

(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2005-518874

(P2005-518874A)

(43) 公表日 平成17年6月30日(2005.6.30)

(51) Int.Cl.⁷

A61M 25/00

F I

A61M 25/00

314

A61M 25/00

410Z

テーマコード (参考)

4C167

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)

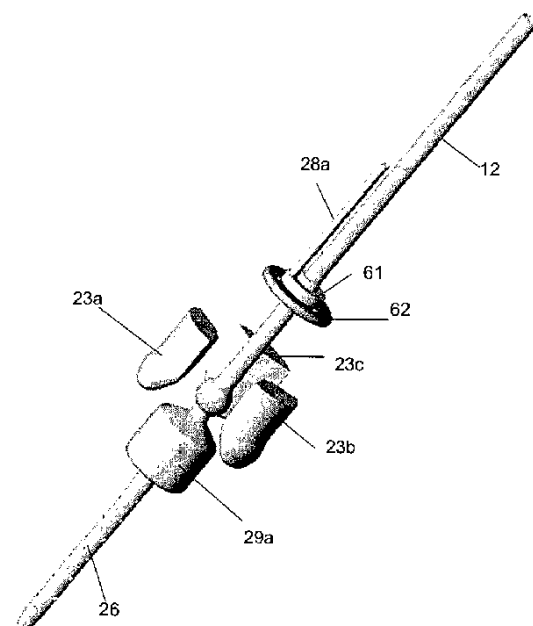
(21) 出願番号 特願2003-572616 (P2003-572616)
 (86) (22) 出願日 平成15年2月25日 (2003.2.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年10月29日 (2004.10.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/005725
 (87) 国際公開番号 W02003/074105
 (87) 国際公開日 平成15年9月12日 (2003.9.12)
 (31) 優先権主張番号 10/087,599
 (32) 優先日 平成14年2月28日 (2002.2.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504328794
 コラゾン テクノロジーズ インコーポレ
 ーティッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 メン
 ロ パーク ジェファーソン ドライブ
 191
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100108774
 弁理士 橋本 一憲
 (74) 代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一
 (72) 発明者 コンスタンツ ブレント アール,
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 クパ
 チーノ バブ ロード 10201
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多孔性アプリケーターを備える局所的流体送達およびその使用方法序文

(57) 【要約】

多孔性アプリケーターを有する流体送達装置および標的
 部位への流体の高度に局在化された送達においてこれを
 使用する方法が提供される。本発明の装置は、標的送達
 部位に接触させるために流体が流動しなければならない
 多孔性アプリケーターを有する。本発明の装置は、標的
 部位への流体の局在化された送達が望ましい種々の流体
 送達用途における用途を見出している。また、本発明の
 流体送達装置を含むシステムおよびキットも提供されて
 いる。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

以下を含む、流体を標的生理学的部位と局所的に接触させるための装置：

(a)近位端および遠位端を備えた流体送達要素；

(b)流体が標的生理学的部位と接触するには通過する必要がある、流体送達要素の遠位端に設けられた多孔性領域；ならびに

(c)吸引要素。

【請求項 2】

多孔性領域が、多孔性アプリケーションタである、請求項1記載の装置。

【請求項 3】

多孔性領域が、多孔性流体流路である、請求項2記載の装置。

【請求項 4】

多孔性流体流路が、流体送達要素の遠位端から始まり、かつ流体が、吸引要素によって多孔性流路を通して引き込まれる、請求項3記載の装置。

【請求項 5】

多孔性流体流路の一部が、流体不透過性材料によって隔てられている、請求項3記載の装置。

【請求項 6】

多孔性アプリケーションタが、多孔性チップである、請求項2記載の装置。

【請求項 7】

装置が、外部エネルギー適用要素を含む、請求項1記載の装置。

【請求項 8】

外部エネルギー適用要素が、音波エネルギー適用要素である、請求項1記載の装置。

【請求項 9】

装置が、経皮的装置である、請求項1記載の装置。

【請求項 10】

装置が、開腹手術装置である請求項1記載の装置。

【請求項 11】

装置が、さらに、第二流体送達要素を含む、請求項1記載の装置。

【請求項 12】

以下を含む、標的血管部位に流体を局所的に接触させるための血管用流体送達装置：

(a)近位端および遠位端を備えた流体送達内腔；

(b)吸引内腔；ならびに

(c)流体が標的血管部位と接触するには、多孔性流体流路を通過する必要がある、流体が吸引内腔によって多孔性流体流路を通して引き込まれるように、流体送達内腔の近位端に設けられた多孔性流体流路。

【請求項 13】

多孔性流体流路の一部が、流体不透過性材料によって隔てられている、請求項12記載の装置。

【請求項 14】

装置が、多孔性流体流路から流体を誘導する流体誘導要素をさらに含む、請求項12記載の装置。

【請求項 15】

装置が、外部エネルギー適用要素を備えている、請求項14記載の装置。

【請求項 16】

外部エネルギー適用要素が、音波エネルギー適用要素である、請求項12記載の装置。

【請求項 17】

装置が、第二流体送達用要素をさらに含む、請求項12記載の装置。

【請求項 18】

多孔性流体流路が、血管構造に適合するよう形状が決められている、請求項12記載の装

10

20

30

40

50

置。

【請求項 19】

血管構造が、弁洞である、請求項18記載の装置。

【請求項 20】

弁洞が、大動脈洞である、請求項19記載の装置。

【請求項 21】

以下を含む、大動脈弁を流体と局所的に接触させる装置：

(a)近位端および遠位端を備えた流体送達内腔；

(b)吸引内腔；ならびに

(c)流体が大動脈弁と接触するには、多孔性流体流路を通過する必要がある、流体が吸引内腔によって多孔性流体流路を通して引き込まれるように、大動脈弁の大動脈洞の内側に嵌るよう形状が決められており、かつ流体送達内腔の遠位端に位置している、多孔性流体流路。 10

【請求項 22】

装置が、大動脈弁の各異なった大動脈洞について、それぞれ別々の多孔性流体流路を含む、請求項21記載の装置。

【請求項 23】

装置が、大動脈弁心室閉塞要素をさらに含む、請求項21記載の装置。

【請求項 24】

大動脈弁心室閉塞要素が、バルーンである、請求項23記載の装置。 20

【請求項 25】

大動脈弁心室閉塞要素が、プラグである、請求項23記載の装置。

【請求項 26】

装置が、シャント要素をさらに含む、請求項21記載の装置。

【請求項 27】

装置が、多孔性流体流路の近位に、キャップ要素をさらに含む、請求項21記載の装置。

【請求項 28】

装置が、多孔性流体流路から流体を誘導する流体誘導要素をさらに含む、請求項21記載の装置。 30

【請求項 29】

装置が、外部エネルギー適用要素を含む、請求項21記載の装置。

【請求項 30】

外部エネルギー適用要素が、音波エネルギー適用要素である、請求項29記載の装置。

【請求項 31】

以下を含む、大動脈弁を流体と局所的に接触させる装置：

(a)近位端および遠位端を備えた流体送達内腔；

(b)吸引内腔；ならびに

(c)流体が大動脈弁と接触するには、多孔性流体流路を通過する必要がある、流体が吸引内腔によって多孔性流体流路を通して引き込まれるように、大動脈弁の大動脈洞の内側に嵌るよう形状が決められており、かつ流体送達内腔の遠位端に位置している、3本の別々の多孔性流体流路； 40

(d)大動脈弁心室閉塞要素；

(e)シャント；ならびに

(f)キャップ要素。

【請求項 32】

装置が、多孔性流体流路から流体を誘導する流体誘導要素をさらに含む、請求項31記載の装置。

【請求項 33】

装置が、外部エネルギー適用要素を含む、請求項31記載の装置。

【請求項 34】

外部エネルギー適用要素が、音波エネルギー適用要素である、請求項33記載の装置。

【請求項35】

以下の段階を含む、標的部位に流体を局所的に接触させる方法：

請求項1記載の装置の多孔性アプリータを、標的部位に隣接して載置する段階；および

流体を多孔性アプリータを通して流して、流体を標的部位と接触させる段階。

【請求項36】

多孔性アプリータが、多孔性流路である、請求項35記載の方法。

【請求項37】

標的部位が、血管部位である、請求項35記載の方法。

10

【請求項38】

流体が、溶解液である、請求項35記載の方法。

【請求項39】

溶解液が、低pH溶液である、請求項38記載の方法。

【請求項40】

低pH溶液が、HCl溶液である、請求項39記載の方法。

【請求項41】

装置が、第二流体送達内腔をさらに含み、かつ

方法が、第二流体を標的部位に接触させる段階をさらに含む、請求項35記載の方法。

【請求項42】

20

第二流体が、溶解液の希釈液である、請求項41記載の方法。

【請求項43】

溶解液の希釈液が、緩衝液である、請求項42記載の方法。

【請求項44】

以下を含む、標的血管部位に流体を送達する際に使用するシステム：

請求項1記載の流体送達装置；

第一流体を格納する第一流体容器；および

真空吸引要素。

【請求項45】

流体が、溶解液である、請求項44記載のシステム。

30

【請求項46】

溶解液が、低pH溶液である、請求項45記載のシステム。

【請求項47】

低pH溶液が、HCl溶液である、請求項46記載のシステム。

【請求項48】

システムが、第二流体を格納する第二流体容器をさらに含む、請求項44記載のシステム

。

【請求項49】

第二流体が、溶解液の希釈液である、請求項48記載のシステム。

【請求項50】

40

溶解液の希釈液が、緩衝液である、請求項48記載のシステム。

【請求項51】

以下を含む、標的部位に流体を送達し、標的部位から流体を除去する際に使用するキット：

(a)請求項1記載の流体送達装置；および

(b)標的部位に流体を接触させる装置を使用するための説明書。

【請求項52】

キットが、溶解液、または溶解液の少なくとも1種の成分をさらに含む、請求項51記載のキット。

【請求項53】

50

キットが、溶解液の希釈液、または溶解液の希釈液の少なくとも1種の成分をさらに含む、請求項51記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明の分野は流体送達であり、特に生理学的部位への局在化された流体送達である。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

