



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 23 076 T2 2005.09.15**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 117 457 B1**

(51) Int Cl.7: **A61M 25/00**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 23 076.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/22541**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 951 642.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/18462**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.09.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **06.04.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.07.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **05.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.09.2005**

(30) Unionspriorität:  
**164164 30.09.1998 US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**DE, ES, FR, GB, IT**

(73) Patentinhaber:  
**C.R. Bard, Inc., Murray Hill, N.J., US**

(72) Erfinder:  
**GAMBALE, A., Richard, Tyngsboro, US;  
FORCUCCI, J., Stephen, Medford, US; CHOH, T.,  
Richard, Waltham, US; CAFFERATA, Robert,  
Belmont, US**

(74) Vertreter:  
**HOFFMANN & EITLE, 81925 München**

(54) Bezeichnung: **TRANSTHORAKALE ARZNEIMITTELABGABEVORRICHTUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Abgeben einer therapeutischen Substanz an das Myocardium eines menschlichen Herzens.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Gewebe wird ischämisch, wenn keine ausreichende Versorgung mit Blut besteht. Die Ischämie verursacht einen Schmerz im Bereich des betroffenen Gewebes und kann, im Fall von Muskelgewebe, zu einer Unterbrechung der Muskelfunktion führen. Wird ischämisches Gewebe nicht behandelt, so kann es zu einem Infarkt und einer permanenten Fehlfunktion kommen. Die Ischämie kann durch eine Verstopfung in dem vaskulären System verursacht werden, was dazu führt, dass mit Sauerstoff angereichertes Blut den betroffenen Gewebereich nicht mehr erreichen kann. Ischämisches Gewebe kann jedoch wieder belebt werden, so dass es wieder normal funktioniert, trotz unzureichender Versorgung von mit Sauerstoff angereichertem Blut, da ischämisches Gewebe in einem Ruhezustand verbleiben kann, was seine Lebensfähigkeit für einige Zeit erhält. Das Wiederherstellen des Blutflusses zu dem ischämischen Bereich dient dazu, das ischämische Gewebe wieder zu beleben.

**[0003]** Obwohl die Ischämie in verschiedenen Bereichen des Körpers auftreten kann, so ist oftmals das Herzgewebe, das Myocardium, von der Ischämie betroffen, aufgrund koronarer Arterienerkrankungen, Verschluss der Koronararterien, die andererseits dem Myocardium Blut zuführen. Das von Ischämie betroffene Muskelgewebe kann Schmerzen hervorrufen und zu einem Infarkt des Gewebes führen. Die Ischämie kann behandelt werden, falls das Gewebe lebensfähig geblieben ist, trotz der unzureichenden Versorgung von mit Sauerstoff angereichertem Blut, indem der Blutfluss zu dem betroffenen Gewebe wieder hergestellt wird.

**[0004]** Die Behandlung der Myocardischämie ist Gegenstand mehrerer Verfahren gewesen, die dazu bestimmt sind, die Blutzufuhr zu dem betroffenen Bereich wieder herzustellen. Das "coronary artery bypass grafting (CABG)" beinhaltet das Graften eines venösen Segments zwischen der Aorta und der Koronararterie, um den verschlossenen Abschnitt der Arterie zu umgehen. Wenn der Blutfluss zu dem Abschnitt der Koronararterie jenseits des Verschlusses umgeleitet worden ist, ist die Zufuhr von mit Sauerstoff angereichertem Blut zu dem Bereich des ischämischen Gewebes wieder hergestellt.

**[0005]** Frühere Forscher vor mehr als dreißig Jah-

ren berichteten von vielversprechenden Ergebnissen bezüglich der Revaskularisierung des Myocardiums durch Durchstechen des Muskels, um mehrere Kanäle für den Blutfluss zu erzeugen. Sen, P.K. et al., "Transmyocardial Acupuncture: A New Approach to Myocardial Revascularization", Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol. 50, Nr. 2, August 1965, Seiten 181-189. Obwohl andere von Erfolgen mit unterschiedlichem Ausmaß bezüglich verschiedener Verfahren zum Durchstechen des Myocardiums, um den Blutfluss zum Muskel wieder herzustellen, berichtet haben, so sind viele auf gemeinsame Probleme gestoßen, wie z.B. der Verschluss der erzeugten Kanäle. Verschiedene Techniken zum Perforieren des Muskelgewebes, um einen Verschluss zu vermeiden, sind von Forschern berichtet worden. Diese Techniken umfassen das Durchstechen mit einer massiven scharfen Drahtspitze, einem hypodermischen Schlauch und dem physikalischen Dehnen des Kanals nach seiner Bildung. Angeblich haben viele dieser Verfahren zu Trauma und Reißen des Gewebes geführt, was schließlich zum Verschluss des Kanals führt.

