述声孔效应过程,从而增强微泡的吸收,并且在微泡破裂时,最终将封装的药剂输送到壁内和/或其中的细胞内。

[0087] 图6A和6B的治疗注射系统550、550'与结合图2A和2B描述的那些是相同的,不同之处在于,与图5A和5B中一样,微封装的治疗药剂被涂覆到气囊101的中间部段122的外表面上,因此不需要药物储存器18或药物注射管腔114。

[0088] 在此实例中,启动设置在气囊101的可充气部段120内的导管13上的超声波换能器130,将超声能量波向外辐射地引导向气囊101的中间部段122和覆盖在其上的微封装药剂。当气囊101抵靠管道或血管壁膨胀时,推压微封装药剂抵靠壁,反射的超声能量波激励微泡,并且启动上述声孔效应过程,从而增强微泡的吸收,并且在微泡破裂时,最终将封装的

药剂输送到壁内和/或其中的细胞内。

[0089] 图7和图8示出了治疗注射系统50的替代实施方式的略微不同的方法。如所示,气囊650包括可充气部分120和附接到导管13的闭塞部分150,其中可充气部分120和闭塞部分150是可充气的,并且各自与气囊充气管腔112和空气源14流体连通。

[0090] 如图8所示,并且如上所述,导丝15被接收在导管管腔L中。与前述实施方式一样,驱动轴20和设置在其上的研磨头28可以替代地被接收在导管管腔L,并且导丝15被驱动轴20的管腔接收。

[0091] 此外,在示出的实例中,微封装治疗药剂储存在储存器18中,并且通过可选的泵或其它流体压力产生装置(例如但不限于注射器),从其沿着远端方向上的药物注射管腔112向远端流动,并流向气囊的可充气部段120和中间部段122,在这里多个通孔A穿过气囊壁设置并且与药物注射管腔112流体连通。

[0092] 因为没有供给或不需要超声能量,所以图7和图8的实例中的替代实施方式可以包括未被封装的治疗药剂。然而,微封装仍然是优选的实施方式,作为防止患者的系统和非目标器官暴露于治疗药剂的机制。

[0093] 应当明白的是,与图6A和图6B中一样,替代的实施方式可以进一步包括覆盖在中间部段122的外部上的微封装治疗药剂。在此实例中,不需要药物输送管腔112、泵送机构、或储存器18。

[0094] 在示出的实例中,闭塞部分150设置于可充气部分120的远端,并且用于在药物注射过程中阻断血流。正如本领域的技术人员将认识到的,闭塞部分150可以完全缺失,并且落于本发明的范围内。替代地,可以存在另一个定位在可充气部分120的近端侧的闭塞部分150,使得至少一个闭塞部分150在本发明的范围内。

[0095] 如图7和图8中可见的,脉冲发生器500被提供与药物储存器18、隔膜D和操作手柄10流体连通。脉冲发生器500配置为以可选择的频率提供脉冲能量,以驱动隔膜D,从而增强微封装治疗药剂的吸收。这样,药物储存器18、药物注射管腔112中的治疗药剂(包括在气囊的可充气部段120的中间部段122中的药物注射管腔112中并且因此接近通孔A的那些药剂),将以脉冲频率向远端推送到通孔A并且穿过通孔A,直到治疗量的治疗药剂被施用到管道或血管壁。

[0096] 在某些实施方式中,心电图监测器502可以被提供与患者相接触,并且与操作手柄10和脉冲发生器500接触,以便同步患者的血液脉冲与脉冲发生器500所产生的能量脉冲。心电图监测器502是可选的,因此用虚线连接到脉冲发生器500来示出。替代地,一系列频率可以开发用于某些人群,或用于个人(例如特定患者)。这种情况下的目标是在治疗中将管道或血管壁的组织 and 其中的细胞诱导到自然节奏,其匹配患者的实际或可能的血压。这样,细胞经受管道或血管可能经受的健康、非闭塞的相同机械力和/或生物力,并且由此促进更高效的吸收。

[0097] 替代地,可能有利的是以最大心输出量或甚至更高的输出量来提高用脉冲发生器500产生的脉冲能量频率,以匹配某些人群或特定个人例如患者的脉冲能量频率。这种途径可以发挥作用以减少治疗时间,因为有更多药剂被壁和其中的细胞在更少时间中吸收。