流体を治療中の被験者に投与する現在実施されている医学的手法は多数あり、このような手法には、薬物送達、造影剤送達、灌流等が挙げられる。多数の状況において、治療中の被験者の特定の領域または位置(すなわち、部位)に局在化された流体送達を提供することが望ましい。このような状況には、毒物が投与され、その毒物の全身毒性を低下することが望ましいもの、高価な薬剤が投与され、標的送達が意図された目的に十分であるもの等が挙げられる。

【0003】

種々の手法に使用するために数多くの異なる局在化された流体送達装置が開発されている。例えば、特定の部位に局在化された流体送達を提供する数多くの異なる流体送達装置、例えば、カテーテルおよび非-カテーテル装置が開発されて、種々の異なる用途において使用されている。多数のこのような態様において、流体送達装置は、標的部位の周囲に隔離された環境を作成するために種々の隔離要素を備えるという点において、比較的複雑である。このような装置は有効となりうるが、隔離された環境は、典型的には、標的部位よりかなり広く、標的部位に隣接する望ましくない領域に流体が接触する。

【0004】

従って、被験者の特定の領域、位置または部位への局在化された流体送達に使用するための別の流体送達装置を開発する必要性が耐えることなく存在している。シンプルで、標的部位に隣接する領域への流体の接触があつたとしても最小で、標的部位への高度に局在化された正確な流体の送達を提供するこのような装置の開発は特に関心対象であると思われる。

【0005】

関連文献

一般的な関心対象の米国特許には、米国特許第4,445,892号、同第4,573,966号、同第4,610,662号、同第4,636,195号、同第4,655,746号、同第4,690,672号、同第4,824,436号、同第4,911,163号、同第4,976,733号、同第5,059,178号、同第5,090,960号、同第5,167,628号、同第5,195,955号、5,222,941号、同第5,370,609号、同第5,380,284号、同第5,443,446号、同第5,462,529号、同第5,496,267号、同第5,785,675号および同第5,833,650号が挙げられる。米国特許第5,913,856号および米国特許第5,913,854号も関心対象である。またPCT公報国際公開公報第01/05210号も参照されたい。国際公開公報第00/03651号、国際公開公報第01/13985号および国際公開公報第01/15767号並びに米国特許第6,156,350号も関心対象である。

【発明の開示】

【0006】

発明の概要

多孔性アプリケーションターを有する流体送達装置および標的部位への高度に局在化された流体の送達においてこれを使用する方法が提供されている。本発明の装置は、標的送達部位に接触させるために、流体が流動しなければならない多孔性アプリケーションターを有する。開腹手術、例えば、「ハンドヘルド」および拍動中の心への適用などの例えば、インターベンショナル(intervential)方法に使用するための経皮的装置が提供されている。本発明の装置は、標的部位への局在化された流体の送達が望ましい種々の流体送達用途に用途を見

10

20

30

40

50

出している。また、本発明の流体送達装置を含むシステムおよびキットも提供されている。

【0007】

具体的な態様の説明

多孔性アプリーターを有する流体送達装置および標的部位への高度に局在化された流体の送達にこれを使用するための方法が提供されている。本発明の装置は、標的送達部位に接触させるために、流体が流動しなければならない多孔性アプリーターを有する。本発明の装置は、標的部位への局在化された流体の送達が望ましい種々の流体送達用途に用途を見出している。また、本発明の流体送達装置を含むシステムおよびキットも提供されている。

10

【0008】

本発明をさらに説明する前に、本発明の特定の態様の変更を加えることができ、それも添付の特許請求の範囲内に入るので、本発明は、以下に説明されている本発明の特定の態様に限定されないことが理解されるべきである。使用する用語は、特定の態様を説明する目的のためであり、限定する意図のものではないことも理解されるべきである。むしろ、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によって確立される。

【0009】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される単数形「ある1つの」および「その1つの」は、内容が明らかにそうでないことを記載していない限り、複数の言及の含むことに注目されるべきである。特に規定しない限り、本明細書において使用する全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者に普通に理解されるものと同じ意味を持つ。

20

【0010】

値の範囲が提供されている場合には、内容が明らかにそうでないことを記載していない限り、その範囲の上限と下限の間に、下限の単位の10分の1までの介在する各値および陳述されているその範囲内の任意の他の陳述されているまたは介在している値は本発明に含まれることが理解されるべきである。このような狭い範囲の上限および下限はその狭い範囲に独立に含まれてもよく、このような態様も本発明に含まれ、陳述されている範囲の具体的に排除される任意の限界による。陳述されている範囲が限界の一方または両方を含む場合には、含まれる限界の一方または両方を排除した範囲も本発明に含まれる。

30

【0011】

本明細書に記載する全ての文献は、その文献に記載されていて、記載されている本発明に関連して使用されと思われる要素を記載および開示する目的のために参照として本明細書に組み入れられている。

【0012】

上記に要約するように、本発明は流体送達装置および標的部位、特に内部の生理学的標的部位への高度に局在化された流体の送達を提供する用途のための方法を提供する。本発明をさらに記載する際には、まず流体送達装置をかなり詳細に記載し、次に局在化された流体送達に本発明の装置を使用する方法並びに本発明の方法を実施する際に用途を見出しているキットおよびシステムの概要が続く。

40

【0013】

流体送達装置-一般的な特徴

上記に要約するように、本発明は、内部標的部位または外部標的部位であってもよい被験者の標的部位、すなわち、生理学的標的部位への流体の局在化された送達のための流体送達装置を提供する。標的部位は被験者の特定の領域、位置または領域を意味し、「被験者」という用語は、動物、例えば、は虫類、鳥類、哺乳類等を言及するために使用され、被験者は通常哺乳類、例えば、霊長類、有蹄類(ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタなどの有蹄動物)、イヌ、ネコ等であり、被験者は、多数の態様において、霊長類であり、しばしばヒトである。局在化された送達を提供する際、本発明の装置はまた標的部位から流体を取り出す。本発明の装置の特徴は、標的部位に接触させるために、流体送達/標的部位との接

50

触中に流体が流動しなければならない多孔性アプリケーションターの存在である。

【0014】

本発明の流体送達装置は、少なくとも以下の要素を有することによって特徴づけられる：(a)多孔性アプリケーションター、(b)流体送達要素および(c)吸引要素。これらの要素は、標的部位への流体の高度に局在化され、制御された送達を提供するために連携して作動する。標的部位は内部または外部標的部位である。これらの特徴の各々はここで別個にさらに詳細に説明されている。

【0015】

多孔性アプリケーションター

多孔性アプリケーションターは、流体の定量構造として働き、投与または送達時に流体が接触する標的部位の領域を限定し、それによって高度に局在化された流体の送達を提供する多孔性構造である。多孔性の領域、例えば、多孔性チップは、流体と被験者の標的部位の望ましい接触を提供すると同時に、標的部位に近位の非-標的部位への流体の流動を制限する多孔性を有する。アプリケーションターの多孔性は一定であってもまたは異なってもよく、すなわち、アプリケーションターの多孔性はアプリケーションター全体にわたって同一であってもまたはアプリケーションターの異なる領域で変化してもよく、例えば、多孔性の勾配が存在してもよい。典型的には多孔性領域の多孔性は約20~1000 μ の範囲であり、通常約30~250 μ の範囲であり、さらに通常約35 μ ~70 μ の範囲である。多数の態様において、アプリケーションターの多孔性は、約0.1ml/hr~約100 l/hrの範囲、通常約600 ml/hr~約3 l/hrの範囲のアプリケーションターの流速を提供するように選択される。