**[0006]** Ein alternatives Verfahren zum Erzeugen von Kanälen, das im Wesentlichen das Problem des Verschließens vermeidet, beinhaltet die Verwendung der Lasertechnologie. Forscher haben von Erfolgen berichtet, dass sie offene Kanäle in dem Myocardium dadurch aufrecht erhalten, dass die Kanäle mit der Wärmeenergie eines Lasers gebildet werden. Mirhoseini, M. et al., "Revascularization of the Heart by Laser", Journal of Microsurgery, Vol. 2, Nr. 4, Juni 1981, Seiten 253-260. Der Laser hat angeblich Kanäle in dem Gewebe gebildet, die sauber waren und ohne Rissbildung und Trauma erzeugt wurden, was wiederum nahelegt, dass keine Vernarbung auftritt und dass die Kanäle weniger dazu neigen, als Folge der Heilung zu verschließen. Das US-Patent Nr. 5,769,843 (Abela et al.) offenbart die Erzeugung von TMR-Kanälen mittels eines Lasers unter Einsatz eines auf einem Katheter basierenden Systems. Abela offenbart ebenso ein magnetisches Navigationssystem, um den Katheter zu der erwünschten Position im Herzen zu führen. Die Aita-Patente 5,380,316 und 5,389,096 offenbaren eine andere Herangehensweise an ein auf einem Katheter basierendes System für die TMR.

**[0007]** Obwohl es in einem gewissen Maß öffentlich anerkannt ist, dass die transmyocardiale Revaskularisation (TMR) bei einem Katheterverfahren ohne Einsatz eines Lasers wünschenswert wäre, so gibt es jedoch keine Anzeichen dafür, dass solche Verfahren bereits in die Praxis umgesetzt worden sind. Zum Beispiel offenbart das US-Patent Nr. 5,429,144 Wilk das Einführen eines expandierbaren Implantats in einen vorgebildeten Kanal, der in dem Myocardium erzeugt wurde, um einen Blutfluss von dem linken Ventrikel in das Gewebe zu erzeugen.

**[0008]** Das Ausführen einer TMR durch Platzieren von Stents in das Myocardium ist ebenso in dem US-Patent Nr. 5,810,836 (Hussein et al.) offenbart. Das Hussein-Patent offenbart mehrere Stent-Ausführungsformen, die durch das Epicardium des Herzens in das Myocardium abgegeben und so positioniert werden, dass sie zum linken Ventrikel hin offen sind. Die Stents dienen dazu, einen offenen Kanal in dem Myocardium aufrecht zu erhalten, durch den das Blut von dem Ventrikel eintritt und das Myocardium durchblutet.

**[0009]** Die Angiogenese, das Wachstum von neuen Blutgefäßen in Gewebe, ist Gegenstand zunehmender Studien in den vergangenen Jahren gewesen. Ein solches Blutgefäßwachstum sieht eine neue Zufuhr von mit Sauerstoff angereichertem Blut in einem Gewebereich vor, das das Potential besitzt, eine Anzahl von Gewebe- und muskulärer Krankheiten, insbesondere die Ischämie, zu heilen. Die Studie hat sich vor allem darauf konzentriert, angiogenetische Faktoren, wie z.B. menschliche Wachstumsfaktoren, die das Ergebnis von Gentechnikverfahren sind, zu perfektionieren. Es ist berichtet worden, dass die Injektion eines solchen Wachstumsfaktors in das Myocardgewebe die Angiogenese an dieser Stelle auslöst, was sich durch ein neues dichtes Kapillarnetzwerk in dem Gewebe zeigt. Schumacher et al., "Induction of Neo-Angiogenesis in Ischemic Myocardium by Human Growth Factors", *Circulation*, 1998; 97:645-640. Die Autoren bemerken, dass solch eine Behandlung eine Herangehensweise in Bezug auf das Management verbreiteter koronarer Herzkrankheiten sein könnte, nachdem alternative Verfahren der Verabreichung entwickelt worden sind.

