

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-503340

(P2004-503340A)

(43) 公表日 平成16年2月5日(2004.2.5)

(51) Int.Cl.⁷

A61M 25/00

F I

A61M 25/00

410R

テーマコード (参考)

4C167

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 53 頁)

(21) 出願番号 特願2002-511817 (P2002-511817)
(86) (22) 出願日 平成13年7月11日 (2001.7.11)
(85) 翻訳文提出日 平成14年12月25日 (2002.12.25)
(86) 国際出願番号 PCT/US2001/021986
(87) 国際公開番号 W02002/005887
(87) 国際公開日 平成14年1月24日 (2002.1.24)
(31) 優先権主張番号 09/615,626
(32) 優先日 平成12年7月13日 (2000.7.13)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

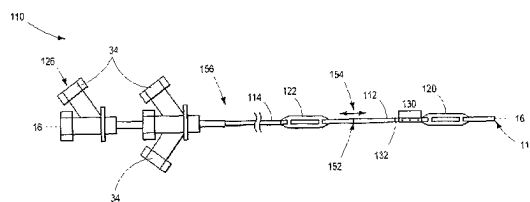
(71) 出願人 500218127
エドワーズ ライフサイエンス コー
ポレイション
Edwards Lifescience
s Corporation
アメリカ合衆国 カリフォルニア 926
14, アーバイン, ワン エドワーズ
ウェイ
One Edwards Way, Ir
vine, CALIFORNIA 92
614, U. S. A.
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74) 代理人 100062409
弁理士 安村 高明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脈管形成のための複数バルーン薬剤送達カテーテル

(57) 【要約】

生物学的腔隙への薬剤の部位特異的送達および生物学的腔隙からの薬剤の部位特異的収集をカテーテルおよびカテーテルを用いるための方法。上記カテーテルは、膨張性バルーンを含み、このバルーンが生物学的腔隙の標的セグメント中で膨張する場合に、規定された空間への薬剤の送達または規定された空間からの薬剤の収集のための閉じられた薬剤送達ポケットを作製する。本発明は、一般的に、医療用手順において生物学的腔隙に対する薬剤の部位特異的送達のためのカテーテルデバイスおよび方法に関する。さらに詳細には、本発明は、複数のバルーンを利用するカテーテルデバイスおよび心臓の処置のために薬剤を血管に部位特異的に送達する方法に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

規定された生物学的腔隙にインビボで薬剤を送達するためのカテーテルであって、以下：
近位端および遠位端を有するカテーテルシャフト；
該カテーテルシャフト遠位端に隣接する第 1 バルーン；
該第 1 バルーンに隣接する第 2 バルーン；
該第 2 バルーンに近位の配置される第 3 バルーン；
該第 1 バルーンと該第 2 バルーンとの間の該カテーテルシャフト上の第 1 薬剤送達セグメント；および
該第 2 バルーンと該第 3 バルーンとの間の該カテーテルシャフト上の第 2 薬剤送達セグメント、
を含む、カテーテル。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のカテーテルであって、前記生物学的腔隙は、側枝を有する血管であって、そして前記第 1 バルーンと前記第 2 バルーンとの間の距離は、該血管の側枝間の平均距離または典型的な距離と相関がある、カテーテル。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のカテーテルであって、前記生物学的腔隙は、側枝を有する血管であって、そして前記第 2 バルーンと前記第 3 バルーンとの間の距離は、該血管の側枝間の平均距離または典型的な距離と相関がある、カテーテル。

【請求項 4】

請求項 1 に記載のカテーテルであって、前記第 1 薬剤送達セグメントおよび前記第 2 薬剤送達セグメントは、生物学的腔隙に薬剤を送達するためにセグメント内にオリフィスを有する、カテーテル。

【請求項 5】

前記カテーテルシャフト上に標識帯をさらに含む、請求項 1 に記載のカテーテル。

【請求項 6】

請求項 1 に記載のカテーテルであって、前記カテーテルシャフトは、前記第 1 バルーンと連通した第 1 バルーン膨張管腔、前記第 2 バルーンと連通した第 2 バルーン膨張管腔、前記第 3 バルーンと連通した第 3 バルーン膨張管腔、および薬剤送達源と連通した第 4 の管腔をさらに含む、カテーテル。

【請求項 7】

前記カテーテル近位端に複数のポートをさらに含む請求項 6 に記載のカテーテルであって、該ポートは、前記 4 つの管腔の少なくとも 1 つと連通する、カテーテル。

【請求項 8】

請求項 6 に記載のカテーテルであって、前記ポートの 1 つは、前記薬剤送達源および前記薬剤を前記生物学的腔隙に送達するための前記第 4 の管腔と連通した、カテーテル。

【請求項 9】

前記生物学的腔隙は、冠状動脈である、請求項 1 に記載のカテーテル。

【請求項 10】

前記薬剤は、脈管形成剤である、請求項 9 に記載のカテーテル。

【請求項 11】

前記薬剤は、抗狭窄剤である、請求項 9 に記載のカテーテル。

【請求項 12】

規定された生物学的腔隙にインビボで薬剤を送達するためのカテーテルであって、以下：
第 1 シャフト遠位先端部および該第 1 シャフト遠位先端部に隣接する第 1 バルーンを有する第 1 カテーテルシャフト；および
該第 1 カテーテルシャフトに対して長手方向に移動可能な第 2 カテーテルシャフトであって、第 2 シャフト遠位先端部および該第 2 シャフト遠位先端部に隣接する第 2 バルーンを有する、該第 2 カテーテルシャフト、

10

20

30

40

50

を含む、カテーテル。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載のカテーテルであって、前記第 1 カテーテルシャフトは、前記第 1 バルーンに隣接する薬剤送達セグメントを含み、該薬剤送達セグメントは、該セグメント内にオリフィスを有する、カテーテル。

【請求項 1 4】

前記第 1 カテーテルシャフトは、前記薬剤送達セグメントに隣接するカフをさらに含む、請求項 1 3 に記載のカテーテル。

【請求項 1 5】

前記カフは、前記第 1 カテーテルシャフトの隆起した部分を含み、この部分が、前記第 2 カテーテルシャフトが前記オリフィス上に滑ることを防ぐ、請求項 1 4 に記載のカテーテル。 10

【請求項 1 6】

前記カフは、前記第 1 カテーテルシャフトの外辺部に配置される、請求項 1 5 に記載のカテーテル。

【請求項 1 7】

請求項 1 1 に記載のカテーテルであって、前記第 1 カテーテルシャフトは、少なくとも 2 つの管腔、前記第 1 バルーンと連通した第 1 膨張管腔、および薬剤送達源と連通した薬剤送達管腔を含み、そして前記カテーテル第 2 シャフトは、第 2 膨張バルーンと連通した第 2 膨張管腔を少なくとも含む、カテーテル。 20

【請求項 1 8】

前記第 2 カテーテルシャフトは、前記第 1 カテーテルシャフトに沿って長手方向に移動可能である、請求項 1 1 に記載のカテーテル。

【請求項 1 9】

側枝を有する規定された生物学的腔隙に薬剤を送達するための方法であって、以下の工程：

(a) 以下：

近位端および遠位端を有するカテーテルシャフト；

該カテーテルシャフト遠位端に隣接する第 1 バルーン；

該第 1 バルーンに隣接する第 2 バルーンであって、該第 2 バルーンが、該側枝間の平均距離または典型的な距離と相関があるように該第 1 バルーンに対する距離に配置される、第 2 バルーン；および 30

該第 1 バルーンと該第 2 バルーンとの間の該カテーテルシャフト上の第 1 薬剤送達セグメント；を含む、カテーテルを提供する工程、

(b) 該カテーテルシャフト遠位端を、標的セグメントの近位端へとインビボで誘導する工程、

(c) 側枝に対して、該第 1 バルーンおよび該第 2 バルーンを整列して、該標的セグメント内に規定された空間を作製する工程；

(d) 該第 1 バルーンおよび該第 2 バルーンを膨張させる工程；

(e) 該第 1 バルーンと該第 2 バルーンとの間の該規定された空間に薬剤送達ポケットを形成する工程； 40

(f) 該薬剤送達セグメント中のオリフィスを介して薬剤送達ポケットに薬剤を注入する工程；

(g) 該第 1 バルーンおよび該第 2 バルーンを収縮させる工程；および

(h) 該生物学的腔隙から該カテーテルを引き出す工程、
を包含する、方法。

【請求項 2 0】

前記第 1 バルーンおよび前記第 2 バルーンは、前記側枝に合うように整列されて、前記規定された空間を作製する、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

請求項 19 に記載の方法であって、前記第 1 バルーンおよび前記第 2 バルーンは、前記側枝と前記標的セグメントとの間に整列されて、その結果、前記側枝は、各々の該バルーンの端を越える、方法。

【請求項 22】

側枝を有する規定された生物学的腔隙に薬剤を送達するための方法であって、以下の工程：

(a) 以下：

近位端および遠位端を有するカテーテルシャフト；

該カテーテルシャフト遠位端に隣接する第 1 バルーン；

該第 1 バルーンに隣接する第 2 バルーン；

該第 2 バルーンに近位に配置される第 3 バルーン；

該第 1 バルーンと該第 2 バルーンとの間の該カテーテルシャフト上の第 1 薬剤送達セグメント；および

該第 2 バルーンと該第 3 バルーンとの間の該カテーテルシャフト上の第 2 薬剤送達セグメント、

を含むカテーテルを提供する工程；

(b) 該カテーテルシャフト遠位端を標的セグメントの近位端にインビボで誘導する工程、

(c) 側枝に対して、該第 1 バルーン、該第 2 バルーンおよび該第 3 バルーンの 2 つ以上を整列して、標的セグメント内に規定された空間を作製する工程；

(d) 該第 1 バルーン、該第 2 バルーンおよび該第 3 バルーンの少なくとも 2 つを膨張させる工程；

(e) 該第 1 バルーン、該第 2 バルーンおよび該第 3 バルーンの少なくとも 2 つの間の該規定された空間中に少なくとも 1 つの薬剤送達ポケットを形成する工程；

(f) 少なくとも該第 1 薬剤送達セグメントまたは該第 2 薬剤送達セグメント中のオリフィスを介して少なくとも 1 つの該薬剤送達ポケットに薬剤を注入する工程；

(g) 該第 1 バルーン、該第 2 バルーンおよび該第 3 バルーンの少なくとも 2 つを収縮させる工程；および

(h) 該生物学的腔隙から該カテーテルを引き出す工程、
を包含する、方法。

【請求項 23】

前記第 1 バルーン、前記第 2 バルーン、および前記第 3 バルーンは、側枝に合うように整列されて、前記規定された空間を作製する、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

請求項 22 に記載の方法であって、前記第 1 バルーン、前記第 2 バルーンおよび前記第 3 バルーンは、前記側枝と前記標的セグメントとの間に整列され、その結果、前記側枝は、該バルーン各々の端を越える、方法。

【請求項 25】

請求項 22 に記載の方法であって、前記第 1 バルーン、前記第 2 バルーンおよび前記第 3 バルーンは、前記側枝間の平均距離または典型的な距離に相関する互いに関連した距離に配置される、方法。

【請求項 26】

前記引き出す工程 (h) の前に、別の標的セグメントが選択され、そして工程 (b) ～ (g) が繰り返される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 27】

前記引き出す工程 (h) の前に、他の標的セグメントが選択され、そして工程 (b) ～ (g) が必要な回数だけ繰り返される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 28】

規定された生物学的腔隙に薬剤を送達するための方法であって、以下の工程：

(a) 以下：

第1シャフト遠位先端部を有する第1カテーテルシャフト、該第1シャフト遠位先端部に隣接する第1バルーン、およびオリフィスを有して該第1バルーンに隣接する薬剤送達セグメント；および

該第1カテーテルシャフトに対して長手方向に移動可能な第2カテーテルシャフトであって、該第2カテーテルシャフトは、第2シャフト遠位先端部および該第2シャフト遠位先端部に隣接する第2バルーンを有する、第2カテーテルシャフト、
を含む、カテーテルを提供する工程；

(b) 該第1シャフト遠位先端部を第1標的セグメントの近位端にインビボで誘導する工程、

(c) 該第1シャフトの近位端上で該第1バルーンを膨張させる工程；

10

(d) 該第2シャフトを該第1シャフトに対して長手方向に調整して、該第2バルーンを該第1標的セグメントの遠位端に位置決めする工程；

(e) 該第2バルーンを膨張させて該第1バルーンと該第2バルーンとの間に閉じられた薬剤送達ポケットを形成する工程；

(f) 該第1シャフトの該薬剤送達セグメント中の該オリフィスを介して該薬剤送達ポケットに薬剤を注入する工程、

(g) 該第1バルーンおよび該第2バルーンを収縮させる工程；および

(h) 該生物学的腔隙から該カテーテルを引き出す工程、
を包含する、方法。

【請求項29】

20

請求項28に記載の方法であって、前記第1バルーンを膨張させる前に、前記第1標的セグメント内の側枝に合わせて前記第1バルーンを整列する工程、および前記第2バルーンを膨張させる前に、前記第1標的セグメント内の側枝に合わせて前記第2バルーンを整列する工程、