[0098] 如本领域将会很好地理解的,一次性隔膜D以及脉冲发生器500和储存器18和药物注射管腔112中的治疗药剂将用于将能量脉冲输送到治疗药剂。

[0099] 本发明不应理解为限制于上述的具体实施例,而应理解为涵盖本发明的所有方面。在阅读本发明说明书后,对于本领域技术人员而言,本发明可能适用的多种变型、等同过程以及众多结构将是显而易见的。

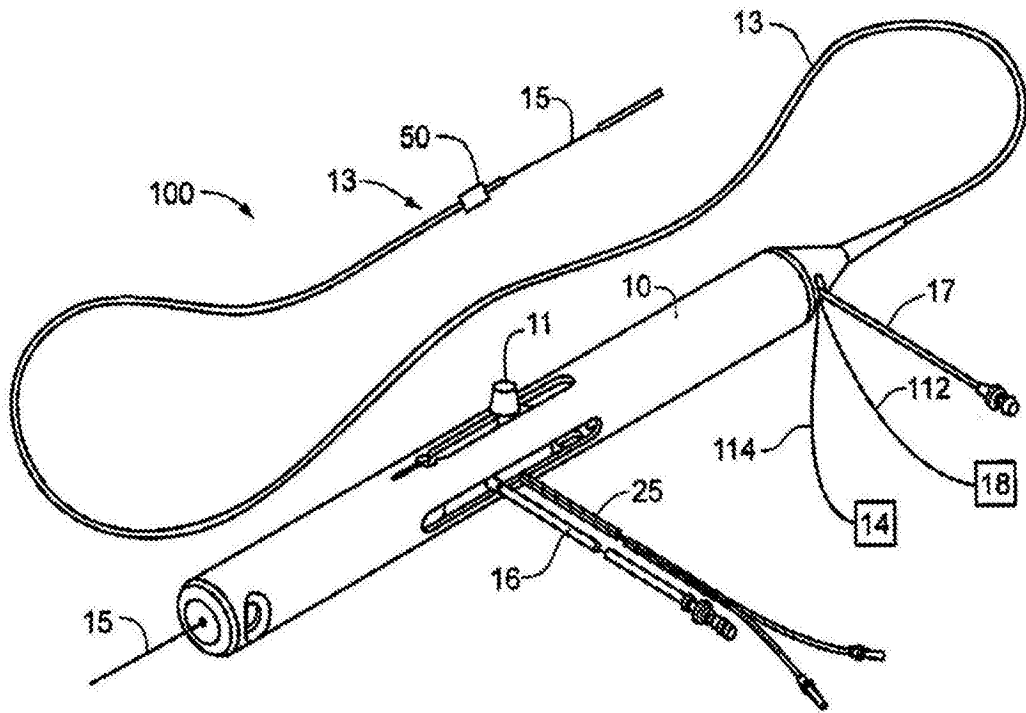


图1A

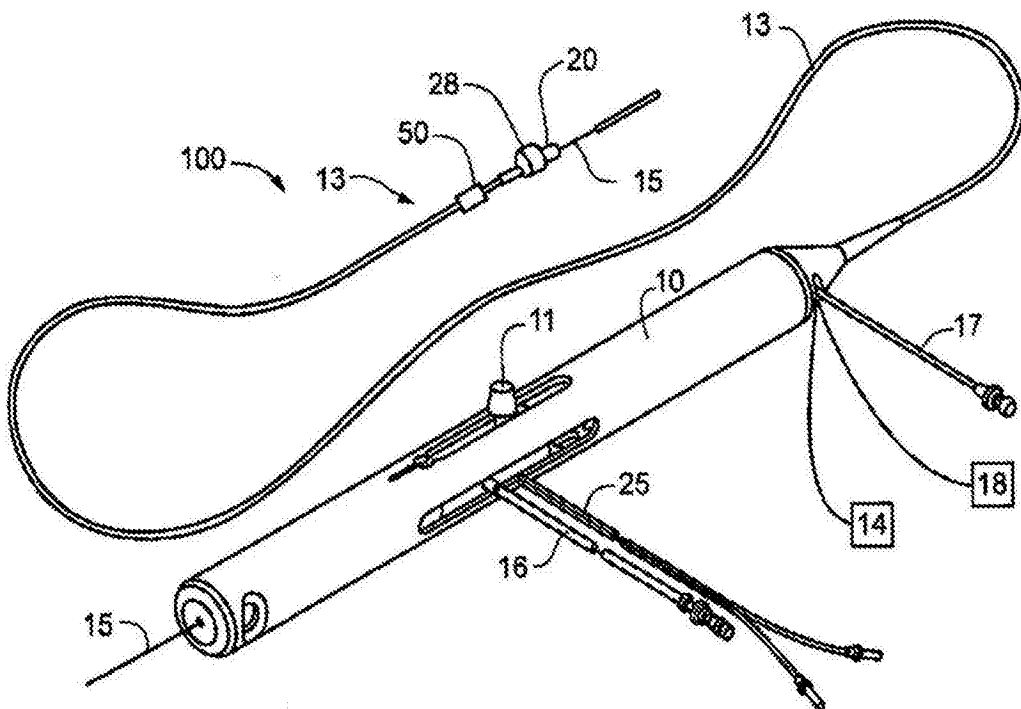


图1B