**[0010]** Mechanische Vorrichtungen zum Abgeben therapeutischer Substanzen an das Myocardium sind offenbart worden. Die internationale Patentveröffentlichung WO 98/05307 von Local Med. Inc. offenbart ein Verfahren zur Verwendung einer herkömmlichen festen Spritze und einer Nadel, um Zugang zum Myocardium und dem linken Ventrikel zu schaffen, wodurch eine therapeutische Substanz, wie z.B. ein angiogenetischer Faktor, abgegeben werden kann.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0011]** Die vorliegende Erfindung ist in Anspruch 1 bestimmt. Sie sieht eine transthorakale Arzneimittelabgabevorrichtung vor, die speziell dazu ausgebildet ist, genauestens in das Myocardium zur genauen Verabreichung einer therapeutischen Substanz, wie z.B. einem Arzneimittel, eingesetzt zu werden. Die Vorrichtung weist eine Spritze mit einem Abgaberöhrchen auf, das das Myocardium über das Epicardium durchdringen kann, um zum linken Ventrikel vorzudringen. Zugang zum Herzen wird durch den Thorax gewonnen. Ein Druckmonitor, der der Vorrichtung zugeordnet ist, zeigt die Position der distalen Spitze des

Abgaberöhrchens an. Es wird darauf hingewiesen, dass in der Diskussion der Erfindung in der Beschreibung "distal" die Richtung entlang dem Zugangsweg der Vorrichtung anzeigt, die in das Innere des Patienten führt, und "proximal" die Richtung entlang des Zugangsweges anzeigt, die aus dem Patienten führt. Der Druck kann durch das Abgaberöhrchen oder durch ein separates Druckröhrchen, das dem Abgaberöhrchen zugeordnet ist, überwacht werden. Die Höhe des von dem Röhrchen der Vorrichtung gemessenen Drucks informiert speziell den Arzt darüber, ob die distale Öffnung des Röhrchens das Myocardium vollständig durchdrungen hat, um den linken Ventrikel zu erreichen. Im Falle eines getrennten Abgabe- und Druckröhrchens ist der Abstand zwischen der Öffnung des Druckröhrchens und der Öffnung des Arzneimittelabgaberöhrchens bekannt, so dass der Benutzer bestimmen kann, ob die Öffnung des Arzneimittelabgaberöhrchens weiterhin sich in dem Myocardium befindet, und deshalb ordnungsgemäß platziert ist, um ein Arzneimittel in das Myocardium zu injizieren. Mehrere Arzneimittelabgaberöhrchen können der Vorrichtung zugeordnet sein, um das Arzneimittel schneller durch mehrere Öffnungen an das Myocardium abzugeben. Es wird darauf hingewiesen, dass in der gesamten Beschreibung "Arzneimittel" sämtliche verschiedene therapeutische Substanzen umfasst, die dem Körper nützlich sein können, einschließlich pharmazeutischer Mittel, gentechnisch veränderter Substanzen oder natürlicher Substanzen.

**[0012]** Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Arzneimittelabgabevorrichtung vorzusehen, die zum Myocardium und dem linken Ventrikel des Herzens transthorakalisch vordringen und auf genaueste Weise die Position der distalen Spitze der Vorrichtung innerhalb des Herzens anzeigen kann.

**[0013]** Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, eine Arzneimittelabgabevorrichtung vorzusehen, die in der Lage ist, eine therapeutische Substanz an das Myocardium des Herzens auf genaue und einfache Weise abzugeben.

**[0014]** Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, eine Arzneimittelabgabevorrichtung vorzusehen, die in der Lage ist, eine therapeutische Substanz an das Myocardium des Herzens auf rasche Weise über eine Mehrzahl von Abgabedurchführungen abzugeben.

**[0015]** Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, eine Arzneimittelabgabevorrichtung vorzusehen, die in der Lage ist, eine Mehrzahl von Abgabepunkten in dem Myocardium über einen einzelnen Zugang zum Herzen zu erreichen.