10

20

【0016】

アプリケーションターの多孔性は、それを使用する予定の標的部位およびそれを使用する予定の特定の用途に応じて、数多くの異なる構成を有してもよい。例えば、ある種の態様において、例えば、多孔性アプリケーションターは、標的部位に対して形状が傾斜している構成を有してもよい。例えば、大動脈弁の弁膜に流体を送達する際に使用するように設計されている代表的な態様では、多孔性アプリケーションターは大動脈洞の内側に適合し、大動脈洞の実質的に表面全体に接触するように形作ることができる。または、多孔性アプリケーションターは、標的流体送達部位が組織の凹部または類似の構造である場合、メスの刃またはスパチュラのように形作ることができる。多孔性アプリケーションターが、以下に詳細に記載されている本発明のカテーテル態様などの、離れた外側の地点から内側の血管部位に流体を送達するために設計されている送達装置の一部であるさらに他の態様において、多孔性アプリケーションターは、標的部位に接触するために流体が流動しなければならない円筒形または類似の他の構成のように形作ることができる。上記の例は単に代表例であり、多孔性アプリケーションターは標的流体送達部位に対して任意の便利な方法で構成することができ、これも本発明の範囲内であることは当業者に容易に明らかである。

30

【0017】

所定の装置は、以下に詳細に記載するように、単一の多孔性アプリケーションターを有してもまたは多数のアプリケーションターを有してもよく、この場合アプリケーションターは別個の流体接触要素の一部であってもよい。例えば、以下に記載する代表的な態様のあるものにおいて、本発明の装置は3つの別個のアプリケーションター/流体接触要素を有し、大動脈弁の各弁膜用である。多孔性アプリケーションター/流体接触要素は、その用途の推奨される特定のプロトコルの性質に応じて、装置の残りの部分から離脱可能であってもよい。例えば、ある態様において、多孔性アプリケーションターは、以下に詳細に記載するように、装置の残りの部分から離脱可能であり、使用中は装置に取り付けられる。

40

【0018】

多孔性アプリケーションターの特定の寸法および形状は、装置および送達される予定の流体並びに実施される手法に応じて大きく異なってもよいが、多孔性アプリケーションターは、一般に、約0.1~約1 kg、通常約1g~約100 g、さらに通常約5g~約50gの範囲の全体の重量を有する。

【0019】

50

上記に示すように、多孔性アプリケーションは、標的部に接触させるために、多孔性アプリケーションを介して流体を流動させる必要のある装置の位置に配置される。従って、多孔性アプリケーションは、典型的には、流体送達装置の遠位端(すなわち、装置のオペレーターから最も遠い末端または使用中に標的部に最も近い末端)に位置づけられる。

【0020】

ある装置の構成において、流体アプリケーションが多孔性流体流動通路となり、流動通路の側面が流体送達中標的部に接触するように、アプリケーションを通過する流体の流動は、標的部に接触するアプリケーションの遠位端と平行である。この構成を図1Bに例示し、この図では、アプリケーション10を通過する流体の流動は、矢印16で示すように、アプリケーションの遠位端14と平行である。この構成では、流体が矢印16の方向に流動すると、アプリケーション10の遠位端14の流動は、アプリケーションの遠位端または末端14が隣接する標的部に接触する。この態様は、新鮮な流体が常に標的部に接触することを保証する。

10

【0021】

他の装置構成において、多孔性アプリケーションは、流体送達中に標的部に接触するアプリケーションの遠位端と直角な方向に流体がアプリケーションを流動するように装置内に構成される。言い換えると、流体は、アプリケーションの遠位端に向かう方向にアプリケーション全体を通過して流動する。図1Aは、これらの態様においてアプリケーションを通過する流体の流動の代表例を提供する。図1Aにおいて、多孔性アプリケーション10は近位端12および遠位端14を有し、この場合遠位端14は、流体送達中に標的部に接触する末端である。矢印16は、アプリケーションを通過するすなわち、アプリケーションの遠位端14と直角の方向の流体流動の方向を示す。

20

【0022】

流体がアプリケーションの遠位端と平行または直角に流動するように装置を構成するかどうかは、特定の装置の構成および装置を使用するために設計する目的の用途によって異なる。これらの構成の各々の代表的な態様を以下に詳細に提供する。

【0023】

多孔性アプリケーションは、任意の便利な多孔性材料から製造される。関心対象の多孔性材料には、ポリマー材料、例えば、ポリエチレン、PTFE等などのプラスチック、金属、例えば、ステンレス鋼等、複合材料等が挙げられ、この場合、多孔性アプリケーションは主に、生理学的に適合性で、送達される流体とも適合性の任意の便利な材料から製造することができる。ある態様において、多孔性アプリケーションは、スポンジが置かれた面に適合するのとまさに同様に、多孔性アプリケーションが標的部との接触時に標的組織と同一平面上で並置するように、標的送達部位との接触時にある程度の弾性を提供し、それによって流体が接触する領域をさらに制御する弾性材料から製造される。これらの態様の多くにおいて、アプリケーションが製造される弾性材料はポリマー材料である。

30

【0024】

さらに他の態様において、多孔性アプリケーションは、モース尺度の判定が5の材料より「硬い」材料から製造され、例えば、硬度が少なくとも正長石の硬度であるように、それはモース尺度が少なくとも約6の「硬度」を有する。従って、材料は、物理的に改造する、例えば、それ自体を改造しないで、アパタイト構造と接触させる結果アパタイト構造の表面をスクラッチまたは変形することができる材料である。これらの特定の態様においてアプリケーションが製造される代表的な材料は金属、例えば、ステンレス鋼および生理学的に適合性の他の材料である。

40

【0025】

多孔性アプリケーションはまた、透過性領域および不透過性領域の両方を備える複合またはハイブリッド構造であってもよい。

【0026】

しかし、多数の好ましい態様において、多孔性アプリケーションは、上記に考察するように、使用時にアプリケーションを標的部に適合させる能力を提供する、従って流体の送達をより局在化する弾性材料から製造される。利便性のために、本発明の装置をこの好ましい

50

態様に関してここでさらに説明する。

【0027】

流体送達要素

本発明の装置は、多孔性アプリーケーター以外に、流体を流体源からアプリーケーターに搬送する流体送達要素も備える。流体送達要素は任意の便利な流体輸送構造であってもよく、多数の態様において管または類似の構造であり、例えば、流体が流動することができる内腔を有する細長い構造である。流体送達要素は、典型的には、細長い構造であり、遠位端および近位端を有し、この場合、上記のように、流体送達要素の遠位端は多孔性アプリーケーターの近位端と流体的に連絡している。流体送達要素の近位端は、少なくとも使用時には、標的部位に送達される予定の流体源、例えば、送達される予定の流体を含有する流体容器と流体的に連絡している。 10

【0028】

流体送達要素は細長い構造であるが、その長さは、特定の種類の装置、例えば、装置が開腹手術に使用するための「ハンドヘルド」装置であるか、または経皮的流体送達用途に使用するためのカテーテル装置であるかどうかに応じて大きく異なってもよい(本明細書において使用する「開腹手術」という用語は、外科医が標的部位を直接眼で見てアクセスするプロトコルを記載するために使用されるが、「経皮的」という用語は、外科医が標的部位を直接眼で見てアクセスしないで、蛍光スキニング装置などの可視化手段を使用するプロトコルに言及する)。 20

【0029】

従って、装置の長さは、約10～約300 cmの範囲であってもよく、しばしば約20～約200 cmの範囲であってもよい。遠隔からのアクセスを必要としない開腹手術用途に使用することが意図されている多数のハンドヘルド態様では、流体送達要素の長さは、しばしば約10 cm～約50 cmの範囲であり、通常約20 cm～約30cmの範囲である。装置が経皮的なアクセスに意図されている多数のカテーテル用途では、流体送達装置の長さは、典型的には、約50 cm～約300 cmの範囲であり、通常約100 cm～約200 cmの範囲である。

【0030】

流体送達要素は、多孔性アプリーケーターに望ましい流速の流体を提供するように構成されている。従って、この要素は、典型的には、約0.1 ml/hr～約10.0l/hrの範囲、通常約600 ml/hr～約3 l/hrの範囲の流速を提供するように構成されている。本発明の要素が流体送達内腔、例えば、管または類似の構造の内側を含む多数の態様において、内腔の内径は、典型的には、約0.25 mm～約10 mmの範囲であり、通常約0.5 mm～約2 mmの範囲である。 30