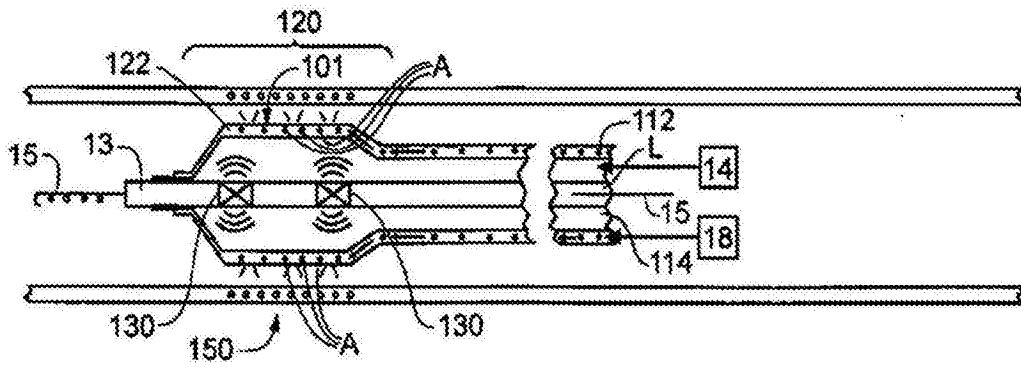


图2A

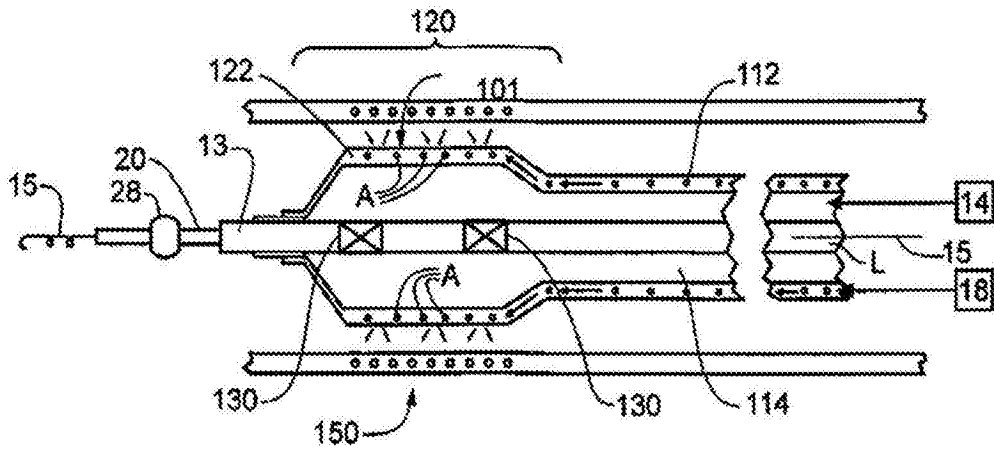


图2B

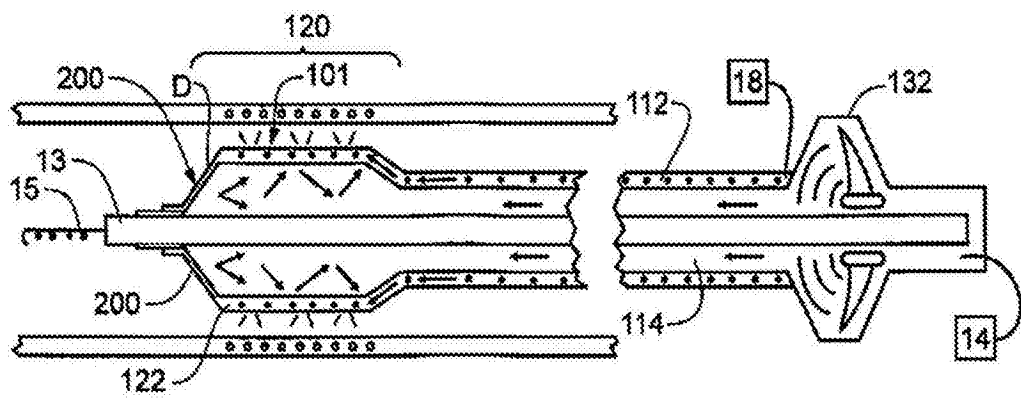


图3A