**[0016]** Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, eine Arzneimittelabgabevorrichtung zur Platzierung

innerhalb des Herzens vorzusehen, die einem Drucksensor zugeordnet ist, welcher eine angemessene Empfindlichkeit besitzt, um unterscheiden zu können, ob die Öffnung des Drucksensors sich in dem Myocardium oder in dem linken Ventrikel befindet.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0017] Die voranstehenden und andere Aufgaben und Vorteile der Erfindung werden anhand der folgenden Beschreibung unter Bezugnahme auf die beigefügten schematischen Zeichnungen deutlicher, von denen:

[0018] **Fig. 1** eine schematische Querschnittsdarstellung des linken Ventrikels des menschlichen Herzens ist, in das die Arzneimittelabgabevorrichtung der vorliegenden Erfindung durch das myocardiale Gewebe eingeführt ist;

[0019] **Fig. 2** eine detaillierte Querschnittsdarstellung eines Abschnitts des myocardialen Gewebes ist, das von der Arzneimittelabgabevorrichtung der vorliegenden Erfindung durchdrungen worden ist; und

[0020] **Fig. 3** eine detaillierte Querschnittsdarstellung eines Abschnitts des myocardialen Gewebes ist, das durch eine alternative Ausführungsform der Arzneimittelabgabevorrichtung der vorliegenden Erfindung durchdrungen worden ist.

#### Beschreibung der illustrativen Ausführungsformen

[0021] **Fig. 1** zeigt eine Querschnittsansicht des linken Ventrikels des Herzens **1**, der durch die Arzneimittelabgabevorrichtung der vorliegenden Erfindung durchdrungen worden ist. Die Ausführungsform mit mehreren Röhren **10** setzt sich zusammen aus einem Druckröhrchen **12** zum Überwachen des Drucks und einem Abgaberöhrchen **14** zum Verabreichen der therapeutischen Substanz oder des Arzneimittels in das Myocardium **4**. Die Röhren können metallische subkutane bzw. Injektionsröhren oder beliebige Röhren aufweisen, die derart ausgebildet sind, dass sie eine ausreichende Festigkeit und Schärfe besitzen, um Gewebe zu durchdringen. Die Röhren sind seitlich und parallel zueinander verbunden, sind aber versetzt, so dass das Druckröhrchen sich über das Abgaberöhrchen hinaus erstreckt. Sowohl das Druckröhrchen **12** als auch das Abgaberöhrchen **14** besitzen scharfe distale Spitzen **16** und **18** und offene distale Öffnungen **20** bzw. **22**. Die Vorrichtung wird durch den Thorax und die epicardiale Oberfläche **8** des Herzens eingeführt und durch das Myocardium **4** so weit bewegt, bis das Druckröhrchen **12** den linken Ventrikel **2** durchdringt. Hinsichtlich einer Veröffentlichung eines seitlich angeordneten Röhrens in Form eines Katheters mit zwei Lumen zur Verwendung bei der Hämodialyse wird Bezug auf die US-A-4202332 genommen, die ein distales Ende ei-

nes Katheters offenbart, in dem die distalen Enden des inneren und äußeren Katheterlumens relativ zueinander gestapelt sind.

[0022] Das proximale Ende des Abgaberöhrchens **14** ist mit einer unter Druck gesetzten Quelle einer therapeutischen Substanz verbunden, wie sie z.B. durch eine Spritze vorgesehen wird (nicht gezeigt). Das Druckröhrchen ist an seinem proximalen Ende **24** mit einem Druckmonitor (nicht gezeigt) zum Messen des Drucks, der an der distalen Öffnung **20** des Druckröhrchens erfasst wird, verbunden. Beim Einführen des Druckröhrchens durch das Gewebe des Herzens ist der gemessene Druck gering; sobald die Drucköffnung **20** den linken Ventrikel **2** erreicht, nimmt jedoch der gemessene Druck drastisch zu, was dem Arzt signalisiert, dass der Ventrikel erreicht worden ist.