【0031】

吸引要素

本発明の流体送達装置は、典型的には、標的部位から流体を除去する、および/または多孔性アプリーケーターを通過して流体を流動させる吸引要素をさらに備える(例えば、流体の流動が、標的部位に接触する遠位端と直角であるようなアプリーケーターの態様において)。従って、本発明の装置は、標的部位が、流体送達装置により新鮮な流体と常に接触されるように、標的部位に流体を局所的に流す装置として見ることができる。流体吸引要素は、一般に、流体並びに気体および組織片が少なくとも標的部位近辺または標的部位および/または装置の遠位端、例えば、多孔性アプリーケーターの遠位/接触部位、従って標的部位から流動できる1つ以上の開口部を有する流体流動通路である(または流体流動の回収通路)であり、この場合流体通路は陰性圧力要素、例えば、真空中に接続されて、吸引要素を介して標的部位から流体を引き出すのに十分な力を提供することができる。ある態様において、流体吸引要素の開口部(または複数の開口部)は、血管部位から流体および組織片を除去するのに十分に大きい有効総断面積を有する。 40

【0032】

第2流体送達要素

ある態様では、本発明の装置は、以下に詳細に記載するように、第2の流体送達要素、例えば、緩衝液送達要素を備える。この第2の流体送達要素は、この要素からの流体の送 50

達が多孔性アプリーケーターによる流体の送達に対してどのように望ましいかに応じて、装置の種々の異なる位置に存在してもよい。

【0033】

流体誘導要素

ある態様において、本発明の装置は、多孔性アプリーケーターから流体を誘導する働きをする要素を備える。多数のこのような態様において、この流体誘導要素は、多孔性アプリーケーターから流体を機械的に誘導し、結果として、多孔性アプリーケーターが接触している標的部位に流体を誘導する機械的要素である。多孔性アプリーケーターを圧縮して多孔性アプリーケーターから流体を誘導する機械的な誘導要素が特に関心対象である。これらの態様のあるものにおいて、機械的な誘導要素は、流体が周期的に多孔性アプリーケーターから誘導され、次いで多孔性アプリーケーターに引き戻されるように、多孔性アプリーケーターの周期的な圧縮および膨張を提供し、この場合、これらの態様は新鮮な流体が標的部位に反復的に誘導されることを確実にする際に有用である。多孔性アプリーケーターの下方に配置される膨張式バルーン並びに膨張および収縮することができるバネ要素等などの種々の異なる機械的な流体誘導要素を使用することができる。任意の便利なこのような要素を使用することができる。

10

【0034】

外部エネルギー適用要素

ある態様において、例えば、標的部位(例えば、大動脈弁)に外部エネルギーを適用して、石灰化沈着物を、血管部位から容易に除去することができる粒子または破片に機械的に破壊することを促進するために外部エネルギー適用要素が本発明の装置に備えられる。標的部位に外部エネルギーを適用する任意の技術を本発明の装置に備えることができる。従って、種々の外力を標的沈着物に適用して、標的沈着物を破壊または崩壊させることができるジェットまたは他のこのような技術を使用することができる。音波エネルギーの使用が多数の態様において特に興味深く、この場合、関心対象の音波エネルギーには低周波、可聴音および超音波が挙げられる。音波エネルギー、例えば、超音波は、循環器系組織と酸性治療液とを接触させている間中適用してもまたは治療期間の一部にだけ適用してもよい。他の態様において、音波エネルギーは、音波エネルギーは、溶解治療液を標的閉塞と接触させる数回の短い期間に適用される。本発明の方法に使用するのに好適な音波エネルギー要素は当業者に既知であり、容易に入手可能である。例えば、米国特許第5,695,460号、同第5,997,497号、同第6,047,700号、同第6,083,573号、同第6,113,570号および同第6,308,714号並びにそこに引用されている米国特許が挙げられ、全て、循環器系部位を含む生理学的部位に超音波を送達するための種々の小音波技術を記載しており、この場合このような技術には、経皮的送達技術が挙げられる。これらの特許の各々および超音波送達技術の考察に関してそこに引用されている特許の開示内容は参照として本明細書に組み入れられている。また、外部エネルギーを適用する機械的な手段も関心対象である。関心対象の機械的手段には、物理的に標的病変に接触し、それによって標的病変に物理的な外部エネルギーを適用する移動構造物、例えば、回転ワイヤー、ガイドワイヤーが挙げられる。

20

30

【0035】

追加の特徴

本発明の流体送達装置は、直接または1つ以上の取り付け手段を介して流体容器、例えば、酸性溶解流体容器、薬剤流体容器等に装置の近位端を取り付けることができることによってさらに特徴づけられる。多数の態様において、本発明の装置の近位端は、装置の吸引要素を介して流体を吸引する真空または陰圧要素に取り付ける手段を有することによってさらに特徴づけられる。典型的には、上記の取り付け要素は、当技術分野において既知の種々の弁を備えてもよいマニフォールドまたは同様の構造物である。

40

【0036】

製造方法

上記の流体送達装置は、便利なプロトコールを使用して製造することができ、この場合

50

押出成形、マイクロ加工(例えば、レーザードリル加工)等を含む、本発明の装置を製造するために使用することができるプロトコールは当業者に既知であり、当業者によって容易に実施される。

【0037】

流体送達装置-特殊な態様

上記に示すように、本発明の局在化された流体送達装置の種々の異なる態様が提供されている。上記のように、多孔性アプリケーションターの存在はこれらの態様の各々に共通である。本発明の装置は2つの異なる種類としてさらに特徴づけることができる：(a)例えば、図1Aに示すように、多孔性アプリケーションターが多孔性流体流動通路であるように、多孔性アプリケーションターが、アプリケーションターの遠位端に平行な方向にアプリケーションターを介して流体の流動を提供するものおよび(b)例えば、図1Bに示すように、多孔性アプリケーションターが、遠位端と直角の方向にアプリケーションターを介して流体の流動を提供するもの。以下のセクションは、本発明の流体送達装置のいくつかの異なる代表的な態様の説明を提供する。

10

【0038】

多孔性アプリケーションター-多孔性流体流動通路装置

本発明による流体送達装置のこのカテゴリーにおいて、多孔性アプリケーションターは、実際に、治療中に標的部位に接触するアプリケーションターの末端に平行に流体が流動する多孔性流体流動通路である。この流体通路は、上記のように、図1Aに例示されている。このカテゴリーの装置では、流体は多孔性アプリケーションターを介して、流体送達要素の遠位端から吸引要素に流動し、多孔性流動通路を通過する流体の流動を提供する。すなわち、吸引は多孔性アプリケーションターの流動通路を介して流体送達要素の遠位端から流体を吸引する。

20

【0039】

多種多様の異なる流体送達装置がこの広いカテゴリーの範囲内に入り、この場合、このような装置には、非-カテーテルまたは開腹手術装置、例えば、ハンド-ヘルド装置および例えば拍動心の手術用途のための経皮的 방법에使用してもよいものなどの経皮的装置、例えば、カテーテル系装置が挙げられる。大動脈弁の弁膜および関連する大動脈起始部組織と流体を接触させる際に使用するための代表的な特殊な解放手術装置は、この第1のカテゴリーに入る装置の代表としてここでさらに記載されている。

【0040】

大動脈弁流体送達装置

本発明の1つの代表的な局在化された流体送達装置は、以下に詳細に記載する、大動脈弁の弁膜と脱塩液などの流体を接触させるための装置である。以下に記載する装置は、開腹手術手技に使用されるハンド-ヘルド開腹手術装置に関して記載する。しかし、拍動心手術に使用できるような経皮的手技に使用するためのカテーテル系装置に構造を容易に適合させられることを当業者は考慮している。

30

【0041】

大動脈弁の弁膜の流体送達装置の代表的な態様を図2に図示する。図2では、局在化された流体送達装置20は大動脈弁を通過する血流を可能にすると同時に、大動脈弁の弁膜の大動脈側に高度に局在化された流体の送達を提供する。これらの機能を提供するために、装置20は、中心のシャフト22の周囲に配列された3つの別個の流体接触要素21a、21bおよび21cを備える。各流体接触要素(21a、bおよびc)は、不透過性バックリング(24aおよび24b)上に配置された多孔性アプリケーションター(23a、23b)から製造される。流体送達要素28aおよび28bは、流体源から多孔性アプリケーションター23aおよび23bにそれぞれ流体を送達する。流体接触要素の遠位端(25aおよび25b)は、大動脈洞の内側にぴったりとまたは同一平面状に適合する、従って大動脈弁の弁膜とぴったりと接触するように構成される。中心のシャフト22は、流体送達要素の構造を提供し、使用時に心室からの血流を提供するシャント26を収容する。シャントは、この2つの要素が同心配置となるようにシャフト22の内側の中心すなわち軸方向に配置される。シャントの外側面とシャフト22の内側面の空間は、装置の吸引要素である吸引腔27を規定する。流体は、シャフト22に配置された吸引ポート27aおよび27bを介して吸引腔27に流入する。弁閉塞装置29も図2に図示する。弁閉塞装置は使用時に