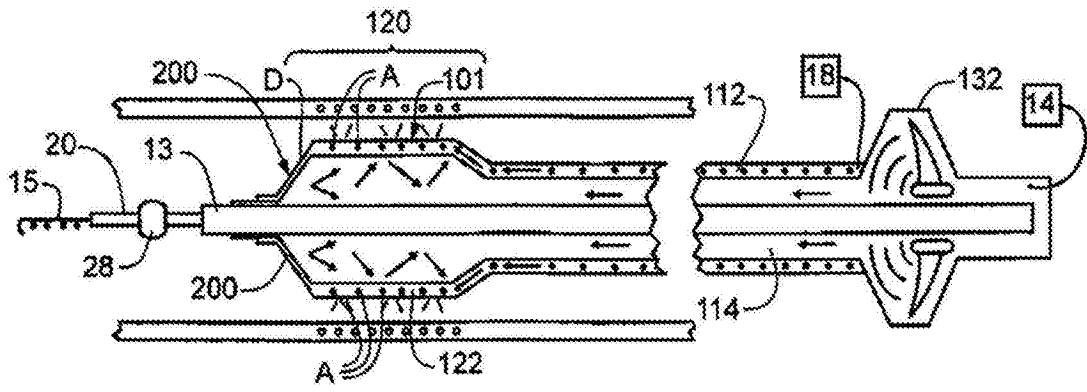


图3B

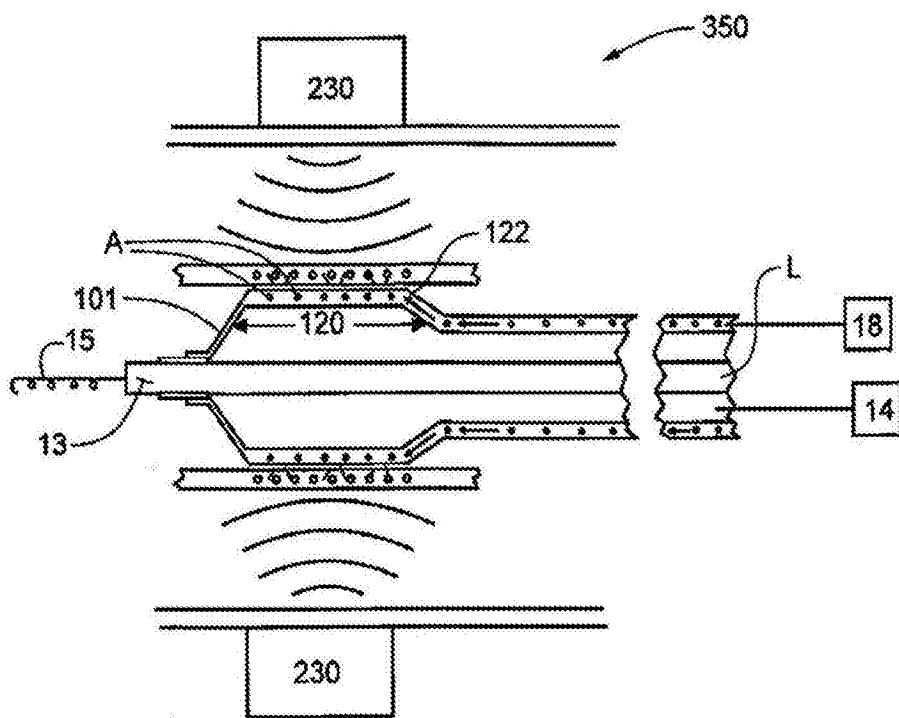


图4A

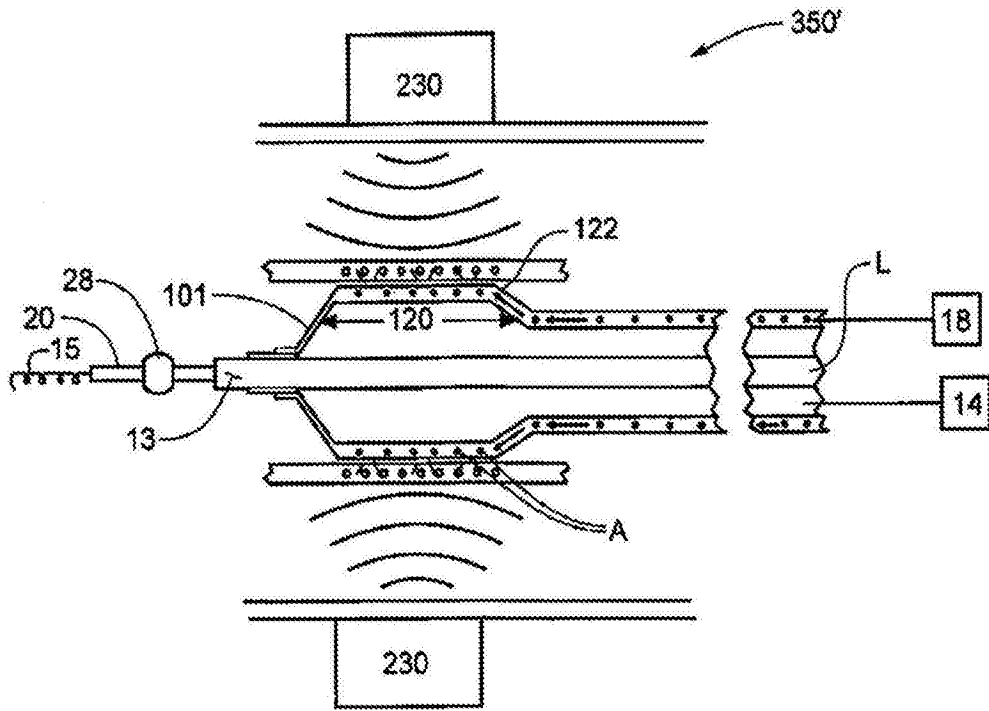


图4B