[0023] Der Abstand **D** zwischen dem relativen Abstand in Längsrichtung des Druckröhrchens und des Abgaberöhrchens (gemessen von der distalen Spitze **16** zur distalen Spitze **18**) ist bekannt. Beim Vorwärtsbewegen der Vorrichtung in das Herz ist zu dem Zeitpunkt, zu dem der Druck drastisch zunimmt, deshalb nicht nur die Position der distalen Spitze **16** bekannt (nachdem die endokardiale Oberfläche **6** durchdrungen worden ist, um in den Ventrikel **12** vorzudringen), sondern es ist ebenso die Position der distalen Spitze **18** des Abgaberöhrchens relativ zu der endokardialen Oberfläche **6** bekannt. Falls es erwünscht ist, eine therapeutische Substanz bis zu einer gewissen Tiefe unterhalb der endokardialen Oberfläche **6** des Myocardiums **4** abzugeben, kann deshalb das Druck- und Abgaberöhrchen **12** und **16** relativ zueinander derart angeordnet sein, um diesen Abstand **D** zwischen ihren distalen Spitzen **16** und **18** vorzusehen. Nach Durchdringung des Ventrikels kann die therapeutische Substanz aus der Abgabeöffnung **22** in dem erwünschten Abstand unterhalb der endokardialen Oberfläche **6** abgegeben werden. Bei diesem Vorgang kann das Druckröhrchen **12** ebenso dazu verwendet werden, Kontrastmittel in den Ventrikel zu injizieren, um so die Sichtbarmachung der Position der Vorrichtung zu unterstützen. **Fig. 3** zeigt eine Variation der Mehrfachröhrchen-Ausführungsform, bei der eine Mehrzahl von Abgaberöhrchen zum Einsatz kommt, von denen jedes um einen Abstand unterhalb der distalen Spitze des Druckröhrchens **12** beabstandet ist. Der Zweck der Mehrfachabgaberöhrchen ist es, eine erhöhte Arzneimittelabgabefähigkeit an umgebendes myokardiales Gewebe **4** mit jeder Durchdringung der Vorrichtung in das Herz vorzusehen.

[0024] Von dem Voranstehenden wird deutlich, dass die Erfindung eine Arzneimittelabgabevorrichtung und ein Verfahren zum Abgeben therapeutischer Substanzen an das Myocardium auf rasche und genaue Weise vorsieht, indem Zugang zum Thorax mit einer Spritzen-Abgaberöhrchenvorrichtung

erhalten wird.

**[0025]** Zusätzlich sieht die vorliegende Erfindung eine Vorrichtung zum Zugänglichmachen mehrerer Punkte auf der endokardialen Oberfläche des Myocardiums bei nur einer einzelnen Durchdringung in das Herz vor.

**[0026]** Es ist jedoch offensichtlich, dass die voranstehende Beschreibung der Erfindung lediglich illustrativ ist, und dass andere Modifikationen, Ausführungsformen und Äquivalente sich dem Fachmann erschließen.

### **Patentansprüche**

1. Transthorakale Arzneimittelabgabevorrichtung mit:

einem mit einem Druckmessröhrchen (**12**) verbundenen Drucksensor und einem Arzneimittelabgaberöhrchen (**14**), das mit dem Druckmessröhrchen parallel, aber versetzt derart verbunden ist, dass sich ein Röhrchen über das andere hinaus um einen bekannten Abstand erstreckt, und sowohl das Druckmessröhrchen (**12**) als auch das Arzneimittelabgaberöhrchen (**14**) eine angespitzte distale Spitze besitzen.

2. Therapeutische Arzneimittelabgabevorrichtung nach Anspruch 1, des weiteren mit:

einer Bezugsquelle einer therapeutischen Substanz, die mit dem Arzneimittelabgaberöhrchen verbunden ist.

3. Therapeutische Arzneimittelabgabevorrichtung nach Anspruch 1, bei der der bekannte Abstand zwischen den Enden der versetzten Röhrchen geringer als die Dicke des Myocardiums eines Patienten ist.

4. Transthorakale Arzneimittelabgabevorrichtung nach Anspruch 1, bei der sich das Druckmessröhrchen über das Arzneimittelabgaberöhrchen hinaus erstreckt.