40

50

大動脈弁の弁膜の心室側にぴったりと適合して、弁膜をさらに隔離して流体と接触する弁膜領域を局在化する働きをする。心室側の弁閉塞装置29は図2にしっかりした構造物として図示されているが、この要素はバルーンまたは他の閉塞装置であってもよい。例えば、バルーンを示す図7Aおよび7Bに図示されている別の態様を参照されたい。

【0042】

図3は、図2に示す装置の線A-Aの断面図を提供している。図3において、流体接触要素21a、21bおよび21cは、シャフト22の外側面に同心上に位置づけられている。同心上に位置づけられたシャフト22の内側はシャント26である。図3は、各多孔性アプリーケーター(23a、23bおよび23c)が不透過性パッキング要素(24a、24bおよび24c)の周囲をどのように覆い、多孔性アプリーケーター要素を、図1Aに例示するように使用時に標的弁部位に接触するアプリーケーターの末端と平行な方向に流体が流動する多孔性流体流動通路にするかも示す。

【0043】

図4は、1つの流体接触要素21aの断面図を提供している。流体接触要素21aは、不透過性パッキング24aの遠位端を覆い、それによって流体接触要素の遠位端の周囲に多孔性流体流動通路を形成する多孔性アプリーケーター23aを備える。流体送達要素28aも図示されている。吸引位置41は接触要素の内側に位置づけられている。この領域に吸引が適用され、吸引により矢印で図示する方向に多孔性アプリーケーター(多孔性流体流動通路)を介して流体が流動する。

【0044】

図5は、流体接触要素21aの不透過性パッキング要素24aの三次元的例示を提供している。不透過性パッキング要素24aは、出口ポート51から排出されて多孔性アプリーケーター23a(示していない)に流入する流体送達要素または管28aを備える。不透過性パッキング要素は、流体的に不透過性、例えば、多孔性でない限り、任意の便利な材料から製造することができる。ある態様において、不透過性であるが、弾性の材料が望ましく、この場合代表的な材料には、不透過性フォームまたは不透過性にするために不透過性コーティングがコーティングしてある透過性フォームが挙げられる。この場合このようなコーティングには、パリレン、ビニル、ウレタン等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0045】

図6は、図2に示す装置のさらに別の図を提供している。また、使用時に流体接触要素21a~21cの上部を圧縮して、接触要素と標的弁の弁膜部位のぴったりとした接触を確実にするキャップ構造61も図6に示されている。キャップ構造61は、任意の便利な密封材料、例えば、ポリマー、ゲル等である密封要素62の上部に位置する。この装置は、接触要素の上部を圧縮する場合にキャップを定常位置に維持する固定機序を備えてもよく、任意の便利な固定機序を使用することができる。

【0046】

図7Aおよび7Bは、図1に示す装置の別の態様の三次元図を提供しており、心室側の閉塞装置が膨張式バルーン29aである。また、この態様では、流体接触要素は構造物の残りから離脱可能であり、使用時(以下に詳細に記載する)には、流体接触要素と弁膜を密着して接触させるようにキャップ要素62と心室閉塞バルーン29aの間に位置づけられる。

【0047】

上記の第1の態様は、高度に局在化された方法で大動脈弁の弁膜と流体を接触させる際に使用するのに特に好適である。

【0048】

多孔性アプリーケーター-多孔性チップ装置

上記に要約するように、図1Bに例示する、アプリーケーターの遠位または標的部位接触末端に直角に流体が流動する多孔性アプリーケーターも本発明の範囲内である。この広いカテゴリーの本発明の流体送達装置の特徴は、多孔性アプリーケーターは装置の流体送達通路または内腔の少なくとも1つの遠位端に配置されているということである。従って、多孔性膜または要素は、装置の少なくとも1つの第1の流体流動内腔の遠位端に位置づけられている。遠位部に配置された多孔性アプリーケーター(すなわち、多孔性の領域)は、流体流動内

10

20

30

40

50

腔を遠位端から流出して、生体内部位などの標的部位、例えば、標的血管部位に到達させるために流体が多孔性領域を流動しなければならないように少なくとも第1の流体流動内腔の遠位端に位置づけられている。装置の多孔性の領域は、流体送達装置の実質的に全長またはその実質的な部分、例えば50%、75%、90%もしくは100%に延在してもよいが、多数の態様において、少なくとも第1の流体流動通路内腔の遠位領域、例えば、装置の最も遠位部の10%、5%、1%またはそれより少ない長さ部分に限定される。これらの後者の典型的に好ましい態様では、遠位部に配置された多孔性の領域は、図1Bに図示するような方法で、流体送達装置の遠位端から流出するために、流体が流動しなければならない遠位部に配置された多孔性チップとして適切に図示されている。

【0049】

10

ある態様では、多孔性の領域は第1の流体送達内腔の遠位端だけに存在する。さらに他の態様では、1つ以上の追加の流体流動内腔、例えば、吸引内腔および/または存在する場合には、第2の流体送達内腔がそれらの遠位端に多孔性の領域を備えてもよい。多孔性の領域は、内腔の遠位端を覆う多孔性材料の被覆物等として内腔の遠位端に存在する多孔性チップまたはプラグの形態をとってもよく、便利などどちらでもよい。

【0050】

第1の広いカテゴリーの装置の場合と同様に、多種多様の異なる流体送達装置はこの第2の広いカテゴリーの範囲内に入り、この場合この装置には、非-カテーテルすなわち開腹手術装置、例えば、ハンド-ヘルド装置および経皮的装置、例えば、カテーテル系装置が挙げられる。これらの代表的な態様のいくつかをここでさらに説明する。

20

【0051】

第2の代表的な態様

本発明の流体送達装置の1つの代表的な態様は、図8に示す構成の遠位端を有する。この態様では、送達装置は、同軸構成の流体送達内腔と吸引内腔を備える。流体送達内腔は、流体導入内腔と吸引内腔が同心配置で、同じ中心軸を有するように、図8に示すように、吸引内腔の軸の内側に軸方向に存在する遠位多孔性アプリーターまたはチップを備える。

【0052】

図8に関してさらに具体的に説明すると、流体送達装置すなわちカテーテル80の遠位端81は、流体送達内腔82および吸引内腔84を備える。装置80の遠位端の流体送達内腔82から流出するために、流体が流動しなければならない多孔性アプリーター83が流体送達内腔82の遠位端に配置されている。

30

【0053】

種々の要素の寸法は特定の標的部位に応じて変わってもよいが、多数の態様において、吸引内腔の外径は約1.0~10 mmの範囲であり、通常約1.0~5.0 mmの範囲であり、内径は約0.5~7.5 mmの範囲であり、通常約1.5~3.0 mmの範囲である。流体送達内腔の外径は約0.25~1.5 mmの範囲であり、通常約0.5~1.25 mmの範囲であり、内径は約0.2~1.0 mmの範囲であり、通常約0.4~0.9mmの範囲である。多孔性アプリーターの長さは約1.0~1200mmの範囲であり、通常約2.0~20mmの範囲であり、径は約0.75~7.5 mmの範囲であり、通常約1.75~2.75mmの範囲である。多孔性アプリーターは、約20~1,000 μ 、通常約35~70 μ の範囲の多孔性を有する。

40

【0054】

第3の代表的な態様

別の特殊な態様では、本発明の装置は、複数の吸引流体通路および流体送達流動通路からなる遠位端を備え、この場合流体送達流動通路は、図9に図示するように、遠位端に多孔性の領域を備える。図9では、装置の遠位端90は数多くの多孔性流体導入流動通路92および数多くの流体吸引流動通路94を備える。言い換えると、遠位端は、複数の異なる流体導入内腔および吸引内腔を備える。複数は少なくとも2、通常少なくとも4、さらに通常少なくとも5を意味し、この場合流動通路の数は約2~200の範囲であっててもよく、通常約5~500の範囲であっててもよい。

50

【 0 0 5 5 】

この態様の流体送達装置の遠位端は数多くの別の構成をとってもよい。一構成において、遠位端は複数の別個の流体送達内腔および吸引内腔が一体として束ねられて図9に示す構造を形成するものからなる。別の態様において、遠位端は、流体送達要素の末端を密封し、多数の吸引内腔が位置づけられている、例えば、穴がけられている1つの多孔性構造からなる。これらの態様では、吸引流動通路の各々は、多孔性アプリーターまたはチップの遠位端から多孔性チップを介して存在する場合には、装置の遠位端から典型的には少なくとも約1 mm、通常少なくとも約5 mm、さらに通常少なくとも約10 mmのある距離に配置された地点の合流点まで延在する管または類似の構造である。

【 0 0 5 6 】

10

種々の流動通路および要素の寸法は、装置が設計されている標的部位に応じて変わってもよいが、ある態様では、装置の仕様は、第1の代表的な態様について上記したものと同じである。