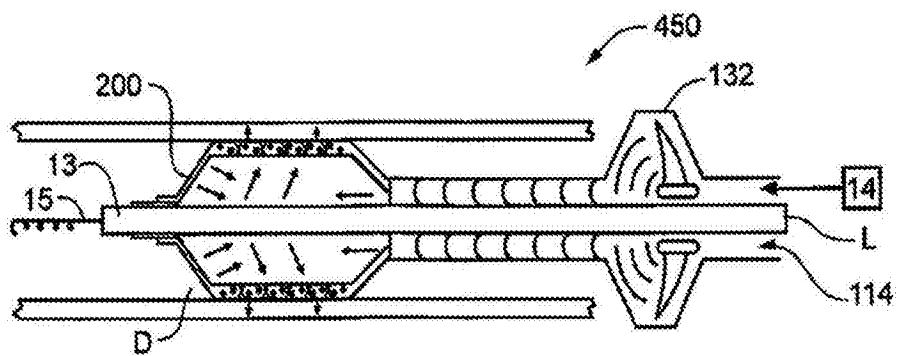


图5A

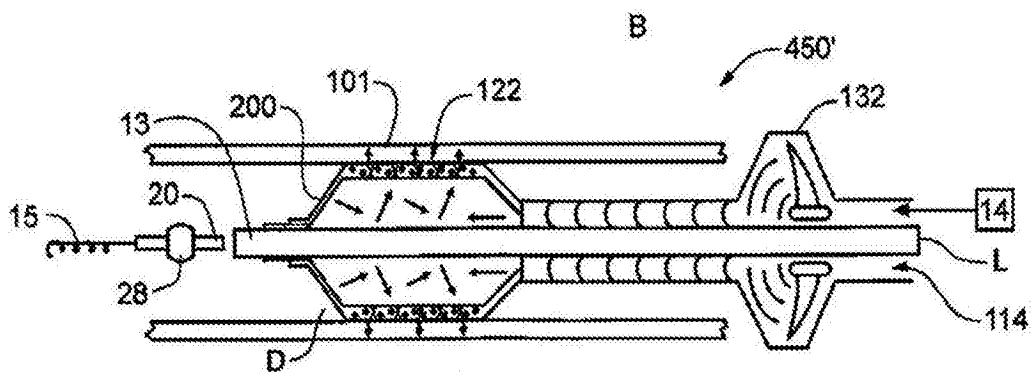


图5B

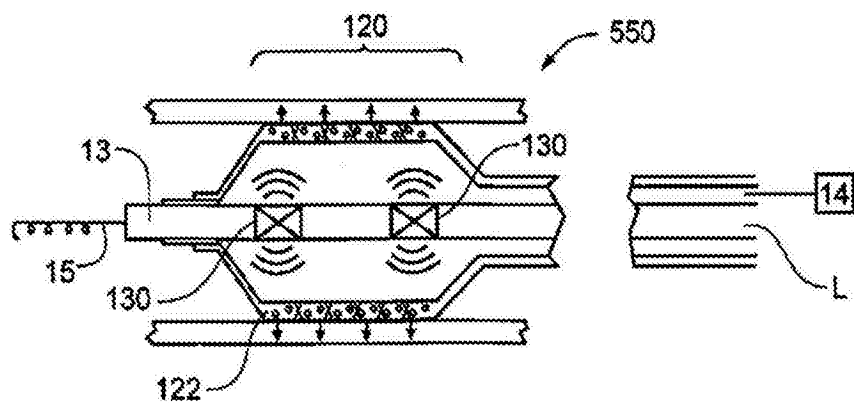


图6A