をさらに包含する、方法。

【請求項30】

請求項28に記載の方法であって、前記引き出す工程(h)の前に、別の標的セグメントが選択され、そして工程(b)～(g)が繰り返される、方法。

【請求項31】

請求項30に記載の方法であって、前記第1バルーンを膨張させる前に、前記第2標的セグメント内の側枝に合わせて前記第1バルーンを整列する工程、および前記第2バルーンを膨張させる前に、前記第2標的セグメント内の側枝に合わせて前記第2バルーンを整列する工程、

30

をさらに包含する、方法。

【請求項32】

請求項28に記載の方法であって、前記引き出す工程(h)の前に、他の標的セグメントが選択され、そして工程(b)～(g)が必要な回数だけ繰り返される、方法。

【請求項33】

請求項32に記載の方法であって、前記第1バルーンを膨張させる前に、前記第2標的セグメント内の側枝に合わせて前記第1バルーンを整列する工程、および前記第2バルーンを膨張させる前に、前記第2標的セグメント内の側枝に合わせて前記第2バルーンを整列する工程、

40

をさらに包含する、方法。

【請求項34】

前記生物学的腔隙は、冠状動脈である、請求項28に記載の方法。

【請求項35】

前記薬剤は、脈管形成剤である、請求項28に記載の方法。

【請求項36】

生物学的血管内の標的セグメントに薬剤を送達するための方法であって、以下の工程：

(a) 該血管の標的セグメントに対する側枝の位置を決定するために該血管内に造影色素

50

を注入する工程；

(b) 側枝の流出の画像を得るために該造影色素を使用する工程；

(c) 2つ以上のバルーンを有するバルーンカテーテルを該血管に挿入する工程；

(d) 該バルーンを収縮したままに保ち、そして該血管標的セグメントの近位に該バルーンカテーテルを前進させる工程；

(e) 該バルーンが膨張する場合に側枝が遮断されるように該バルーンカテーテルを調整する、工程；

(f) 該バルーンの2つ以上を膨張させて該標的セグメントを作製する工程；および

(h) 該標的セグメント内に治療用薬剤を注入する工程、
を包含する、方法。

10

【請求項37】

請求項36に記載の方法であって、前記側枝に対する前記バルーンの場所を決定するために、前記バルーンカテーテルを調整する前に前記血管内に追加の造影色素を注入する工程をさらに包含する、方法。

【請求項38】

請求項36に記載の方法であって、前記バルーンを膨張させた後に、追加の造影色素を血管に注入して、前記治療用薬剤を注入する前に造影剤の流出についての試験をする工程をさらに包含する、方法。

【請求項39】

請求項36に記載の方法であって、造影剤およびバルーンカテーテルを前記血管内に導入することが可能なガイドカテーテルを提供する工程、ならびにその後に該ガイドカテーテルを介して前記造影色素を注入する工程、および前記ガイドカテーテルを通して前記バルーンカテーテルを導入する工程、
をさらに包含する、方法。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の背景)

本発明は、一般的に、医療用手順において生物学的腔隙に対する薬剤の部位特異的送達のためのカテーテルデバイスおよび方法に関する。さらに詳細には、本発明は、複数のバルーンを利用するカテーテルデバイスおよび心臓の処置のために薬剤を血管に部位特異的に送達する方法に関する。

30

【0002】

心臓病（アテローム性動脈硬化症）は、アメリカ合衆国において主要な死因である。心臓病の1つの形態は、血管内の硬化性プラークの形成によって生じる。これらのプラークは、血管が供給する組織に対して血管を通して自由に血液が流れることを妨げる。最も危険なプラークは、冠状動脈中に形成するプラークであり、これは冠状動脈を通して心臓に流れる酸素を豊富に含んだ血液の流れを妨げる。

【0003】

一般的に、心臓病を処置するために2つの外科的手順がある。1つ目の手順は、既存の血管から硬化性プラークを取り除くことによって、心臓の影響を受ける領域に対して血液の供給を増加させる方法を含む。例えば、血管形成において、小さな拡張するバルーンは、血管内に挿入され血流を増加させるために血管を開く。2つ目の手順は、血流のための新しい経路を提供することを含む。新しい経路は、血管中に移植することによって（冠状動脈バイパス手術）、または新しい側副血管の増殖および発生を誘導することによって（治療用脈管形成（therapeutic angiogenesis））作製され得る。

40

【0004】

新しい側副血管の誘導は、心臓組織、血管（冠状動脈）、または心臓を取り巻く空間（心膜）に直接的に脈管形成剤を注入することによって達成され得る。心臓の筋肉または血管への薬剤の直接注入は、組織の損傷、瘢痕および標的部位からの薬剤の迅速な流失を引き起こし得る。さらに、これらの直接注入は、より高価な外科的手順を必要とし、カテーテ

50

ルに基づく手順よりも回復により長い時間を必要とする。

【0005】

閉塞バルーンを用いて血管内に薬物送達のためのポケットを作製するカテーテルが設計された。例えば、W o l i n s k y に対する米国特許第 4, 8 2 4, 4 3 6 号（本明細書中で記載するように参考として援用される）を参照のこと。W o l i n k s y カテーテルのバルーンは、血管の標的領域から遠位または近位に薬剤が逃げることを防ぐ。しかし、この設計が対処していない 1 つの問題は、標的血管セグメント内にあり得る側枝血管を通じて送達された治療用薬剤が流出することである。

【0006】

冠状動脈への注入に関しては特に、冠状動脈の側枝の端は、薬剤を非常に迅速に吸い上げ得、従って薬剤の濃度および薬剤が標的組織と接触する時間を減少させる。減少した濃度および減少した暴露時間は、薬剤が標的組織で所望の効果を有する可能性を低くする。側枝を通じる流失に対処する 1 つの方法は、側枝を閉塞するカテーテルを使用することである。 10

【0007】

側枝が閉塞されている間に標的血管に対して薬剤を導入することは、薬剤が標的血管の適切なセグメント中に含まれることを可能にする。これは、以下の点で利益を受ける：1）薬物のより低い用量は、閉塞された血管セグメントの低い血液量に起因して使用され得、2）側枝を介して逃げる比率が低いことは、より高い薬剤濃度が長時間にわたって標的部位で維持されることを可能にし、そして3）薬剤が、有害な副作用を生じ得る体循環に関 20

【0008】

しかし、側枝血管は、小さく、従ってアクセスが困難である。さらなる関心は、側枝に直接閉塞バルーンを配置すると、血管に穴があき得（そして損傷し得る）リスクを生じ、これは出血を導くことである。従って、これらのリスクを最小化する標的血管に対して部位特異的に薬剤を送達するカテーテルデバイスおよび方法が必要とされている。

【0009】

（発明の簡単な要旨）

本発明は、実的な目的のために上述の制限を排除する改良された薬剤送達カテーテルを提供する。 30

【0010】

本発明の 1 つの特徴は、標的血管の正確なセグメントに薬剤を送達し、一方で規定された標的血管のカテーテル処置の間、側枝血管への薬剤の拡散を最小にするためのデバイスである。

【0011】

本発明の別の別の特徴は、規定された標的血管（例えば、冠状動脈）での薬物送達ポケットを正確に制御し得るカテーテルデバイスである。

【0012】

本発明の 1 つの局面によれば、カテーテルは、シャフトに沿って固定された位置に配置される少なくとも 3 つの膨張式バルーンを含み、ここで、各バルーンは、独立した膨張制御 40

【0013】

本発明の別の局面によれば、カテーテルは、少なくとも 2 つの膨張式バルーンを含み、ここで、各バルーンは、独立した膨張制御を有する。さらに、カテーテルは、固定された遠位バルーンおよび滑る近位バルーンを含み得る。

【0014】

カテーテルは、標的血管セグメントへの薬剤の部位特異的導入あるいはセグメントからの薬剤の収集のための薬剤送達ポケットと連通した少なくとも 1 つの管腔を含み得る。

【0015】

カテーテルは、少なくとも 1 つの管腔を含み得、ここで、この管腔は、ガイドワイヤーを 50

含む。

【0016】

カテーテルは、シャフト上に標識帯を含み得、その結果、この標識帯が、バルーン同士の相対的な位置および／または枝管に対する相対的な位置を検出するために使用され得る。

【0017】

本発明の上述の特徴ならびに多くの他の特徴および付随する利点は、添付の図面と組み合わせて考えられる場合、以下の詳細な説明を考慮することから明らかになる。

【0018】

(発明の詳細な説明)

本記載は、限定する意味でとられるべきではなく、単に本発明の一般的な原理を示すために行われる。本詳細な説明の節の名称および全体的な構成は、単に簡便にする目的のためであり、そして本発明を限定することは意図されない。

【0019】

図1に記載されるように、カテーテル10の1つの実施形態は、一般的にシャフト12を含み、このシャフト12は、カテーテルの長手方向の軸16に沿って血管2内を長手方向に移動可能である。このカテーテル10は、カテーテル遠位端14にシャフト遠位先端部18を有する。第1バルーン20は、カテーテルの長手方向の軸16に沿ってシャフト遠位先端部18に対して近位に配置され、第2バルーン22は、第1バルーン20に対して近位に配置され、そして第3バルーン24は、第2バルーン22に対して近位に配置される。第1バルーン20と第2バルーン22との間には、第1薬剤送達セグメント30があり、そして、第2バルーン22と第3バルーン24との間には、第2薬剤送達セグメント32がある。第1薬剤送達セグメント30および第2薬剤送達セグメント32の両方は、各セグメントの中に形成されたオリフィス28を有する。

【0020】

カテーテル近位端26には、ポート34がある。このポート34は、シャフト12の管腔に通じており、ガイドワイヤー58、バルーン膨張源64、および／または薬剤送達源62が挙げられるが、これに限定されない要素によって、カテーテル10にアクセスすることが可能である。

【0021】

図2Aに示されるように、シャフト12は、シャフト内壁36およびシャフト外壁38を有する。このシャフト内壁36は、シャフトの中心管腔40を規定する。シャフトの周縁管腔42は、シャフト12内に形成され、そしてシャフト内壁36とシャフト外壁38との間に配置される。管腔は、シャフト12を通して、開放近位端26と閉近位端14とを連結して長手方向に延びる。第1薬剤送達セグメント30および第2薬剤送達セグメント32で、オリフィス28は、シャフト壁の厚さを貫いて延び、その結果、シャフト12の管腔42の少なくとも1つは、シャフト外壁38と通じ、薬剤が送達または収集されることを可能にする。あるいは、管腔42は、管腔がカテーテルの長手方向の軸16の周りに直線的にかまたは軸方向に整列されるように、シャフト12内に形成され得る(図2B)。

【0022】

第1バルーン20および第2バルーン22の膨張は、図2Cに示されるような、血管2と薬剤送達セグメント30との間の環状送達ポケット8を作製する。薬剤は、シャフト12の管腔と連通したポート34を介してシャフトの管腔へと薬剤を導入することによって、オリフィス28を通して、薬剤送達ポケット8へと注入され得る。1つの実施形態において、薬剤は、シャフト12の近位端26によって規定される開口部に直接導入され得る。

【0023】

1つの実施形態において、シャフトの中心管腔40は、ガイドワイヤー58へのアクセスを提供し、一方3つの周縁管腔42は、3つの各バルーン20／22／24の1つのためのバルーン膨張源64へのアクセスを提供し、そして1つの周縁管腔42は、薬剤送達源62のためのアクセスを提供し、そしてこの周縁管腔42は、薬剤送達ポケット8への薬

剤の送達のためのシャフト外壁 38 に対して管腔から延びるオリフィス 28 を有する (図 2C)。

【0024】

代替の実施形態において、シャフトの中心管腔 40 は、ガイドワイヤー 58 へのアクセスを提供し、一方、3つの周縁管腔 38 は、3つの各バルーン 20 / 22 / 24 のためのバルーン膨張源へのアクセスを提供する。一旦カテーテル 10 が適所にくると、ガイドワイヤー 58 は、シャフトの中心管腔 40 から取り外され得、薬剤送達源 62 のためのアクセスが可能になる。シャフト中心の管腔 40 は、薬剤送達ポケット 8 への薬剤の送達のために管腔 40 からシャフト外壁 38 に延びるオリフィス 28 を有し得る。

【0025】

図 3 に示されるように、カテーテル 110 の代替の実施形態は、一般的に、第 1 シャフト 112 および第 2 シャフト 114 を含み、この第 2 シャフト 114 は、第 1 シャフト 112 に対して長手方向に移動可能である。

【0026】

第 1 シャフト 112 は、シャフト遠位端に第 1 シャフト遠位先端部 118 を有し、そして、第 1 バルーン 120 は、カテーテル長手方向の軸 16 に沿って第 1 シャフト遠位先端部 118 に対して近位に配置される。第 1 バルーン 120 の近位には、第 1 シャフト 112 の薬剤送達セグメント 130 があり、この薬剤送達セグメント 130 は、セグメント内に形成されたオリフィス 28 を有する。

【0027】

第 1 シャフト 112 の薬剤送達セグメント 130 の近位には、カフ 132 があり、このカフは、第 1 シャフト 112 の隆起した部分であり、第 2 シャフト 114 が第 1 シャフト 112 中のオリフィス 28 の上を滑るのを防止する。カフ 132 は、第 1 シャフト外壁 138 の外側に配置され得る。第 2 シャフト 114 は、その最遠位端 154 に第 2 シャフト遠位先端部 152 を有する。