【 0 0 5 7 】

第4の代表的な態様

図10A～10Eは、本発明による流体送達装置の第4の代表的な態様を図示する。図10Aでは、第1の流体送達内腔102(例えば、低pH溶解溶液用)、第2の流体送達内腔103(例えば、緩衝液用)および吸引内腔104を備える流体送達装置の遠位端100の断面図を提供する。この3つの流体内腔は共通の中心軸を有するように同心または同軸配置であり、第1の流体送達内腔102は第2の流体送達内腔103の内部に存在し、第2の流体送達内腔103は吸引内腔104の内側に存在する。多孔性アプリーター101は第1の流体送達内腔102の遠位端に位置づけられており、ある態様では、非-弾性または堅い多孔性材料から製造されており、標的部位の機械的操作を可能にするように構成されている(例えば、それは凹部に接近するためにスパチュラのように形作られている)。第2の流体送達内腔および吸引内腔の開口部を覆う弾性多孔性材料105もある態様では存在する。外側吸引内腔の遠位壁は、使用時に標的部位107にあつらえの隔離領域を提供する柔軟なスカート106または類似の材料の形態であってもよい。

20

【 0 0 5 8 】

図10Bは、標的血管37部位の凹部108に流体を送達する図10Aの装置の断面の代表図を提供している。図10Bでは、遠位末端101は標的部位107に位置づけられており、アプリーター101は凹部108内に移動されている。次いで、第1の流体、例えば、低pH溶解液が、アプリーター101によって内腔102から凹部108に導入される。第2の流体、例えば、緩衝液が内腔103を介して同時に導入される。流体は、標的部位107によって規定される遠位開放末端を有し、柔軟なスカート106が周囲を囲む吸引内腔104によって標的部位から流体は、吸引内腔によって標的部位から吸引される。

30

【 0 0 5 9 】

この態様の種々の要素の寸法は変わるが、多数の態様において、以下のパラメーター内に適合する。内腔32の内径は約0.1～10 mmの範囲であり、通常約0.5～7.5 mmの範囲であるが、外径は約1.0 mm～15 mmの範囲であり、通常約1.0 mm～10 mmの範囲である。第2の送達内腔の内径は約1.5 mm～15 mmの範囲であり、通常約2～10 mmの範囲であるが、外径は約2～20 mmの範囲であり、通常約2.5～11 mmの範囲である。吸引内腔の内径は約2.5～22 mmの範囲であり、通常約3～12mmの範囲であるが、外径は約3～25 mmの範囲であり、通常約4～13 mmの範囲である。細長い多孔性アプリーターの長さは約0.5～15 mmの範囲であり、通常約1.0～10 mmの範囲であり、約30～1000 μ、通常約35～70 μの範囲の多孔性を有する。

40

【 0 0 6 0 】

図10Cは、非-弾性多孔性アプリーターまたはチップ101の一態様の遠位端の断面図を提供している。多孔性アプリーター101は、複数の小さい穴すなわち「孔」109が形成され、非-弾性の多孔性構造を形成する送達内腔102の密封された末端109Aを有する。図10Dは、図10Aによって示される流体送達装置の遠位端100に位置づけられた多孔性チップ101

50

の上記の特殊な態様を示す。

【0061】

第5の代表的な態様

第5の代表的な態様の代表図を図11に提供する。図11は、3つの流体流動内腔の全て、すなわち、第1および第2の流体導入内腔並びに吸引内腔が、流体が内腔に流入または内腔から流出する場合に流動しなければならない多孔性材料によって覆われている送達装置の遠位端110の断面図を提供している。図11に示すように、遠位端110は、第2の流体送達内腔または管116の中心軸の方向に同軸上に位置づけられている吸引内腔または管114の中心軸の方向に同心上に位置づけられている第1の流体導入内腔または管112の遠位端を備える。3つ全ての内腔の開口部には多孔性材料111が位置づけられており、接着剤113によって第1の流体送達内腔112に接着されている。 10

【0062】

第6の代表的な態様

スパチュラ形状の遠位端を有する装置の第6の代表的な態様の代表図を図12に提供している。図12は、遠位端が、対応する特殊な標的部位に流体を導入し、流体を除去するためにスパチュラの形態で構成されている送達装置の遠位端120の断面図を提供している。図12に示すように、吸引内腔122は、遠位端にワイヤーループ127を有する非-弾性ガイドワイヤーまたは類似の構造121が位置づけられている管である。遠位端に隣接する吸引内腔122の一方の側に、流体が吸引内腔に流動する開口部123が配置されている。吸引内腔122の一方の外側面に第1の流体送達内腔124が位置づけられている。第1の流体送達内腔124の反対側に、第2の流体送達内腔125が位置づけられている。3つの流体流動内腔は全て、種々の流体送達内腔から制御された流体の送達を提供する多孔性「バッグ」または類似の包み込み構造126に包まれる。 20

【0063】

方法

本発明によって、作用剤液、有機および/または無機物質溶解液等などの流体を内部血管部位などの生体内標的部位に局所的に導入する方法も提供される。さらに具体的には、内部標的部位に流体を局所的に投与し、流体を除去する方法が提供される。言い換えると、高度に局在化された方法で標的部位に流体を局所的に接触させる方法が提供される。

【0064】

本発明の特徴は、流体が投与される帯域または領域が、一般に多孔性アプリケーション(チップ)すなわち装置の末端と直接接触する領域をわずかにだけ超える領域に制御され、限定されるということである。従って、送達される流体と接触する組織領域は、典型的には、多孔性アプリケーションすなわち末端に接触される領域を超えるのが約50%以下であり、通常約40%以下であり、さらに通常約25%以下である。この方法では、流体の送達は、規定され、局在化された狭い流域、すなわち標的部位に注意深く限定される。 30

【0065】

本発明の方法の別の特徴は、新鮮な流体が実質的に連続的に標的部位に接触すると同時に、「使用済みの」流体が標的部位から除去されるように、標的部位は送達される流体で「洗浄」されることである。 40

【0066】

本発明を実施する際には、多孔性の領域を有する送達装置の遠位端、すなわち多孔性アプリケーションは、まず、標的部位または標的部位付近に位置づけられ、例えば、それは標的部位に接触し、標的部位に隣接して配置される(この場合、隣接は、多数の態様において標的部位から約1.0mm以下であり、通常0.5 mm以下であることを意味する)。次に、例えば、圧力適用下で第1の流体送達内腔を通過し、多孔性の領域、すなわち多孔性アプリケーションおよび遠位端を介して移動させることによって、流体は標的部位に導入または接触させられる。以下に詳細に考察するように、構成に応じて、流体は図1Aおよび1Bに示す2つの態様の一方によってアプリケーションを介して流動される。同時に、流体は吸引要素を通過して標的部位から除去される。ある態様では、流体送達および除去の上記の段階には 50

、第2の流体送達内腔からの第2の流体の導入を伴う。

【0067】

送達される流体と接触する標的部位の領域、例えば送達される流体と接触する領域のサイズは、少なくともある程度、流体送達内腔を流動する流体の流速と標的部位からの流体の吸引速度によって影響される。ある態様において、第1の内腔を通過する流体の流速は約0.5 μ l/s ~ 5ml/sの範囲であり、通常約1.0 μ l/s ~ 1ml/sの範囲であり、さらに通常約1.0 μ l/s ~ 約0.5ml/sの範囲である。

【0068】

最も広い意味において、本発明の送達装置は、上記の一般的なプロトコールを使用して、流体送達媒体中の任意の作用剤を標的部位に導入するために使用することができる。本発明のシステムは、標的部位に液剤組成物を接触させることによって流体送達媒体中の作用剤の局所送達を実施する。本発明の方法を使用して局所的に導入することができる関心対象の作用剤には、血栓溶解剤、成長因子、サイトカイン、核酸(例えば、遺伝子治療剤)等が挙げられる。

10

【0069】

本発明の流体送達装置は、開示内容が参照として本明細書に組み入れられている、米国特許第6,158,350号並びに米国特許出願第09/118,193号、米国特許出願第09/195,291号、米国特許出願第09/353,127号、米国特許出願第09/382,571号、米国特許出願第09/384,860号、米国特許出願第09/425,826号、米国特許出願第09/454,235号、米国特許出願第09/483,634号、米国特許出願第09/528,576号、米国特許出願第09/648,282号、米国特許出願第09/753,023号および米国特許出願第09/774,469号に記載されている流体送達プロトコールのいずれかに用途を見出している。

20

【0070】

さらに例示する目的のために、図2~6に示す装置を使用して大動脈弁の弁膜の表面から病変を除去する代表的な方法をここで説明する。

【0071】

これらの代表的な方法では、大動脈弁の弁膜に溶解液が流され、この場合溶解液は、有機物質溶解液もしくは無機物質溶解液または無機物質および有機物質を溶解することができる流体であってもよい。代表的な溶解液は、開示内容が参照として本明細書に組み入れられている同時係属出願の米国特許出願第09/774,469号に記載されている。