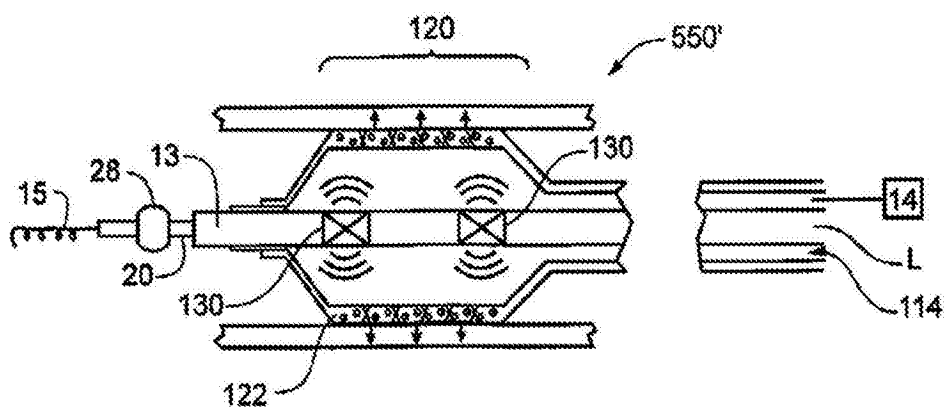


图6B

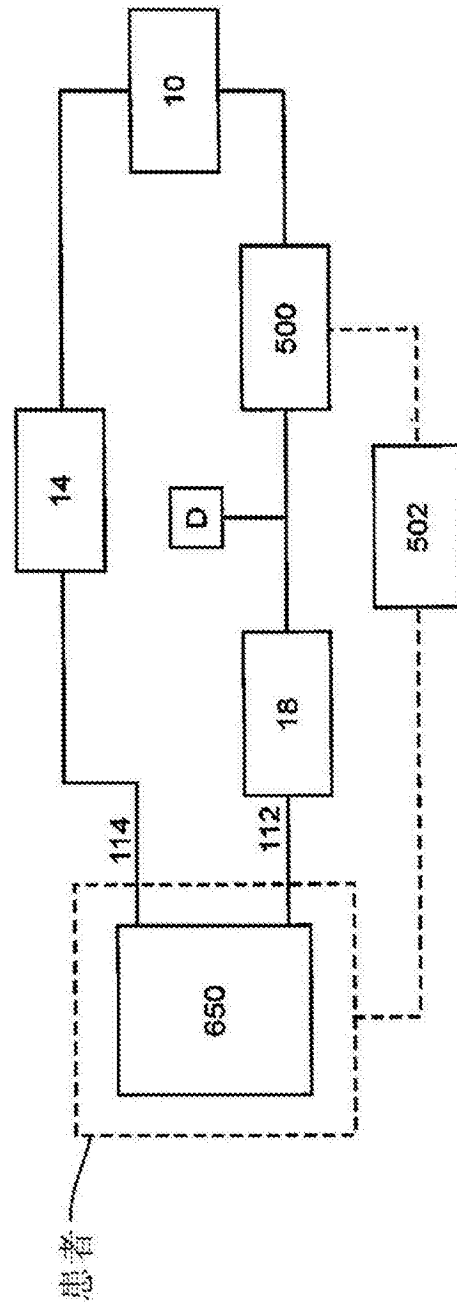


图7

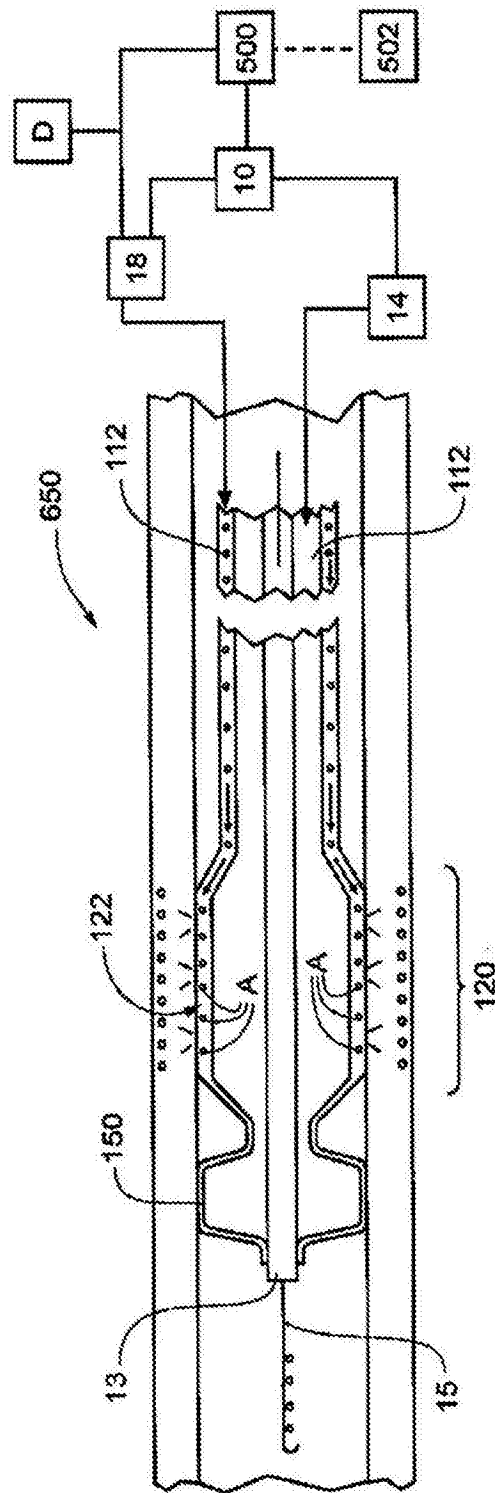


图8