【0028】

カテーテルの近位端 126 に、ポート 34 がある。このポート 34 は、第 1 シャフト 112 または第 2 シャフト 114 の管腔に通じており、ガイドワイヤー 58、バルーン膨張源 64、および／または薬剤送達源 62 が挙げられるが、これに限定されない要素によって、カテーテル 10 にアクセスすることが可能である。

【0029】

図 4A に示されるように、第 1 シャフト 112 は、第 1 シャフト内壁 136 および第 1 シャフト外壁 138 を有する。第 1 シャフト内壁 136 は、第 1 シャフトの中心管腔 140 を規定する。第 1 シャフトの周縁管腔 142 は、第 1 シャフト 112 内に形成され、そして第 1 シャフト内壁 136 と第 1 シャフト外壁 138 との間に配置される。第 1 シャフト 112 の薬剤送達セグメント 130、オリフィス 28 は、この中に形成される。オリフィス 28 は、シャフト壁の厚さを貫いて延び、その結果、第 1 シャフト 112 の少なくとも 1 つの管腔は、第 1 シャフト外壁 138 と通じ、薬剤が薬剤送達ポケット 8 に送達されることを可能にする。第 2 シャフト 114 は、第 2 シャフト内壁 144 および第 2 シャフト外壁 146 を有する。第 2 シャフト内壁は、第 2 シャフトの中心管腔 148 を規定する。第 2 シャフト周縁管腔 150 は、第 2 シャフト 114 内に形成され、そして第 2 シャフト内壁 144 と第 2 シャフト外壁 146 との間に配置される。

【0030】

図 4 に示される実施形態において、第 2 シャフト 114 は、第 1 シャフト 112 に沿って長手方向に移動可能であり得る。第 2 シャフトの中心管腔 148 は、第 1 シャフト 112 へのアクセスを提供し得る。第 2 シャフト 114 の少なくとも 1 つの管腔は、第 2 バルーン 122 に関してバルーン膨張源のためのアクセスを提供し得る。第 1 シャフト 112 の少なくとも 1 つの管腔は、第 1 バルーン 120 に関してバルーン膨張デバイスのためのアクセスを提供し得る。少なくとも 1 つの管腔は、薬剤送達源 62 のためのアクセスを提供し得、そして少なくとも 1 つの管腔は、ガイドワイヤー 58 へのアクセスを提供し得る。

10

20

30

40

50

【0031】

あるいは、一旦カテーテル10が適所にくると、ガイドワイヤー58は、第1シャフトの中心管腔140から取り外され、薬剤送達源62のためのアクセスを可能にし得る。

【0032】

本発明はまた、カテーテル10またはカテーテル110のようなバルーン閉塞カテーテル (balloon occlusion catheter) を用いた、インビボでの血管標的セグメント6への薬剤の送達またはセグメントからの収集のための方法を意図する。血管標的セグメント6をカテーテル処置するために用いられる場合、バルーン20/22/24またはバルーン120/122は、血管2の近位から遠位への長さに沿って配置される側枝4の場所に基づく血管2のセグメントを密封するように作用し、その結果、薬剤は、標的部位から離れて流れない。さらに、バルーン間の空間は、薬剤送達ポケット8の容積を決定する。

10

【0033】

図5A～5Dは、図1に示されるような3つの固定された閉塞バルーンを有するカテーテル10の、本発明の例示的な方法を実施するための使用を示す。当業者は、2つ以上の固定された閉塞バルーンを有するカテーテルを用いて本発明の教示から逸脱することなく、本発明を実施し得ることを理解する。示される方法において、ガイドカテーテル56は、血管2内の標的セグメント6に導入され得る。使用者は、側枝の流出の像を得ることによって標的セグメント6に対する側枝4の場所を決定するために、ガイドカテーテル56を介して造影色素 (contrast dye) を血管に注入し得る。カテーテル10がガイドカテーテル56内に挿入される場合、第1、第2、第3バルーン20/22/24は収縮している。次いで、カテーテル遠位端14は、長手方向の軸16に沿ってカテーテル10に圧力を働かせることによって、ガイドカテーテル56に挿入されるかまたは導入され得る (太い矢印; 図5B)。カテーテル10が血管標的セグメントの近位に進められる場合、使用者は、側枝4に対するバルーンの位置を決定するために、ガイドカテーテル56を介して血管に追加の造影色素を注入し得る (細い矢印; 図5C)。次いでカテーテル10は、血管2内で長手方向に調整され得、その結果、バルーンが膨張される場合、側枝4は遮断される。次いで、バルーン20/22/24は、ポート34およびシャフト12の管腔と連通したバルーン膨張源によってそれぞれ膨張され得る (図5D)。バルーンが膨張された後に、造影剤は再び薬剤送達管腔を通して注入され得、治療用薬剤を注入する前に造影剤の流出に関する試験を行う。

20

30

【0034】

図6A～6Dに示される代替の実施形態において、バルーンは側枝を覆う必要はない。一般的に、カテーテルは、図5A～5Dに示される実施形態と同様に使用される。しかし、この実施形態において、図6Dに示されるように、中間にあるバルーン22は、中間にある側枝106を覆ってもよいが、最も遠位にあるバルーン20は、最も遠位にある側枝104のすぐ上流で膨張され得、そして最も近位のバルーン24は、最も近位の側枝108のすぐ下流で膨張し得、送達ポケットをその間に形成する。バルーンが、側枝を通る流出を効果的に妨げる限りは、バルーンの配置は、この形態において変動し得、そして依然として本発明を実施するために使用され得る。

40

【0035】

各バルーン20/22/24は、独立した膨張制御を有するので、所望の薬剤送達ポケット8の長さおよび容積に依存して、バルーンの任意の1つまたは任意の組み合わせが膨張され得る。例えば、バルーン20と24との間の領域に側枝がない場合には、バルーン20および24は、膨張され得、そしてバルーン22は、収縮したままであり得る。同様に、バルーン20および22が膨張し、一方24が収縮したままであり得、またはバルーン22および24が膨張し、一方20が収縮したままであり得る。次いで、薬剤は、第1および/または第2の薬剤送達セグメント30/32中のオリフィス28を通じて薬剤送達ポケット8に注入または収集されうる。カテーテル10は、薬剤が所望の効果を有するために十分な期間、バルーンが膨張した状態で適所に残され得る。

50

【0036】

当業者によって理解されるように、本発明の一般的な原理は、2つの固定された閉塞バルーンを有するカテーテルを用いて実施され得る。この場合において、カテーテルは、血管全体を連続的に移動され得、そしてその手順は、側枝間の特定の標的領域中で繰り返され得る。他の実施形態において、カテーテルは、4つ以上の閉塞バルーンを用いて提供され、そして臨床医は、側枝を介する洗い流しを防いでいる間に、治療用薬剤の最大の隔離および注入を提供するバルーンの組み合わせのいずれかを選択的に膨張することによって本発明を実施し得る。

【0037】

さらに別の実施形態において、カテーテル上のバルーンの配置は、側枝間の平均的な距離または典型的な距離と相関するように設計される。これは、各バルーンが側枝を塞ぐように機能することを保証するために役立つ。処置されるべき種々の血管の解剖学について公知であることに鑑みて、治療用薬剤の注入を最大化するために固定された閉塞バルーンをカテーテルに沿って戦略的に配置することが可能である。

【0038】

別の例示的な実施形態は、図7A～7Eに示され、ここで、送達ポケット8の長さは、他のバルーンに対して長手方向に1つのバルーンを動かすことによって制御が可能である。ガイドカテーテル56は、標的血管2内の、血管の標的セグメント6に導入され得る。使用者は、側枝のランオフの像を得ることによって標的セグメント6に対する側枝4の場所を決定するために、ガイドカテーテル56を介して造影色素を血管内に注入し得る（図7A）。カテーテル110がガイドカテーテル56に挿入される場合、第1および／第2のバルーン120／122は収縮している（図7B）。カテーテル110が標的セグメント6に隣接するように進められる場合、使用者は、側枝4に対してバルーン120／122の場所を決定するために、ガイドカテーテル56を介して血管2に追加の造影色素を注入し得る（細い矢印；図7C）。第1シャフト112の第1バルーン120は、標的セグメント6を遠位に通るように進められる。第1バルーン120は、次いで、ポート34および第1シャフト112の管腔と連通したバルーン膨張源によって膨張され得る（図7D）。第2シャフト114は、次いで、第1シャフト112に沿って長手方向に移動され得（図3；二重の矢尻を持つ矢印）、その結果、第2バルーン122は、標識セグメント6の近位端に配置される（図7E）。カフ132は、第2バルーン122が第1シャフト112の薬剤送達セグメント130中のオリフィス28の上を滑りかつ覆うことを防ぐ。第2バルーン122は、次いで、ポート30および第2シャフト114と連通したバルーン膨張源によって膨張され得る（図7E）。第1の方法のように、造影剤は、治療用薬剤を注入する前に造影剤の流出を試験するためにバルーンが膨張された後に、薬剤送達管腔を通じて注入され得る。

【0039】

第1および第2のバルーン120／122の相対位置は、例えば、第2シャフト114の近位端上のホメオスタシスバルブを用いることによって、固定され得る。薬剤は、次いで、薬剤送達セグメント130中のオリフィス28を介して薬剤送達ポケット8へ注入または収集され得る。カテーテル110は、薬剤が所望の効果を有するために十分な期間、バルーン120／122が膨張した状態で適所に残され得る。

【0040】

さらに別の代替の実施形態において、図8A～8Eに示されるように、バルーンは、側枝を覆う必要はない。この場合において、遠位のバルーン120は、最も遠位の側枝204のすぐ上流で膨張され得、そして近位のバルーン122は、最も近位の側枝206のすぐ下流で膨張され得、これらの間に送達ポケット8を形成する。再び、バルーンが、側枝を通る流出を効果的に妨げる限りは、バルーンの配置は、この形態において変動し得、そして依然として本発明を実施するために使用され得る。本発明は、上記の好ましい実施形態に関して記載されているけれども、上述の好ましい実施形態に対する多くの改変および／または追加は、当業者には容易に明らかである。当業者は、本発明が、本発明の教示から

逸脱することなく、相互に対して移動しうる2つ以上の閉塞バルーンを有するカテーテルを用いて実施され得ることを理解する。これは、臨床医が、カテーテルを移動しないで、同時に2つ以上の処置セグメントを処置することを可能にする。

【0041】

カテーテルシャフトは、以下の材料から作製され得るが、これらに限定されない：ポリマー、天然ゴムまたは合成ゴム、金属およびプラスチックあるいはこれらの組み合わせ、ナイロン、Pebax、ナイロン/Pebaxブレンド、Hytrell（登録商標）およびポリエチレン。このシャフト材料は、シャフトの長手方向の長さに対する支柱強度を最大化するように選択され得る。さらに、このシャフト材料は、十分な支柱強度を提供するように編み組みであり得る。このシャフト材料はまた、第2シャフト114が、カテーテル10/110の第1シャフト112に沿って滑らかに移動し得るように、そして/またはこのデバイスがガイドカテーテル56内を滑らかに移動し得るように選択され得る。カテーテル10/110はまた、当業者に公知のように、潤滑コーティングおよび抗菌コーティングおよび抗血栓コーティングを備え得る。このシャフト材料はまた、バルーン材料に対するシャフトの結合を最大化するように選択され得る。このシャフト材料は、送達または収集されるべき薬剤の効力を妨害しないように選択されるべきである。この妨害は、例えば、薬剤の吸収、薬剤に対する付着、または何らかの方法での薬剤の改変の形態を取り得る。

10

【0042】

いくつかの実施形態において、カテーテル10は、ガイドカテーテル56と共に使用されて、血管の標的セグメント6にカテーテル10を誘導するのを補助し得る。このようなガイドカテーテル56は、好ましくは直径が約6～約8Frである。

20

【0043】

冠状動脈中で使用されるカテーテルシャフトは、好ましくは、直径が約3～5Frの間であって、最も好ましくは約3Frである。その末梢血管中で使用されるカテーテルシャフトは、好ましくは、直径が約5～8Frであって、最も好ましくは約5Frである。

【0044】

シャフト遠位先端部18/118は、平滑かまたは鋭利、テーパー状または非テーパー状のいずれかであり得る。さらに、シャフト遠位先端部18/118は、好ましくは最も遠位の端で閉じられている。遠位先端部はまた、カテーテル処置の間、映像化を補助するために放射線不透過性であり得る。

30

【0045】

バルーンは、以下の材料から作製され得るが、これらに限定されない：Kraton（登録商標）、ポリウレタン、ポリオレフィンもしくは任意の他の生体適合性のエラストマー材料、または他の軟性材料。バルーン材料は、柔軟性を最大化するように、そして/または組織の損傷の危険性を低減するように選択され得る。バルーン材料は、送達または収集される薬剤の効力を妨害しないように選択されるべきである。バルーン膨張源は、近位ポート34または当業者に公知の他の膨張源を介してシャフトの管腔と連通したシリンジであり得る。このシリンジは、バルーンの膨張のために安全かつ効果的であると当業者に公知の造影剤または気体または他の流体を含み得る。