5. Thorakale Arzneimittelabgabevorrichtung nach Anspruch 1, ferner mit einer Mehrzahl von Arzneimittelabgaberöhrchen.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

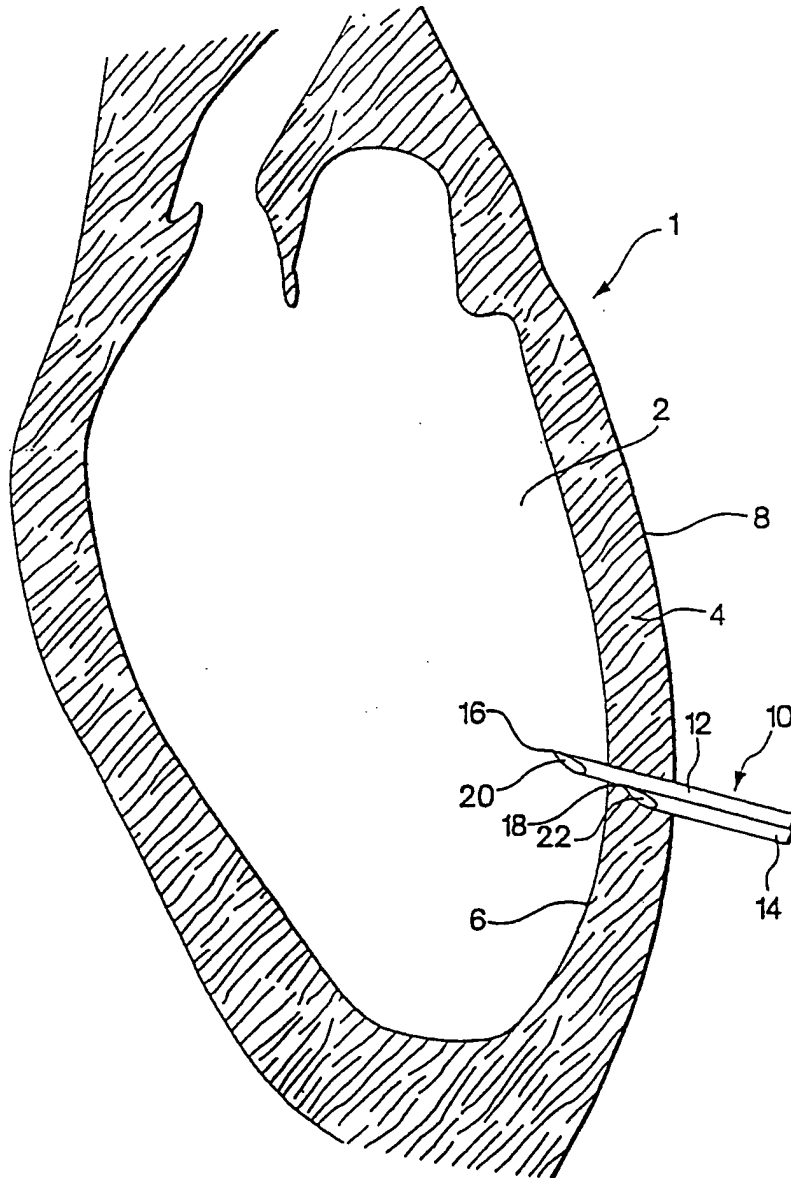


Fig. 1

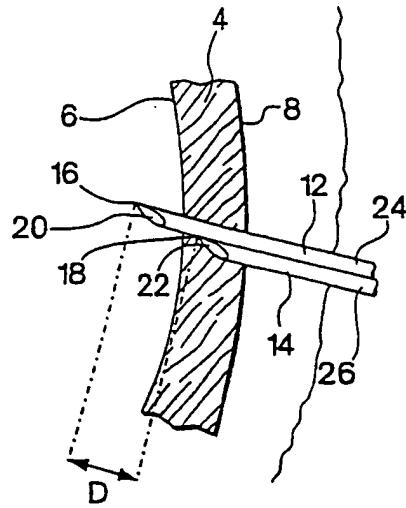


Fig. 2

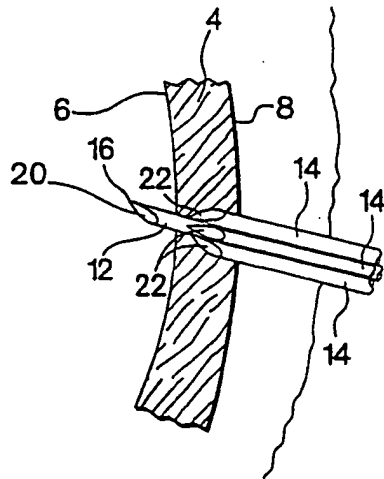


Fig. 3