30

【0072】

多数の態様において、本発明の方法に使用する溶解液は無機物質溶解液である。これらの態様の多くにおいて、無機物質溶解液は酸性溶解液である。種々の異なる種類の酸性溶解液を本発明の方法に使用することができる。本発明の方法に用途を見出す酸性治療液は、一般に、pHが約6.5未満であり、この場合pHは、通常、約4.0未満であり、さらに通常約3.0未満である。多数の好ましい態様において、pHは約0~2の範囲であり、通常0~1の範囲である。酸性治療液は数多くの異なる種類の酸を含むことができ、この場合酸は炭化水素部分、すなわち炭素原子に直接結合している水素を含んでもよい。炭化水素部分がない好適な酸にはハロゲン酸、オキシ酸およびそれらの混合物が挙げられ、この場合この種類の関心対象の具体的な酸には、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、ヒドロホウ酸(hydroboric acid)、臭化水素酸、炭酸およびヒドロイオチック(hydroiotic)酸が挙げられるが、これらに限定されない。このような酸について、酸は濃縮されていてもまたは希釈されていてもよい。希釈の結果、無機酸の濃度は、一般に、約10 N~約0.01Nとなり、好ましくは5 N~0.1 Nである。炭化水素部分を含む酸も関心対象であり、この場合このような酸には、炭素原子数の鎖長1~6(C₁~C₆)の任意の有機酸が挙げられるが、これらに限定されない。この種類の有機酸には、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、ブタン酸、吉草酸、ヘキサ酸、石炭酸、シクロペンタンカルボン酸、安息香酸等が挙げられるが、これらに限定されない。有機酸について、酸は濃縮型であってもまたは希釈されていてもよい。酸治療液は一塩基酸または多塩基酸を含んでもよい。酸が置換可能な水素原子を1つだけ有し、一シリーズの塩だけ(例えば、HCl)を生じる場合、酸は「一塩基」である。酸が、アルカ

40

50

りによって中和され、有機基によって置換されうる2つ以上の水素原子を含有する場合、酸は「多塩基」である。

【0073】

本発明の多数の態様において、酸溶液は高張であり、その溶液の浸透圧が全血の浸透圧より高い、すなわち浸透圧が300 mosmolより高いことを意味する。溶液は、望ましい高い浸透圧を提供する任意の便利な成分を1種または複数種溶液に加えることによって高張にすることができる。

【0074】

溶液の浸透圧を増加することができる任意の便利な物質を使用することができ、この場合好適な物質は塩、糖等が挙げられる。多数の態様において、溶液を高張にするために使用される物質は、1種以上、通常3種以下、さらに通常2種以下の異なる塩である。一般に、溶液のこれらの態様における塩濃度は少なくとも約100 mosmolであり、通常少なくとも約200 mosmolであり、さらに通常少なくとも約300 mosmolであり、この場合濃度は、溶液を高張にするために使用する特定の塩に応じて3000 mosmol以上であるほど高くてもよく、この場合溶液はある態様では塩が飽和されていてもよい。本発明の溶液に存在してもよい塩にはNaCl、MgCl₂、リンガー等が挙げられ、この場合多数の態様においてNaClが好ましい。

10

【0075】

塩酸溶液の使用が多数の態様において特に関心対象である。本発明に用途を見出す塩酸溶液では、溶液中のHClの濃度は約0.001~1.0 Nの範囲であり、通常約0.01~1.0 Nの範囲であり、さらに通常約0.1~1.0 Nの範囲である。多数の態様において、塩酸溶液は、上記のように、溶液を高張にする1種以上の塩をさらに含む。ある好ましい態様において、塩はNaClであり、この場合溶液中のNaClの濃度は少なくとも0.05 Mであり、通常少なくとも0.10 Mであり、さらに通常少なくとも0.15 Mであり、この場合濃度は0.25 M以上であるほど高くてもよい。ある態様において、溶液はNaClで飽和されている。

20

【0076】

水、塩酸およびNaClからなる塩酸水溶液も特に関心対象である。特に関心対象のこれらの溶液における塩酸の濃度は約0.01~1.0Nの範囲であり、通常約0.05~0.5Nの範囲であり、さらに通常約0.75~0.25Nの範囲である。特に関心対象のこれらの溶液におけるNaClの濃度は約0.05~0.25 Mの範囲であり、通常約0.05~0.10 Mの範囲である。

30

【0077】

ある態様において、送達流体の1種以上は、室温より低い温度で存在する。例えば、ある態様において、上記の1種以上の治療溶液は、約0~約20 の範囲、ときには約0~15、例えば約0~10 の範囲の温度で存在する。このような態様には、低温、例えば冷却液を使用することによって再狭窄を制限することが望ましい用途が挙げられる。

【0078】

本発明の方法を実施する際には、第1の段階は、手技のために宿主すなわち患者の準備をすることである。多数の態様において、宿主の準備は、宿主に心肺バイパス術を施し、次に例えば、心筋保護 (cardoplegia) 液を心臓に導入することにより心臓を停止させる。これらの手技は、心臓学分野、特に冠動脈バイパス術(CABG)分野の当業者に既知である。例えば、開示内容が参照として本明細書に組み入れられている米国特許第6,190,357号を参照されたい。

40

【0079】

宿主/患者/被験者の準備が整ったら、配置の結果、標的大動脈弁の表面が本発明の装置により血管系の残りの部分から隔離される位置に図2~6に示す装置を留置する。この段階では、大動脈起始部に装置の遠位端を導入するために使用するのに必要な大動脈切開術を実施できるように、上行大動脈にまずアクセスする。開胸、適当な肋骨を介して形成される開口部等を含む任意の便利なプロトコールを使用してアクセスすることができる。アクセスしたら、大動脈切開術を実施する。大動脈切開術は、腕頭動脈から上方の地点の上行大動脈壁に実施される。大動脈壁に形成される切開の長さは使用する装置の寸法に応じ

50

て変わってよいが、典型的には多数の態様において、約0.1～約3”の範囲であり、通常約0.5～約2”の範囲であり、さらに通常約0.75～約1.5”の範囲である。

【0080】

大動脈切開術の実施後、開口部を介して大動脈起始部/上行大動脈の内腔に装置を挿入する。挿入された装置は、装置の遠位端が大動脈弁を介して左心室に延在するように逆行的に進行される。左心室に装置の遠位端を適切に位置づけられたら、次いで閉塞要素が大動脈弁の心室側と同一平面になるように、装置の閉塞要素29を順行的に移動させる。次に、各接触要素の多孔性アプリケーションが各洞の弁膜面と同一平面になるように、流体接触要素を大動脈洞に移動させる。望ましい場合には、膨張式バルーン等などの任意の便利なプロトコールを使用して冠動脈口を遮断することができ、この場合使用するプロトコール/装置は、装置使用時に冠動脈に血流を提供する血液シャントを備えてもよい。次に、大動脈洞内の流体接触要素を弁膜にしっかりと押し付けて保持するために、流体接触要素の近位表面にキャップ構造を押し付ける。

10

【0081】

次いで、大動脈弁に溶解液を接触させる。隔離されている弁に溶解液を洗浄するとき、弁は溶解液と動的に接触する。「動的に接触する」は、洗浄用溶解液が治療期間中、連続を含む1回以上弁の表面に接触することを意味する。本発明の多数の好ましい態様において、弁の表面は、連続的に酸性溶解液と接触または酸性溶解液で洗浄される。言い換えると、弁表面への酸性溶解液の連続的な流動が達成されるような方法で酸性溶解液が導入される。弁の心室側面および大動脈面の両方に溶解液を接触させることができるが、多数の態様において、大動脈表面および交連に溶解液が接触し、弁の心室側の面への流体の接触はあったとしても実質的に少ない。

20

【0082】

ある態様において、大動脈弁の大動脈面だけに低pH溶液が接触し、局所的な環境に存在する組織の残りの部分、例えば、大動脈起始部、左心室等に接触しないことを確実にするために、溶解液の希釈液を使用することが望ましい。このような態様により、隔離された局所的な環境の残りの部分または血管部位に接触するのは、確実に酸性溶解液のpHより十分に高いpHを有する液であり、この場合標的血管部位の残りの部分が曝される最も低いpHは4以上であり、好ましくは5以上であり、さらに好ましくは6以上である。言い換えると、標的弁の大動脈面だけに低pH酸性溶解液が接触するが、標的血管部位の残りの部分、例えば心室側、冠動脈口、大動脈洞の内膜面等には、4以上の、好ましくは5以上の、さらに好ましくは6以上のpHの溶液が接触する。

30

【0083】

溶解液の希釈液の性質は、必然的に、溶解液の性質に依存し、この場合溶解液とそれらの希釈液の代表的なペアは、開示内容が参照として本明細書に組み入れられている米国特許出願第09/774,469号に記載されている。