40

【0046】

冠状動脈のために使用されるバルーンは、膨張した場合、好ましくは直径が2mm～4mmである。その末梢血管のために使用されるバルーンは、膨張した場合、好ましくは直径が5mm～10mmである。バルーンは、好ましくは、約1cm～約2cmの間の長さである。バルーンは、最も好ましくは約1cmの長さである。しかし、バルーンの長さおよび直径は、組織の損傷を最小化するように選択され得る。バルーンが固定距離だけ離される場合の実施形態において、バルーン間のシャフトの薬剤送達セグメントは、好ましくは1cmである。バルーンがお互いに対して移動する場合の実施形態において、バルーン間のシャフトの薬剤送達セグメントは、好ましくは、5mm～20mmである。

【0047】

50

別の代替の実施形態において、わずか1つまたは全てのバルーンは、細孔材料で作製され得、その結果、薬剤は、オリフィス28の代わりまたはオリフィス28に追加してバルーンによって送達される。

【0048】

血管内部に対して及ぼされる力は、ガイドワイヤー58を引き出した後、カテーテル10を血管内の固定位置に保持するために十分なように、十分に大きい。しかし、この力は、血管の内表面を損傷するほど大きくはない。

【0049】

ガイドワイヤー58が使用される実施形態において、カテーテル10が冠状動脈中で使用される場合、ガイドワイヤー58は、好ましくは直径が約0.014インチである。カテーテル10が、末梢動脈に使用される場合、ガイドワイヤー58は、好ましくは直径が約0.035インチである。

【0050】

ガイドワイヤー58がカテーテル10と共に使用される場合、ガイドワイヤー58は、ステンレス鋼を含むが、これには限定されない材料から作製され得る。ガイドワイヤー58の材料は、ガイドワイヤー58の表面がシャフトの管腔内で滑らかに移動するように選択され得る。ガイドワイヤー58は、好ましくは約0.01インチ～約0.038インチ、そして最も好ましくは、約0.014インチ～約0.0351インチの直径である。

【0051】

別の代替の実施形態において、ガイドワイヤー58は、中空であり得、そしてカテーテル10の使用中に薬剤の送達のための経路として役立つか、またはカテーテル10の除去後に標的セグメント6中の適所にとどまり得る。

【0052】

カテーテル10は、血管中の位置および血管の側枝4に対する位置を決定するために、以下の技術によって映像化され得るが、これらに限定されない：胸腔鏡、X線透視または超音波による映像化。あるいは、結像システム（例えば、Webster-Biosense NOGAシステム）、または超音波システム（例えば、Mayo-Accuson Inside-Outシステム）は、インビボでカテーテル10の位置を決定するために使用され得る。さらに、コントラスト血管造影法は、標的セグメント6に対する血管の側枝4の場所を同定するために使用され得る。

【0053】

いくつかの実施形態において、内部シャフトおよび／または外部シャフトは、標識帯60を含み得、その結果、標識帯60は、バルーンおよび／またはシャフトの互いに対する位置または血管の側枝4に対する位置を検出するために使用され得る。標識帯60は、以下の材料から作製され得るが、これらに限定されない：白金、タンタルおよび／または白金の帯、箔、小片あるいは他の適切な放射線不透過性材料。これらは、シャフトの壁に組込まれ得るか、または表面に配置され得る。いくつかの実施形態において、ガイドワイヤー58は、血管中の位置を確認するためにカテーテル10を通して血管へと前進され得る。いくつかの実施形態において、シャフト遠位端18／118での放射線不透過性の標識は、この手順の間にX線透視技術を用いて、カテーテル10の場所を映像化するために使用され得る。

【0054】

薬剤としては、以下のいくつかの薬剤の任意の1つまたは組み合わせが挙げられる：治療目的または診断目的のために血管に送達し得るかまたは血管から収集し得る気体、液体または固体。治療用薬剤としては、生物学的に活性な物質、または生物学的応答を誘発し得る物質が挙げられ、これらの物質としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：内在性物質（増殖因子またはサイトカイン（塩基性線維芽細胞成長因子、酸性線維芽細胞成長因子、血管内皮成長因子、脈管形成因子が挙げられるが、これらに限定されない））、ウイルス性ベクター、タンパク質を発現可能なDNA、持続性放出ポリマー、未修飾細胞または修飾細胞。治療用薬剤は、新しい血管の形成を誘導する脈管形成剤を含み得る。

治療用薬剤はまた、血管壁の狭窄を処置するために使用される抗狭窄剤または抗再狭窄剤を含み得る。診断の目的で、造影流体は、血管の流体造影のために血管へと注入され得、そしてこの流体は、診断分析のために抜き取られ得る。さらに、電氣的デバイスは、血管中の電気信号を検出するためか、または血管に薬剤を送達するために挿入され得る。

【0055】

バルーン間の薬剤送達ポケット8への薬剤の送達速度は、組織の損傷を低減するように選択され得る。薬剤の送達速度は、オリフィス28のサイズおよび数ならびに薬剤がオリフィス28を通る際の圧力に少なくとも依存し得る。この送達速度は、例えば、浸透圧ポンプによって制御され得る。薬剤の送達または収集のデバイスは、内部のシャフト12中のポート30を介して管腔と連通したシリンジ、あるいは遅い定量送達のための注入ポンプであり得る。 10

【0056】

このカテーテル10によってアクセスされ得る他の標的腔隙としては、以下の身体の任意の他の中空の内臓、例えば、以下の血管のいずれかが挙げられるがこれらに限定されない：心血管系（動脈および静脈）の血管、リンパ系の管、腸管、肝臓の門脈―大静脈系、胆ポケットおよび胆管、泌尿器系、呼吸器系、および内分泌臓器および外分泌臓器の血管、生殖器。

【0057】

最後に、本発明の特定の例示的な実施形態は、本明細書中に記載されていることに注目する。しかし、本発明は、これら特定の実施形態に限定されないことが理解されるべきである。従って、本発明は、本明細書中で詳細に記載されたとおりの実施形態に限定されない。特許請求の範囲に関しては、本特許請求の範囲は、用語「手段」が機能的表現の前に使用されない限り、米国特許法第112条の第6段によって解釈されないことが、本出願人の意図である。さらに、特許請求の範囲に関して、上述の特許請求の範囲のいずれも、本発明の目的のために、どのようにでも組み合わせ得ることが理解されるべきである。 20

【図面の簡単な説明】

本発明の好ましい実施形態の詳細な説明は、添付の図面を参照して行われる。

【図1】図1は、本発明の1つの実施形態の側面立面図である。

【図2】図2A～2Cは、本発明のシャフトの断面立面図である。

【図3】図3は、本発明の第2の実施形態の側面図である。 30

【図4】図4A～4Cは、本発明のシャフトの断面図である。

【図5】図5は、カテーテルの1つの実施形態を使用する方法の図式による表示である。

【図6】図6は、カテーテルの代替の実施形態を使用する方法の図式による表示である。

【図7】図7は、カテーテルの別の代替の実施形態を使用する方法の図式による表示である。

【図8】図8は、カテーテルのさらに別の代替の実施形態を使用する方法の図式による表示である。

【図 1】

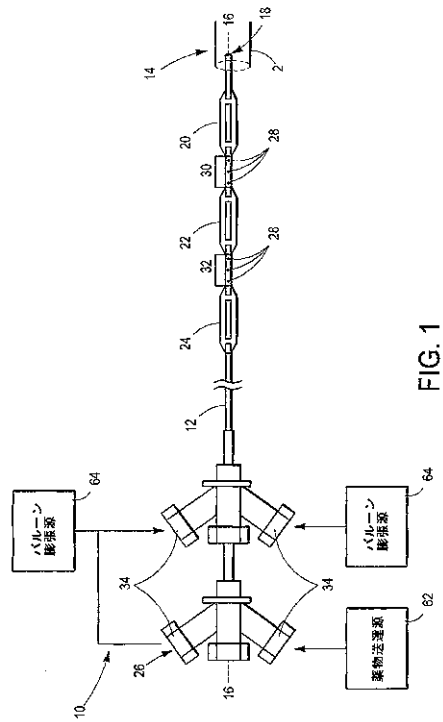


FIG. 1

【図 6】

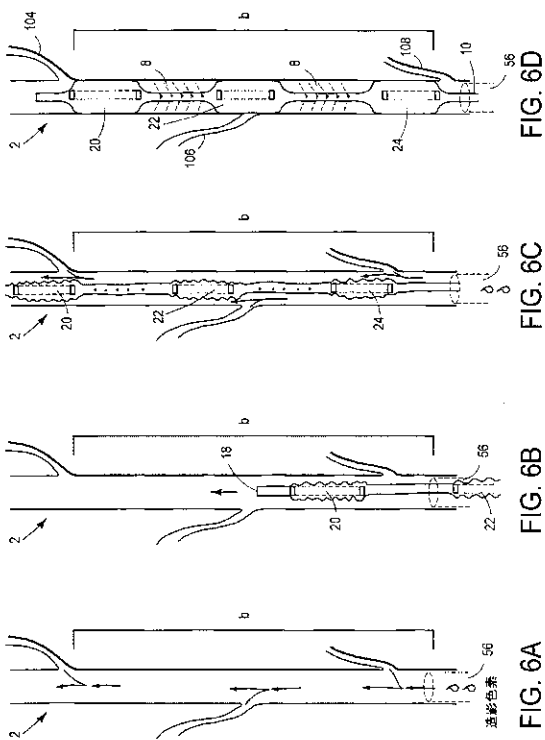


FIG. 6A

FIG. 6B

FIG. 6C

FIG. 6D

【図 5】

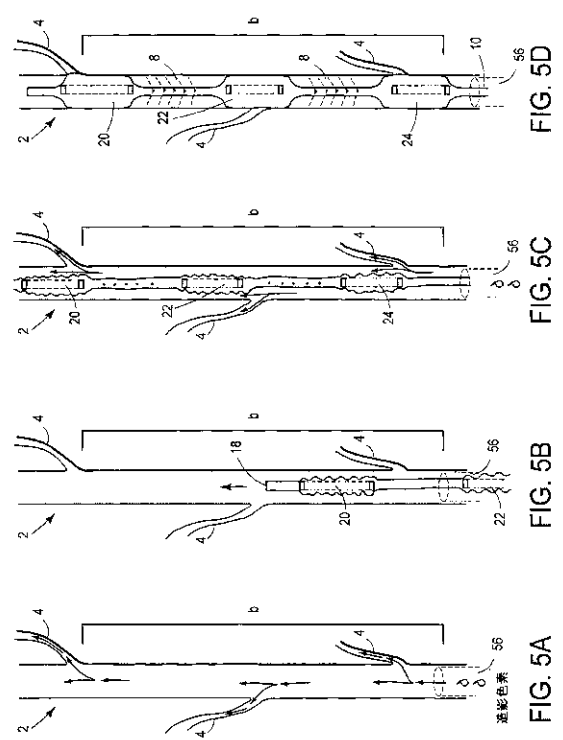


FIG. 5A

FIG. 5B

FIG. 5C

FIG. 5D

【図 7】

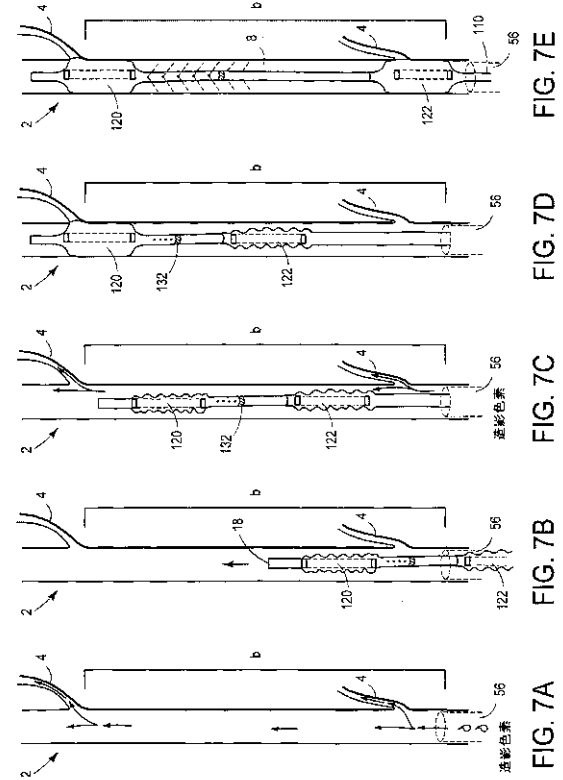


FIG. 7A

FIG. 7B

FIG. 7C

FIG. 7D

FIG. 7E

FIG. 7F

FIG. 7G

FIG. 7H

【図 8】

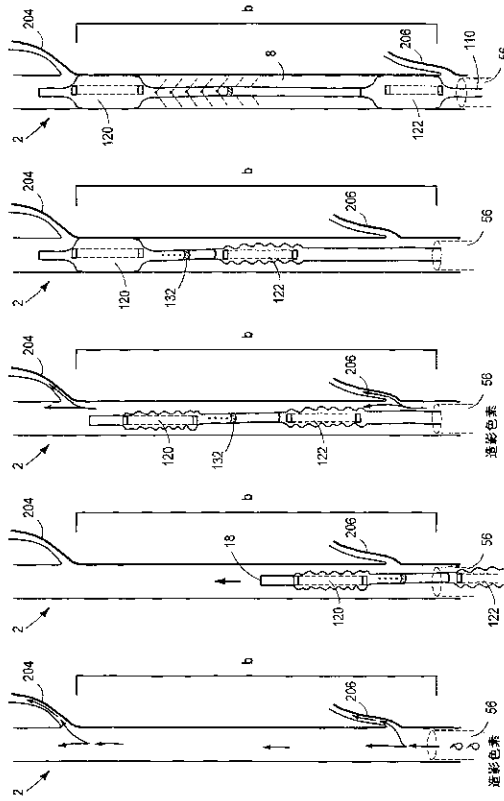


FIG. 8E

FIG. 8D

FIG. 8C

FIG. 8B

FIG. 8A

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 January 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/05887 A2

(51) International Patent Classification: A61M 25/10, 29/02

(21) International Application Number: PCT/US01/21986

(22) International Filing Date: 11 July 2001 (11.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 09/615,626 13 July 2000 (13.07.2000) US

(71) Applicant: EDWARDS LIFESCIENCES CORPORATION [US/US]; One Edwards Way, Irvine, CA 92614 (US).

(72) Inventor: FORMAN, Michael, Robert; 472 Vadonis Lake Drive, Vadonis Heights, MN 55127 (US).

(74) Agents: CONDINO, Debra, D. et al., Edwards Lifesciences LLC, One Edwards Way, Irvine, CA 92614 (US).

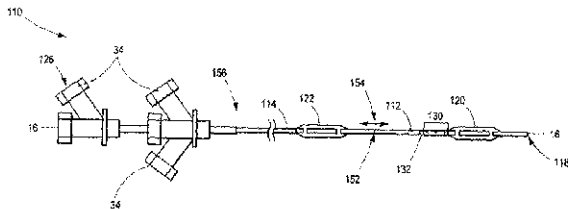
(81) Designated States (nationally): AP, AT, AU, AM, AI, AL, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GU, GL, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regionally): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MT, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IL, IT, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GV, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

Published:
without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MULTI-BALLOON DRUG DELIVERY CATHETER FOR ANGIOGENESIS



(57) Abstract: A catheter and a method for using the catheter for site specific delivery of agents to or collecting agent from biological spaces. The catheter includes inflatable balloons which when inflated in a target segment of a biological space, create closed agent delivery pockets for the delivery or collection of agents from a defined space.

WO 02/05887 A2

WO 02/05887

PCT/US01/21986

MULTI-BALLOON DRUG DELIVERY CATHETER FOR ANGIOGENESIS

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates generally to a catheter device and methods for the site-specific delivery of agents to biological spaces in medical procedures. More particularly, the invention relates to a catheter device utilizing multiple balloons and a method of site-specific delivery of agents into blood vessels for treatment of the heart.

Heart disease (atherosclerotic cardiovascular disease) is the leading cause of death in the United States. One form of heart disease is caused by the formation of sclerotic plaques within blood vessels. These plaques prevent blood from flowing freely through vessels to the tissues the vessels supply. The most dangerous plaques are those which form in the coronary arteries, preventing the flow of oxygenated blood through the coronary arteries to the heart.

There are generally two surgical procedures for treating heart disease. One procedure involves methods to increase blood supply to the effected areas of the heart by clearing sclerotic plaques from the existing vessels. In angioplasty, for example, a small dilating balloon is inserted into the vessel to open the vessel to increase blood flow. A second procedure involves providing new pathways for blood flow. New pathways can be created by grafting in vessels (coronary artery bypass surgery) or inducing the growth and development of new collateral vessels (therapeutic angiogenesis).

The induction of new collateral vessels can be achieved by injections of angiogenic agents directly into the heart tissue, vessels (coronary arteries), or the space surrounding the heart (pericardium). Direct injections of agents into the heart muscle or vessels can result in tissue injury, scarring and rapid washout of the agent away from the target site. Furthermore, these direct injections require a surgical procedures which are more costly and require a longer recovery period than catheter based procedures.

Catheters have been designed using occlusion balloons to create a pocket for drug delivery within a vessel. See, for example, U.S. Pat. No. 4,824,436 to Wolinsky, which has been incorporated by reference as if set forth herein. The balloons of the Wolinsky catheter prevent agents from escaping distally or proximally from the target zone of the vessel. One problem that this design does not address, however, is the washout of the delivered therapeutic agent through side branch vessels which may be within the target vessel segment.

WO 02/05887

PCT/US01/21986

2

Particularly with injections into the coronary artery, side branches coming off of the coronary artery can siphon agents away very quickly, thus reducing the concentration of the agent and the duration during which the agent is in contact with the target tissue. The reduced concentration and the reduced time of exposure make it less likely that the agent will have the desired effect on the target tissue. One way to address the washout through side branches is to use a catheter which occludes the side branches.

Introducing an agent to the target vessel while the side branches are occluded allows the agent to be contained in a precise segment of the target vessel. This is beneficial in that: 1) a lower dose of drug can be used due to the low blood volume of the occluded vessel segment, 2) the low rate of escape via side branches allows a higher concentration of the agent to be maintained at the target site over a longer period, and 3) the agents are kept out of systemic circulation where the agent may cause adverse side effects.

However, the side branch vessels are small and thus difficult to access. A further concern is that in placing an occlusion balloon directly into a branch vessel it creates the risk that the vessel could be punctured (and damaged), which could lead to bleeding. Thus, a catheter device and method of delivering agents site-specifically to the target vessel which minimizes these risks is needed.

20

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides an improved agent delivery catheter which obviates for practical purposes, the above mentioned limitations.

One feature of the invention is a device for delivering an agent to a precise segment of a target vessel while minimizing diffusion of the agent into side branch vessels during catheterization of a defined target vessel.

25

Another feature of the invention is a catheter device which allows for precise control of the agent delivery pocket at a defined target vessel, such as the coronary arteries.

WO 02/05887

PCT/US01/21986

3

In accordance with one aspect of the present invention, the catheter includes at least three inflatable balloons located at fixed positions along a shaft, wherein each balloon has independent inflation control.

5 In accordance with another aspect of the present invention, the catheter includes at least two inflatable balloons, wherein each balloon has independent inflation control. Further, the catheter may include a fixed distal balloon and a sliding proximal balloon.

The catheters may include at least one lumen which communicates with the agent delivery pocket for the site specific introduction of agents into or collection of agents from the target vessel segment.

10 The catheter may include at least one lumen, wherein the lumen contains a guidewire.

The catheter may include marker bands on the shaft, such that the marker bands can be used to detect the position of the balloons relative to one another and/or relative to the branch vessels.

15 The above described and many other features and attendant advantages of the present invention will become apparent from a consideration of the following detailed description when considered in conjunction with the accompanying drawings.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

20 Detailed description of the preferred embodiment of the invention will be made with reference to the accompanying drawings.

FIGURE 1 is a side elevational view of one embodiment of the present invention;

FIGURES 2A-C are cross-sectional views of the shaft of the present invention.

25 FIGURE 3 is a side elevational view of a second embodiment of the present invention;

FIGURES 4A-C are cross-sectional views of the shaft of the present invention;

WO 02/05887

PCT/US01/21986

4

FIGURE 5 is a diagrammatic representation of the method of use of one embodiment of the catheter;

FIGURE 6 is a diagrammatic representation of the method of use of an alternate embodiment of the catheter;

5 FIGURE 7 is a diagrammatic representation of the method of use of another alternate embodiment of the catheter; and

FIGURE 8 is a diagrammatic representation of the method of use of an yet another alternate embodiment of the catheter.

10 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This description is not to be taken in a limiting sense, but is made merely for the purpose of illustrating the general principles of the invention. The section titles and overall organization of the present detailed description are for the purpose of convenience only and are not intended to limit the present invention.

15 As illustrated in FIGURE 1, one embodiment of the catheter 10, generally comprises a shaft 12 longitudinally movable within a vessel 2 along the catheter longitudinal axis 16. The catheter 10 has at the catheter distal end 14 a shaft distal tip 18. A first balloon 20 is located proximal to the shaft distal tip 18 along the catheter longitudinal axis 16, a second balloon 22 is located proximal to the first balloon 20, and
20 a third balloon 24 is located proximal to the second balloon 22. Between the first balloon 20 and second balloon 22, is a first agent delivery segment 30, and between the second balloon 22 and third balloon 24 is a second agent delivery segment 32. Both the first agent delivery segment 30 and the second agent delivery segment 32 have orifices 28 formed therein.

25 At the catheter proximal end 26 are ports 34. The ports 34 communicate with the lumens of the shaft 12 allowing for access into the catheter 10 by elements including, but not limited to, guidewires 58, balloon inflation sources 64, and/or agent delivery sources 62.

WO 02/05887

PCT/US01/21986

5

As illustrated in FIGURE 2A, the shaft 12 has a shaft interior wall 36 and a shaft exterior wall 38. The shaft interior wall 36 defines a shaft central lumen 40. Shaft peripheral lumens 42 are formed within the shaft 12 and are located between the shaft interior wall 36 and shaft exterior wall 38. Lumens extend longitudinally through the shaft 12 interconnecting the open proximal end 26 and the closed distal end 14. At the first agent delivery segment 30 and the second agent delivery segment 32, orifices 28 extend through the thickness of the shaft wall, such that at least one of the lumens 42 of the shaft 12 is in communication with the shaft exterior wall 38, allowing for agents to be delivered or collected. Alternatively, lumens 42 may be formed in the shaft 12 so that the lumens are arranged linearly or axially around the catheter longitudinal axis 16 (FIGURE 2B).

Inflation of the first balloon 20 and the second balloon 22 creates an annular delivery pocket 8 between vessel 2 and agent delivery segment 30 as shown in FIGURE 2C. The agent can be infused through the orifices 28 into the agent delivery pocket 8 by introducing the agent into the lumen of the shaft via a port 34 in communication with a lumen of the shaft 12. In one embodiment, the agent can be introduced directly into the opening defined by the proximal end 26 of the shaft 12.

In one embodiment, the shaft central lumen 40 provides access to a guidewire 58, while three peripheral lumens 42 provide access to balloon inflation sources 64 for one each of the three balloons 20/22/24, and one peripheral lumen 42 provides access for an agent delivery source 62 and has orifices 28 extending therefrom to the shaft outer wall 38 for the delivery of agents to the agent delivery pocket 8 (FIGURE 2C).

In an alternate embodiment, the shaft central lumen 40 provides access to a guidewire 58, while three peripheral lumens 38 provide access to balloon inflation sources for one each of the three balloons 20/22/24. Once the catheter 10 is in place, the guidewire 58 can be removed from the shaft central lumen 40 allowing access for an agent delivery source 62. The shaft central lumen 40 may have orifices 28

WO 02/05887

PCT/US01/21986

6

extending therefrom to the shaft outer wall 34 for the delivery of agents to the agent delivery pocket 8.

As illustrated in FIGURE 3, an alternate embodiment of the catheter 110, generally comprises a first shaft 112 and a second shaft 114, the second shaft 114 being
5 longitudinally movable with respect to the first shaft 112.

The first shaft 112 has at the shaft distal end a first shaft distal tip 118, and a first balloon 120 is located proximal to the first shaft distal tip 118 along the catheter longitudinal axis 16. Proximal to the first balloon 120 is an agent delivery segment 130 of the first shaft 112, having orifices 28 formed therein.

10 Proximal to the agent delivery segment 130 of first shaft 112 is a cuff 132, a raised portion of the first shaft 112 which prevents the second shaft 114 from sliding over the orifices 28 in the first shaft 112. The cuff 132 may be located outside of the first shaft exterior wall 138. The second shaft 114 has at its most distal end 154 a second shaft distal tip 152.

15 At the proximal end of the catheter 126 are ports 34. The ports 34 communicate with the lumens of the first shaft 112 or the second shaft 114 allowing for access into the catheter 10 by elements including, but not limited to, guidewires 58, balloon inflation sources 64, and/or agent delivery sources 62.

As illustrated in FIGURE 4A, the first shaft 112 has a first shaft interior wall 20 136 and a first shaft exterior wall 138. The first shaft interior wall 136 defines a first shaft central lumen 140. First shaft peripheral lumens 142 are formed within the first shaft 112 and are located between the first shaft interior wall 136 and the first shaft exterior wall 138. Agent delivery segment 130 of the first shaft 112, orifices 28 are formed therein. The orifices 28 extend through the thickness of the shaft wall, such
25 that at least one lumen of the first shaft 112 is in communication with the first shaft

WO 02/05887

PCT/US01/21986

7

exterior wall 138 allowing for agents to be delivered to the agent delivery pocket 8. The second shaft 114 has a second shaft interior wall 144 and a second shaft exterior wall 146. The second shaft interior wall defines a second shaft central lumen 148. Second shaft peripheral lumens 150 are formed within the second shaft 114 and are located between the second shaft interior wall 144 and the second shaft exterior wall 146.

In the embodiment illustrated in FIGURE 4, the second shaft 114 can be longitudinally movable along the first shaft 112. The second shaft central lumen 148 can provide access to the first shaft 112. At least one lumen of the second shaft 114 can provide access for a balloon inflation source for the second balloon 122. At least one lumen of the first shaft 112 can provide access for a balloon inflation device for the first balloon 120. At least one lumen can provide access for an agent delivery source 62, and at least one lumen can provide access to a guidewire 58.

Alternatively, once the catheter 10 is in place, the guidewire 58 can be removed from the first shaft central lumen 140 allowing access for an agent delivery source 62.

The present invention also contemplates methods of using balloon occlusion catheters, such as catheter 10 or catheter 110, for the delivery or the collection of agents from a vessel target segment 6 *in vivo*. When used to catheterize the vessel target segment 6, the balloons 20/22/24 or balloons 120/122 act to seal off segments of the vessel 2 based on the location of side branches 4 located along the proximal to distal length of the vessel 2, so that the agent does not flow away from the target site. Further, the space between the balloons determines the volume of the agent delivery pocket 8.

FIGURES 5A-D illustrate the use of catheter 10 having three fixed occlusion balloons, as illustrated in FIGURE 1, to practice an exemplary method of the present invention. Those of ordinary skill in the art will appreciate that the invention can be

WO 02/05887

PCT/US01/21986

8

practiced with catheters having two or more fixed occlusion balloons without departing from the inventive teachings. In the method shown a guide catheter 56 can be introduced into the vessel 2, to the target segment 6. The user may inject a contrast dye into the vessel via the guide catheter 56, in order to determine the location of the side branches 4 relative to the target segment 6 by obtaining images of side branch runoff. The catheter 10, when inserted into the guide catheter 56, has the first, second and third balloons 20/22/24 deflated. The catheter distal end 14 can then be inserted or introduced into the guide catheter 56 by applying pressure to the catheter 10 along its longitudinal axis 16 (thick arrow; FIG. 5B). When the catheter 10 is advanced proximal to the vessel target segment, the user may inject additional contrast dye into the vessel via the guide catheter 56, in order to determine the location of balloons relative to the side branches 4 (thin arrows; FIG. 5C). The catheter 10 can then be adjusted longitudinally within the vessel 2, such that when the balloons are inflated, the side branches 4 will be blocked. The balloons 20/22/24 can then each be inflated by a balloon inflation source in communication with a port 34 and lumen in the shaft 12 (FIG. 5D). After the balloons are inflated, contrast media can again be injected through the drug delivery lumens to test for runoff of the contrast media prior to injecting the therapeutic agent.

In the alternative embodiment shown in FIGS. 6A-D, the balloons do not have to cover the side branch. In general, the catheter is used similarly to the embodiment shown in FIGS. 5A-D. In this embodiment, however, as shown in FIG. 6D, the intermediate balloon 22 might cover the intermediate side branch 106, but the most distal balloon 20 can be inflated just upstream of the most distal side branch 104 and the most proximal balloon 24 can be inflated just downstream of the most proximal side branch 108 to form delivery pockets therebetween. So long as the balloons effectively preclude runoff through the side branches the placement of the balloons can be varied in this fashion and still be used to practice the present invention.

Since each balloon 20/22/24 has independent inflation control, any one or any combination of the balloons can be inflated depending on the length and volume of the

WO 02/05887

PCT/US01/21986

9

desired agent delivery pocket 8. For example, balloons 20 and 24 could be inflated and balloon 22 could remain deflated in the instance where there is no side branch in the region between balloons 20 and 24. Similarly, balloons 20 and 22 could be inflated while leaving 24 deflated or balloons 22 and 24 could be inflated leaving 20 deflated.

5 Agents can then be infused or collected via the orifices 28 in the first and/or second agent delivery segment 30/32 the agent delivery pocket 8. The catheter 10 can be left in place with the balloons inflated for a duration of time sufficient for the agent to have desired effect.

As will be appreciated by those of ordinary skill in the art, the general principle
10 of the invention could be practiced with a catheter having two fixed occlusion balloons. In that case, the catheter can be moved sequentially throughout the vessel and the procedure can be repeated in certain targeted areas between side branches. In other embodiments, the catheter could be provided with four or more occlusion balloons and the clinician could practice the invention by selectively inflating whichever
15 combination of balloons provides the maximum isolation and infusion of the therapeutic agent while precluding washout via a side branch.

In yet another embodiment the placement of the balloons on the catheter is designed to correlate with the average or typical distance between the side branches. This would help to insure that each balloon functions to occlude a side branch. In light
20 of what is known about the anatomies of various vessels to be treated it would be possible to strategically locate the fixed occlusion balloons along the catheter to maximize the infusion of the therapeutic agent.

Another exemplary embodiment is illustrated in **FIGURE 7A-E** which allows for the length of the delivery pocket 8 to be controlled by moving one balloon
25 longitudinally relative to the other. A guide catheter 56 can be introduced into the target vessel 2, to the target segment 6 of the vessel. The user may inject a contrast dye into the vessel via the guide catheter 56, in order to determine the location of side

WO 02/05887

PCT/US01/21986

10

branches 4 relative to the target segment 6 by obtaining images of side branch runoff (FIG. 7A). The catheter 110 when inserted into the guide catheter 56 has the first and second balloons 120/122 deflated (FIG. 7B). When the catheter 110 is advanced to be proximal to the target segment 6, the user may inject additional contrast dye into the vessel 14 via the guide catheter 56, in order to determine the location of balloons 120/122 relative to the side branches 4 (thin arrows, FIG. 7C). The first balloon 120 of the first shaft 112 is advanced such that it distally passes that target segment 6. The first balloon 120 can then be inflated by a balloon inflation source in communication with a port 34 and lumen in the first shaft 112 (FIG. 6F). The second shaft 114 can then be moved longitudinally along the first shaft 112 (FIG. 7D; double headed arrow), such that the second balloon 122 is placed at the proximal end of the target segment 6 (FIG. 7E). The cuff 132 prevents the second balloon 122 from sliding over and covering the orifices 28 in the agent delivery segment 126 of the first shaft 112. The second balloon 122 can then be inflated by a balloon inflation source in communication with a port 30 and lumen in the second shaft 114 (FIG. 6E). As in the first method, contrast media can be injected through the drug delivery lumens after the balloons are inflated to test for runoff of the contrast media prior to injecting the therapeutic agent.

The relative position of the first and second balloons 120/122 can be fixed, for example, by using a homeostasis valve on the proximal end of the second shaft 114. Agents can then be infused or collected via the orifices 28 in the agent delivery segment 126 to the agent delivery pocket 8. The catheter 110 can be left in place with the balloons 120/122 inflated for a duration of time sufficient for the agent to have desired effect.

In yet another alternate embodiment, as shown in FIGS. 8A-E, the balloons do not have to cover the side branch. In this case, distal balloon 120 can be inflated just upstream of the most distal side branch 204 and proximal balloon 122 can be inflated just downstream of the most proximal side branch 206 to form delivery pocket 8 therebetween. Again, so long as the balloons effectively preclude runoff through the side branches the placement of the balloons can be varied in this fashion and still be

WO 02/05887

PCT/US01/21986

11

used to practice the present invention. Although the present invention has been described in terms of the preferred embodiment above, numerous modifications and/or additions to the above-described preferred embodiments would be readily apparent to one skilled in the art. Those of ordinary skill in the art will appreciate that the invention can be practiced with catheters having two or more occlusion balloons which can be moved relative to one another without departing from the inventive teachings. This would permit the clinician to treat two or more treatment segments at the same time without having to move the catheter.

The catheter shafts can be made of materials including, but not limited to polymers, natural or synthetic rubber, metal and plastic or combinations thereof, nylon, Pebax, nylon/Pebax blend, Hytrel® and polyethylene. The shaft materials can be selected so as to maximize column strength to the longitudinal length of the shaft. Further, the shaft materials can be braided, so as to provide sufficient column strength. The shaft materials can also be selected so as to allow the second shaft 114 to move smoothly along the first shaft 112 of the catheter 10/110 and/or to allow the device to move smoothly within a guide catheter 56. The catheter 10/110 can also be provided with a lubricious coating as well as antimicrobial and antithrombogenic coatings, as are known to those of skill in the art. The shaft materials can also be selected so as to maximize bonding of the shaft to the balloon materials. The shaft materials should be selected so as not to interfere with the efficacy of the agent to be delivered or collected. This interference may take the form of absorbing the agent, adhering to the agent or altering the agent in any way, for example.

In some embodiments, the catheter 10 can be used with a guide catheter 56 to assist in guiding the catheter 10 to the target segment 6 of the vessel. Such guide catheters 56 are preferably about 6-8 Fr in diameter.

The catheter shafts to be used in coronary arteries are preferably between about 3-5 Fr. in diameter and most preferably about 3 Fr. The catheter shafts to be used in

WO 02/05887

PCT/US01/21986

12

peripheral vessels are preferably between about 5-8 Fr. in diameter and most preferably about 5 Fr.

The shaft distal tip 18/118 can be either blunt or sharp, tapered or untapered. Further, shaft distal tip 18/118 is preferably closed at the most distal end. The distal tip
5 can also be radio-opaque to aid in the visualization during a catheterization.

The balloons can be made of materials including, but not limited to Kraton®, polyurethane, polyolefin or any other biocompatible, elastomeric material, or other soft materials. The materials of the balloons may be selected so as to maximize pliability and/or reduce the risk of damage to tissues. The balloon materials should be selected
10 so as not to interfere with the efficacy of the agent to be delivered or collected. A balloon inflation source can be a syringe in communication with lumen of the shafts via proximal ports 34 or other inflation sources known to those skilled in the art. The syringe can contain contrast media or gas or other fluids known to those skilled in the art to be safe and effective for inflating the balloon.

15 The balloons used for coronary arteries when inflated are preferably 2 to 4 mm in diameter. The balloons used for peripheral vessels when inflated are preferably 5-10 mm in diameter. The balloons are preferably between about 1-2 cm in length. The balloons are most preferably about 1 cm long. However, the length and diameter of the balloons can be selected so as to minimize tissue damage. In the embodiments where
20 the balloons are a fixed distance apart, there are preferably 1 cm agent delivery segments of shaft between the balloons. In the embodiments where the balloons move relative to one another, there are preferably 5-20 mm agent delivery segments of shaft between the balloons.

In another alternate embodiment, as few as one or all of the balloons could be
25 made of microporous materials so that agents are delivered by balloon instead of or in addition to the orifices 28.

WO 02/05887

PCT/US01/21986

13

The force exerted against the vessel interior is sufficiently great enough to hold the catheter 10 in a stationary position within the vessel after withdrawal of the guidewire 58. However, the force is not so great as to damage the interior surface of the vessel.

5 In the embodiments where guidewires 58 are used, where the catheter 10 is being used in the coronary arteries, the guidewire 58 is preferably about 0.014 inches in diameter. Where the catheter 10 is being used in the peripheral arteries, the guidewire 58 is preferably about 0.035 inches in diameter.

10 Where guidewires 58 are used with the catheter 10, the guidewires 58 can be made of materials including, but not limited to stainless steel. The guidewire 58 materials can be selected such that the surface of the guidewire 58 moves smoothly within the lumen of the shaft. The guidewires 58 are preferably from about 0.01 to .038 inches, and most preferably from about 0.014 to about 0.0351 inches in diameter.

15 In another alternate embodiment, the guidewire 58 may be hollow and serve as a pathway for the delivery of agents during catheter 10 use or may remain in place in the target segment 6 after removal of the catheter 10.

20 The catheter 10 can be visualized by techniques including, but not limited to, thoroscopic, fluoroscopic or ultrasonic visualization to determine its position in a vessel and relative to the vessel side branches 4. Alternatively, imaging systems, such as the Webster-Biosense NOGA system or ultrasound systems, such as the Mayo-Accuson Inside-Out system may be used to determine the position of the catheter 10 *in vivo*. Further, contrast angiography can be used to identify the location of vessel side branches 4 relative to the target segment 6.

25 In some embodiments the inner and/or outer shafts may include marker bands 60, such that the marker bands 60 can be used to detect the position of the balloons

WO 02/05887

PCT/US01/21986

14

and/or shafts relative to one another or relative to the vessel side branches 4. The marker bands 60 can be made of materials including, but not limited to platinum, tantalum and/or platinum bands, foils, strips or other suitable radio-opaque material which can be incorporated into the shaft walls or placed on the surface. In some
5 embodiments, a guidewire 58 can be advanced through the catheter 10 into the vessel to confirm the position in the vessel. In some embodiments, radio-opaque markers at the shaft distal end 18/118 can be used to visualize the location of the catheter 10 using fluoroscopic techniques during the procedure.

Agents include any one of or a combination of several agents which are gas,
10 liquid or solid which may be delivered or collected from the vessel for therapeutic or diagnostic purposes. Therapeutic agents include biologically active substances, or substances capable of eliciting a biological response, including, but not limited to endogenous substances (growth factors or cytokines, including, but not limited to basic fibroblast growth factor, acidic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth
15 factor, angiogenic factors), viral vectors, DNA capable of expressing proteins, sustained release polymers, unmodified or modified cells. Therapeutic agents can include angiogenic agents which induce the formation of new blood vessels. Therapeutic agents can also include anti-stenosis or anti-restenosis agents which are used to treat the narrowing of blood vessel walls. For diagnostic purposes, imaging
20 fluid may be injected into the vessel for fluid imaging of the vessel and fluid may be withdrawn for diagnostic analysis. Further, electrical devices may be implanted to detect electrical signals in the vessel or deliver them to the vessel.

The rate of delivery of agents to the agent delivery pocket 8 between the balloons can be selected so as to reduce tissue damage. The rate of delivery of agent
25 can depend upon at least the size and number of orifices 28 and the pressure under which the agent is passed through the orifices 28. The rate of delivery can be controlled by osmotic pump, for example. An agent delivery or collection device can be a syringe in communication with a lumen via a port 30 in the inner shaft 12, or an infusion pump for slow, metered delivery.

WO 02/05887

PCT/US01/21986

15

Other target spaces which may be accessed by this catheter 10 include but are not limited to any other hollow viscera of the body such as any of the blood vessels of the cardiovascular system (arteries and veins), vessels of the lymphatic system, the intestinal tract, the portal-caval system of the liver, the gall bladder and bile duct, the urinary system, the respiratory system, and ducts of the endocrine and exocrine organs, reproductive organs.

In closing, it is noted that specific illustrative embodiments of the invention have been disclosed hereinabove. However, it is to be understood that the invention is not limited to these specific embodiments. Accordingly, the invention is not limited to the precise embodiments described in detail hereinabove. With respect to the claims, it is applicant's intention that the claims not be interpreted in accordance with the sixth paragraph of 35 U.S.C. § 112 unless the term "means" is used followed by a functional statement. Further, with respect to the claims, it should be understood that any of the claims described below can be combined in any way for the purposes of the invention.

WO 02/05887

PCT/US01/21986

16

What is claimed is:

1. A catheter for delivering agents to a defined biological space *in vivo* comprising:
 - 5 a catheter shaft having a proximal end and a distal end;
 - a first balloon proximal to said catheter shaft distal end;
 - a second balloon proximal to said first balloon;
 - a third balloon located proximal to said second balloon;
 - a first agent delivery segment on said catheter shaft between said first
 - 10 balloon and said second balloon; and
 - a second agent delivery segment on said catheter shaft between said second balloon and said third balloon.
2. The catheter of claim 1 wherein the biological space is a blood vessel
 - 15 having side branches and the distance between said first balloon and said second balloon correlates with the average or typical distance between the blood vessel side branches.
3. The catheter of claim 1 wherein the biological space is a blood vessel
 - 20 having side branches and the distance between said second balloon and said third balloon correlates with the average or typical distance between the blood vessel side branches.
4. The catheter of claim 1 wherein said first agent delivery segment and
 - 25 said second agent delivery segment have orifices therein for delivering agents to the biological space.
5. The catheter of claim 1, further comprising marker bands on said catheter shaft.

30

WO 02/05887

PCT/US01/21986

17

6. The catheter of claim 1 wherein said catheter shaft further comprises a first balloon inflation lumen in communication with said first balloon, a second balloon inflation lumen in communication with said second balloon, a third balloon inflation lumen in communication with said third balloon, and a fourth lumen in communication with an agent delivery source.

7. The catheter of claim 6, further comprising a plurality of ports at said catheter proximal end, said ports being in communication with at least one said four lumens.

8. The catheter of claim 6, wherein one of said ports is in communication with the agent delivery source and said fourth lumen for delivery of the agent to the biological space.

9. The catheter of claim 1, wherein the biological space is a coronary artery.

10. The catheter of claim 9, wherein the agent is an angiogenic agent.

11. The catheter of claim 9, wherein the agent is an anti-stenosis agent.

12. A catheter for delivering agents to a defined biological space *in vivo* comprising:
a first catheter shaft having a first shaft distal tip and a first balloon proximal to said first shaft distal tip; and
a second catheter shaft longitudinally movable with respect to said first catheter shaft, said second catheter shaft having a second shaft distal tip and a second balloon proximal to said second shaft distal tip.

WO 02/05887

PCT/US01/21986

18

13. The catheter of claim 12 wherein said first catheter shaft further comprises an agent delivery segment proximal to said first balloon, said agent delivery segment having orifices therein.

5 14. The catheter of claim 13 wherein said first catheter shaft further comprises a cuff proximal to said agent delivery segment.

15. The catheter of claim 14 wherein said cuff comprises a raised portion of said first catheter shaft which prevents said second catheter shaft from sliding
10 over said orifices.

16. The catheter of claim 15 wherein said cuff is located on the perimeter of said first catheter shaft

15 16. The catheter of claim 11 wherein said first catheter shaft comprises at least two lumens, a first inflation lumen in communication with said first balloon, and an agent delivery lumen in communication with an agent delivery source and said catheter second shaft comprises at least a second inflation lumen in communication with a second inflatable balloon.

20 17. The catheter of claim 11, wherein said second catheter shaft is longitudinally movable along said first catheter shaft.

18. A method for delivering agents to a defined biological space having
25 side branches comprising:

(a) providing a catheter comprising:

- a catheter shaft having a proximal end and a distal end;
- a first balloon proximal to said catheter shaft distal end;
- a second balloon proximal to said first balloon and placed at a

30 distance relative to said first balloon to correlate with the average or typical distance between the side branches; and

WO 02/05887

PCT/US01/21986

19

a first agent delivery segment on said catheter shaft between said first balloon and said second balloon;

(b) guiding said catheter shaft distal end to a proximal end of a target segment *in vivo*;

5 (c) aligning said first and said second balloons in relation to the side branches to create a defined space within the target segment;

(d) inflating said first and second balloons;

(e) forming an agent delivery pocket in said defined space between said first and said second balloons;

10 (f) infusing an agent into an agent delivery pocket via orifices in said agent delivery segment;

(g) deflating said first and said second balloons; and

(h) withdrawing said catheter from the biological space.

15 19. The method of claim 18 wherein said first and second balloons are aligned in register with the side branches to create said defined space.

20 20. The method of claim 18 wherein said first and second balloons are aligned between the side branches and the target segment so that the side branches are beyond the terminus of each said balloon.

21. A method for delivering agents to a defined biological space having side branches comprising:

(a) providing a catheter comprising:

25 a catheter shaft having a proximal end and a distal end;

a first balloon proximal to said catheter shaft distal end;

a second balloon proximal to said first balloon;

a third balloon located proximal to said second balloon;

30 a first agent delivery segment on said catheter shaft between said first balloon and said second balloon; and

WO 02/05887

PCT/US01/21986

20

a second agent delivery segment on said catheter shaft between said second balloon and said third balloon;

(b) guiding said catheter shaft distal end to a proximal end of a target segment *in vivo*,

5 (c) aligning two or more of said first, second and third balloons in relation to the side branches to create a defined space within the target segment;

(d) inflating at least two of said first, second and third balloons;

(e) forming at least one agent delivery pocket in said defined space between at least two of said first, second and third balloons;

10 (f) infusing an agent into said at least one agent delivery pocket via orifices in at least said first or said second agent delivery segment;

(g) deflating said at least two of said first, second and third balloons; and

(h) withdrawing said catheter from the biological space.

15 22. The method of claim 21 wherein said first, second, and third balloons are aligned in register with the side branches to create said defined space.

23. The method of claim 21 wherein said first, second, and third balloons are aligned between the side branches and the target segment so that the side
20 branches are beyond a terminus of each said balloon.

24. The method of claim 21 wherein said first, second and third balloons are placed at a distance relative to each other to correlate with the average or typical distance between the side branches.

25

25. The method of claim 21 wherein prior to said withdrawing step (h), another target segment is selected and steps (b) through (g) are repeated.

26. The method of claim 21 wherein prior to said withdrawing step (h),
30 other target segments are selected and steps (b) through (g) are repeated as many times as necessary.

27. A method for delivering agents to a defined biological space comprising:

(a) providing a catheter comprising:

5 a first catheter shaft having a first shaft distal tip, a first balloon proximal to said first shaft distal tip, and an agent delivery segment having orifices therein, proximal to said first balloon; and

a second catheter shaft longitudinally movable with respect to said first catheter shaft, said second catheter shaft having a second shaft distal tip and a
10 second balloon proximal to said second shaft distal tip;

(b) guiding said first shaft distal tip to a proximal end of a first target segment *in vivo*;

(c) inflating said first balloon on the proximal end of said first shaft;

(d) adjusting said second shaft longitudinally relative to said first shaft to
15 position said second balloon at the distal end of the first target segment;

(e) inflating said second balloon to form a closed agent delivery pocket between said first balloon and said second balloon;

(f) infusing an agent into the agent delivery pocket via said orifices in said agent delivery segment of said first shaft;

20 (g) deflating said first and second balloons; and

(h) withdrawing said catheter from the biological space.

28. The method of claim 27 further comprising the steps of aligning said first balloon in register with a side branch within the first target segment prior to
25 inflating said first balloon, and aligning said second balloon in register with a side branch within the first target segment prior to inflating said second balloon.

29. The method of claim 27 wherein prior to said withdrawing step (h), another target segment is selected and steps (b) through (g) are repeated.

30

WO 02/05887

PCT/US01/21986

22

30. The method of claim 29 further comprising the steps of aligning said first balloon in register with a side branch within the second target segment prior to inflating said first balloon, and aligning said second balloon in register with a side branch within the second target segment prior to inflating said second balloon
- 5 31. The method of claim 27 wherein prior to said withdrawing step (h), other target segments are selected and steps (b) through (g) are repeated as many times as necessary.
- 10 32. The method of claim 31 further comprising the steps of aligning said first balloon in register with a side branch within the second target segment prior to inflating said first balloon, and aligning said second balloon in register with a side branch within the second target segment prior to inflating said second balloon.
- 15 33. The method of claim 27, wherein the biological space is a coronary artery.
34. The method of claim 27, wherein the biological agent is an angiogenic agent.
- 20 35. A method for delivering agents to a target segment within a biological vessel comprising:
- (a) injecting contrast dye into the vessel in order to determine the location of side branches relative to the target segment of the vessel;
 - 25 (b) using said contrast dye to obtain images of side branch runoff;
 - (c) inserting a balloon catheter having two or more balloons into the vessel;
 - (d) keeping said balloons deflated and advancing said balloon catheter proximal to the vessel target segment;
 - (e) adjusting said balloon catheter so that when said balloons are inflated the
 - 30 side branches are blocked;
 - (f) inflating two or more of said balloons to create the target segment; and

WO 02/05887

PCT/US01/21986

23

(h) injecting a therapeutic agent within the target segment.

36. The method of claim 35 further comprising the step of injecting
additional contrast dye into the vessel prior to adjusting said balloon catheter in
5 order to determine the locations of said balloons relative to the side branches.

37. The method of claim 35 further comprising the step of injecting
additional contrast dye into to vessel after said balloons are inflated to test for runoff
of the contrast media prior to injecting said therapeutic agent.

10

38. The method of claim 35 further comprising the step of providing a guide
catheter capable of introducing contrast media and a balloon catheter into the vessel
and thereafter injecting said contrast dye via said guide catheter and introducing said
balloon catheter through said guide catheter.

15

WO 02/05887

PCT/US01/21986

1/8

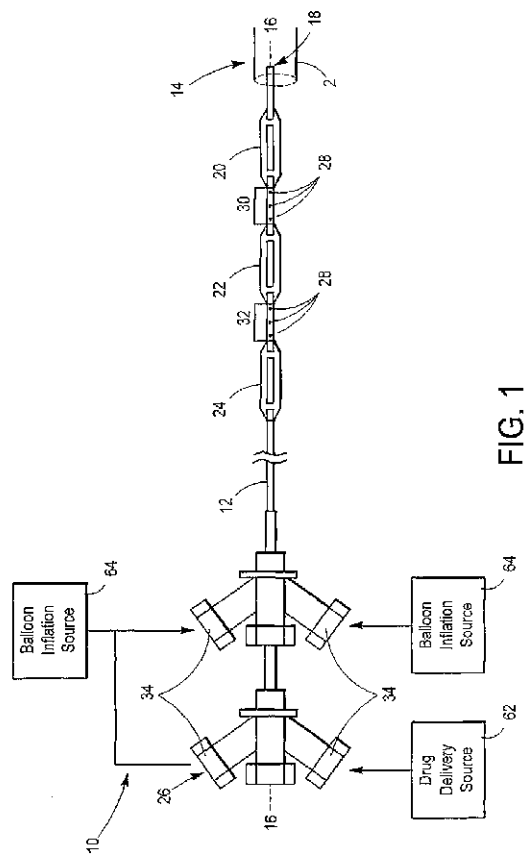


FIG. 1

WO 02/05887

PCT/US01/21986

2/8

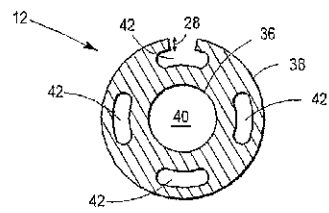


FIG. 2A

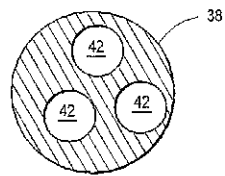


FIG. 2B

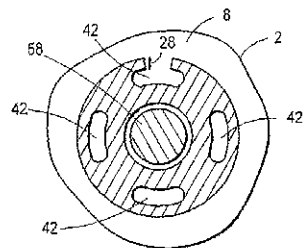


FIG. 2C

WO 02/05887

PCT/US01/21986

4/8

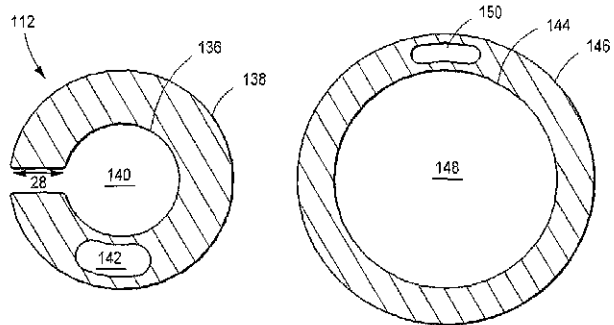


FIG. 4A

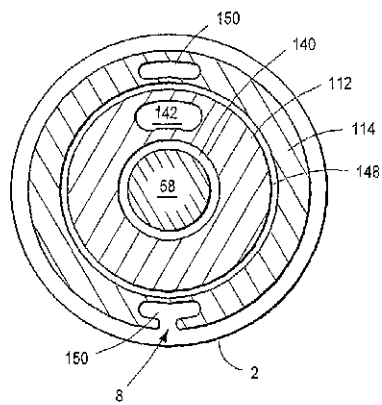
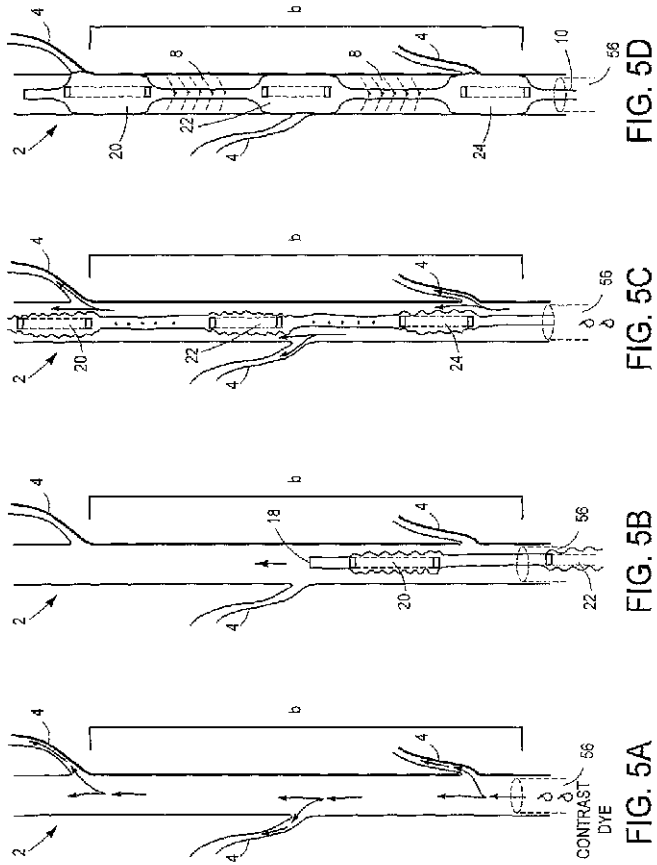
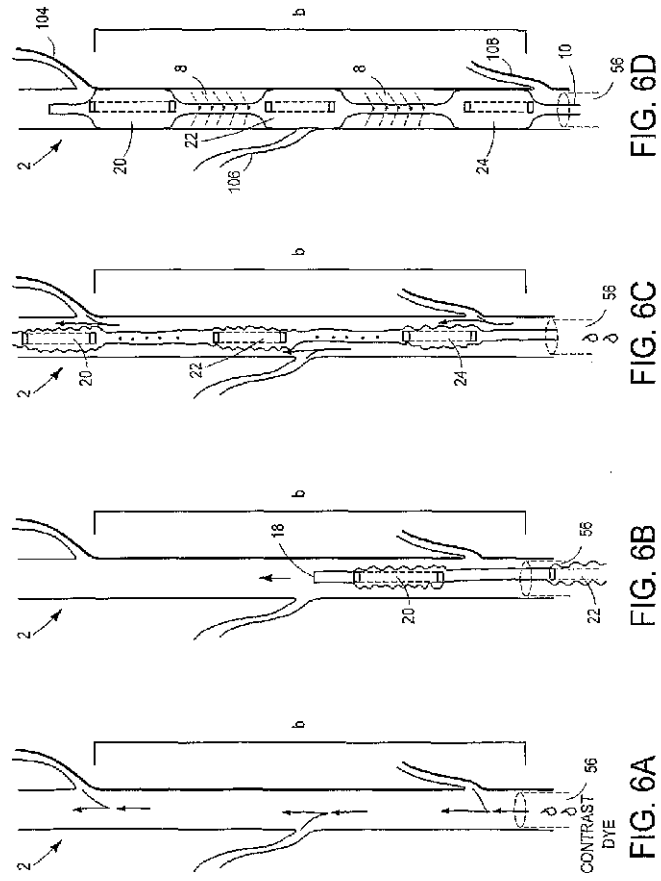


FIG. 4B





WO 02/05887

PCT/US01/21986

7/8

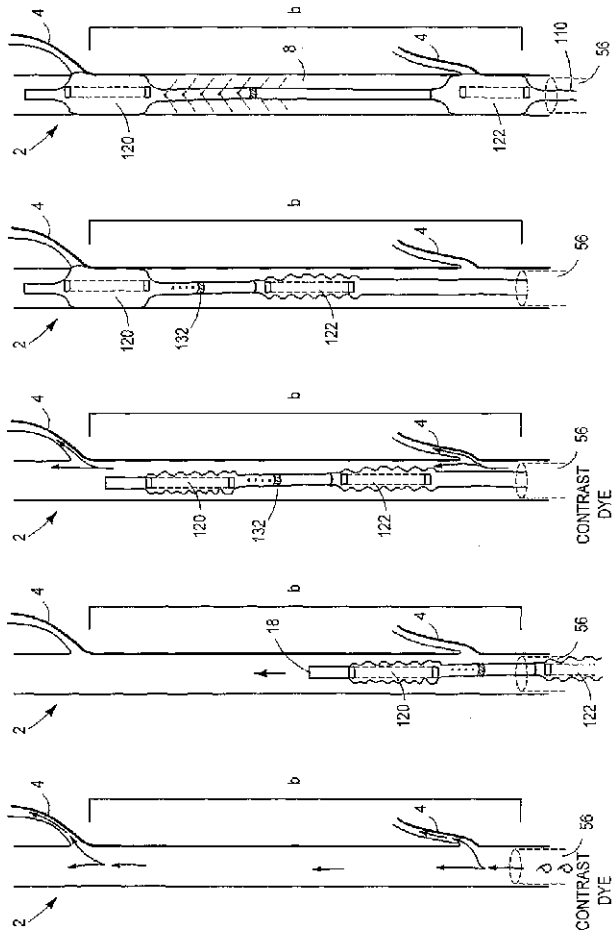


FIG. 7E

FIG. 7D

FIG. 7C

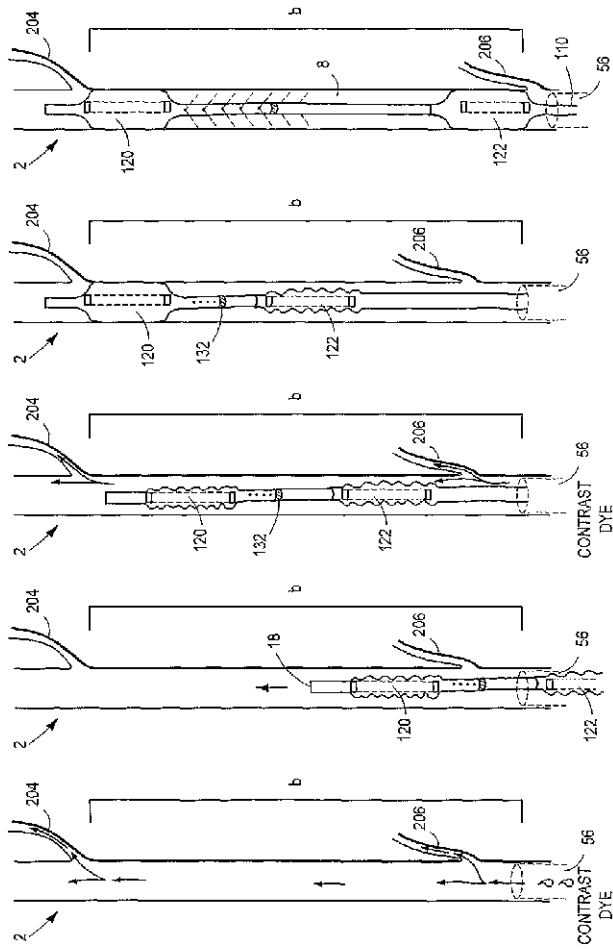
FIG. 7B

FIG. 7A

WO 02/05887

PCT/US01/21986

8/8



【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 January 2002 (24.01.2002)

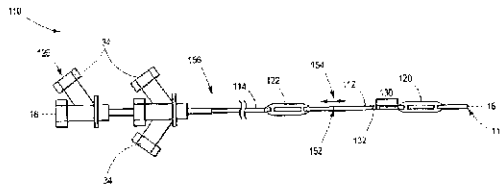
PCT

(10) International Publication Number
WO 02/05887 A3

- (51) International Patent Classification: A61M 25/10, 29/02
- (21) International Application Number: PCT/US01/21986
- (22) International Filing Date: 11 July 2001 (11.07.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Date: 09/06/15,626 15 July 2000 (15.07.2000) US
- (71) Applicant: EDWARDS LIFESCIENCES CORPORATION [US/US]; One Edwards Way, Irvine, CA 92614 (US).
- (72) Inventor: FORMAN, Michael, Robert; 472 Vadnais Lake Drive, Vadnais Heights, MN 55127 (US).
- (74) Agents: CONDINO, Debra, D. et al.; Edwards Lifesciences LLC, One Edwards Way, Irvine, CA 92614 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, TR); OAPI patent (BF, BI, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).
- Published: — with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 20 June 2002

For two letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MULTI-BALLOON DRUG DELIVERY CATHETER FOR ANGIOGENESIS



(57) Abstract: A catheter and a method for using the catheter for site specific delivery of agents to or collecting agent from biological spaces. The catheter includes inflatable balloons which when inflated in a target segment of a biological space, create closed agent delivery pockets for the delivery or collection of agents from a defined space.

WO 02/05887 A3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/21986
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61M25/10 A61M29/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 662 609 A (SLEPIAN) 2 September 1997 (1997-09-02) abstract column 3, line 13 - line 55 column 4, line 58 - line 61 column 5, line 14 - line 41; figures 1A,B,3A-F	1-11
A	US 6 015 402 A (SAHOTA) 18 January 2000 (2000-01-18) abstract; figures 1,8-10	1-11
X	US 5 484 412 A (PIERPONT) 16 January 1996 (1996-01-16) abstract column 2, line 15 - line 46; figures 1-3,5 -/-	12-17
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "X" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (to be specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 January 2002		05/02/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5010, 8590 München 2 Tel. +49-89-204-22440, TX: 31 651 epo nl, Fax: +49-89-204-30146		Authorized officer Michels, W

Form PCT/ISA212 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/US 01/21986

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 655 746 A (DANIELS ET AL.) 7 April 1987 (1987-04-07) abstract; figures 1,3,6	12,16,17
A	----- US 5 178 608 A (WINTERS) 12 January 1993 (1993-01-12) abstract; figures 1,1A	13-15
A	----- US 5 728 068 A (WEISSINGER) 17 March 1998 (1998-03-17)	12-16
A	----- US 4 423 726 A (BARAN ET AL.) 3 January 1984 (1984-01-03)	

Form PCT/ISA/210 (Continuation of record sheet), (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 Inter. Appl. Application No.
 PCT/US 01/21986

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5662609 A	02-09-1997	US 5328471 A	12-07-1994
		US 6287320 B1	11-09-2001
		US 5843156 A	01-12-1998
		EP 0518940 A1	23-12-1992
		JP 2730702 B2	25-03-1998
		JP 6501165 T	10-02-1994
		WO 9112846 A1	05-09-1991
US 6015402 A	18-01-2000	US 5800393 A	01-09-1998
		US 5951514 A	14-08-1999
US 5484412 A	16-01-1996	WO 9721460 A1	19-06-1997
		EP 0871511 A1	21-10-1998
US 4655746 A	07-04-1987	NONE	
US 5178608 A	12-01-1993	NONE	
US 5728068 A	17-03-1998	US 5505700 A	09-04-1996
		CA 2241176 A1	10-07-1997
		EP 0935479 A1	18-08-1999
		WO 9724154 A1	10-07-1997
		US 5588961 A	31-12-1996
US 4423725 A	03-01-1984	NONE	

Report PCT/US 01/21986 (patent family member) July 1998

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 フォーマン, マイケル ロバート

アメリカ合衆国 ミネソタ 55127, バドナイス ハイツ, バドナイス レイク ドライブ 472

Fターム(参考) 4C167 AA06 AA09 BB08 BB09 BB39 BB63 CC09 GG16