【0084】

溶解液が酸性溶解液である場合には、特に関心対象の希釈液はpH上昇液である。pH上昇液は、酸性の溶解液との組み合わせの結果、酸性溶解液に対してpHが高い溶液を生じる任意の溶液を意味する。原則として、少なくとも流体が標的血管部位に存在する期間にわたって流体が生体適合性である限り、酸性の溶解液との組み合わせの結果、酸性の溶解液のpHよりpHが高い溶液を生じる任意の流体を使用することができる。pH上昇液は少なくとも約4、通常少なくとも約6、さらに通常少なくとも約8のpHを持たなければならない。従って、関心対象のpH上昇液には、水、生理学的に許容されうる緩衝液等が挙げられ、この場合多数の態様において、pH上昇液は緩衝液である。関心対象の代表的な緩衝液には、リン酸緩衝生理食塩液、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

40

【0085】

溶解液の希釈液、例えば、緩衝液は、使用する場合には、種々の異なる方法で 사용할ことができ、例えば、漏洩する任意の酸を確実に中和するために接触部位の上流の大動脈に導入することができる。

50

【0086】

望ましい結果を得るのに十分な期間にわたって隔離した大動脈弁に少なくとも溶解液を接触させる。望ましい結果は、必然的に、実施される用途に依存し、代表的な望ましい結果は、以下の「利用性」の表題のセクションに記載されている。弁が洗浄される期間は変わってもよいが、期間は、典型的には、約1分～約4時間の範囲であり、通常約15分～約1時間の範囲であり、さらに通常約20分～約45分の範囲である。

【0087】

ある態様において、本発明の方法は、流体接触要素の多孔性アプリーターを、典型的には反復的または周期的に圧縮力に曝し、アプリーター内に存在する流体をアプリーターから標的部位に駆出または誘導する段階を含む。

10

【0088】

望ましい期間にわたる接触または洗浄後、次いで装置を患者から除去する。装置は、任意の便利なプロトコルを使用して除去することができる。代表的な一プロトコルでは、閉塞バルーンを膨張させ、次いで大動脈切開部を介して装置を上行大動脈から除去する。次いで、患者から心/肺バイパスをはずし、従来の手技を使用して心臓を開始させ、次に当業者に標準的な手術による閉胸および術後ケアを実施することができる。

【0089】

上記の代表的な態様は開腹手術による停止心用途に関して記載されているが、当業者は、本発明によるカテーテル系装置を用いる拍動心への同様のプロトコルも本願の範囲内に提供されていることを理解している。

20

【0090】

任意の方法段階

本発明の数多くの態様において、上記の方法は、数多くの追加の方法段階を含むように改良することができる。方法全体に存在してもよい追加の方法段階には、隔離された大動脈弁の局所的環境を無血状態にする段階、大動脈弁の隔離された局所的環境を洗浄またはすすぐ段階、治療中に大動脈弁に外部エネルギーを適用する段階、隔離されている血管部位を画像化する段階等が挙げられる。

【0091】

局所的環境を無血状態にする段階

上記のようにある態様において、大動脈弁の局所的環境は、酸性溶解液の導入前に実質的に無血状態にされる。これらの態様では、隔離システムを配置して局所的環境を循環系の残りの部分から物理的に隔離し、次いで溶液中に存在する実質的に全ての血液が除去されるように、生理学的に許容されうる溶液で局所的な環境を洗浄する。典型的には、局所的な環境を無血状態にするこの段階において洗浄液が使用される。これらの態様に用途を見出すことができる洗浄液の例には、注射用の水、生理食塩液、例えば、リンガー液、リン酸緩衝生理食塩液または他の生理的に許容されうる溶液が挙げられる。洗浄液は、多数の態様において抗-凝固因子を含んでもよく、この場合、関心対象の抗凝固因子にはヘパリン等が挙げられる。洗浄液またはキレート剤を含有してもよい。

30

【0092】

外部エネルギーの適用

ある態様において、石灰化沈着物を血管部位から容易に除去することができる粒子または破片に機械的に分解することを促進するために標的大動脈弁に外部エネルギーを適用する。大動脈弁に外部エネルギーを適用する任意の手段を使用することができる。従って、標的沈着物に種々の外力を提供することができる装置である、標的沈着物を破壊または崩壊させるノズルまたは他のこのような手段を使用することができる。音波エネルギー、例えば、超音波の使用が多数の態様において特に関心対象である。溶解過程中に病巣に外部エネルギーを適用するために使用することができる別の手段は、外部エネルギーを適用する機械的手段を使用することである。関心対象の機械的手段には、物理的に標的病巣に接触し、それによって標的病巣に物理的な外力を適用する移動構造物、例えば、回転式ワイヤー、ガイドワイヤーが挙げられる。

40

50

【 0 0 9 3 】

画像形成

また、治療前または治療中に血管部位をモニターまたは可視化することも便利である場合がある。種々の好適なモニタリング手段が当業者に既知である。任意の便利な観血的または非観血的検出および/または定量化手段を使用することができる。このような手段には、単純フィルムX線撮影法、冠動脈造影法、デジタルサブトラクション透視法を含む透視法、シネフルオログラフィ、従来のヘリカルおよび電子ビームコンピュータ断層撮影法、血管内超音波法(IVUS)、磁気共鳴画像形成、経胸腔的および経食道心エコー法、ラピッドCTスキニング、血管内視鏡(antioscopy)等が挙げられる。これらの手段のいずれかを使用して、溶解液との接触前、最中および接触後に血管部位をモニターすることができる。

10

【 0 0 9 4 】

多数の態様において、画像形成剤を使用し、この場合画像形成剤が酸性溶解液中に含有されてもよい。特に関心対象の画像形成剤には、非-イオン性画像形成剤、例えば、CONRAY(商標)、OXILAN(商標)等が挙げられる。

【 0 0 9 5 】

システム

本発明の方法を実施する、すなわち、血管閉塞によって占められている血管部位の流体の流動を増強するためのシステムも本発明によって提供されている。本発明のシステムは、少なくとも、上記の本発明の流体送達装置と、マニフォールドと、溶解液を保存する流体容器と、(使用する場合には)溶解液の希釈液を保存する流体容器と、システムの使用時に吸引を提供するための真空または類似の吸引力発生要素を備える。本発明のシステムは数多くの任意の要素、例えば、ガイドワイヤー、溶解液を加圧するためのポンプ等をさらに備えてもよい。例えば、開示内容が参照として本明細書に組み入れられている米国特許出願第09/384,860号を参照されたい。

20

【 0 0 9 6 】

利用性

本発明の装置および方法は、標的部位に局在化された方法で流体を送達することが望ましい種々の異なる適用に用途を見出している。従って、本発明の方法および装置は内部標的部位に流体を投与するため、外部標的部位に流体を送達するため、手術により接近可能な標的部位に流体を送達するため等に使用することができる。

30

【 0 0 9 7 】

図2~7に関連する上記の代表的な方法および装置に関して、これらの代表的な方法および装置は、隔離された大動脈弁に流体、例えば、治療剤の流体組成物を接触させることが望ましい任意の適用に用途を見出している。本発明の装置および方法は、大動脈狭窄を治療する際に使用するのに特に好適である。「大動脈狭窄」という用語は、弁を通過する流体の流動が妨げられている疾患および弁の狭窄によって特徴付けられる任意の状態をいうために広義に使用される。多数の例において、本発明の方法の標的大動脈狭窄状態は、弁膜の動きを低下または妨げる石灰化が弁膜に存在することによって特徴づけられる。弁膜の石灰化沈着物によって特徴付けられる大動脈狭窄の治療が特に関心対象であり、石灰化により大動脈弁の流動(大動脈狭窄を評価するための判断基準として当技術分野において既知の心カテテル技法によって測定するとき)は3.0未満であり、しばしば約2.5未満であり、さらにしばしば約2.0未満であり、多数の態様において、大動脈弁の流動は1.0未満である。

40

【 0 0 9 8 】

本発明による大動脈狭窄の治療により、狭窄弁表面、すなわち大動脈側の弁膜面に存在するリン酸カルシウム鉱物の量が少なくともある程度低下する。本発明で達成される低下の量は、典型的には、少なくとも約10重量%であり、通常少なくとも約20重量%であり、さらに通常少なくとも約30重量%である。

【 0 0 9 9 】

50

多数の態様において、本発明の方法による治療により、上記の心カテテルプロトコールを使用して測定したとき、大動脈弁の流動が増加する。達成される増加の量は、一般に、少なくとも約0.5単位であり、通常少なくとも約1.0単位である。多数の態様において、大動脈弁の流動は、少なくとも約1、好ましくは少なくとも約1.5、さらに好ましくは約2.0の値まで改善され、ある態様では、正常の3を含む高い値も達成することがある。

【0100】

また、典型的には、治療により、胸部痛、失神、息切れ、立ち上がり速度の低下および頸動脈波の強度低下、心雑音、EKGパターンの異常等を含むが、これらに限定されない、例えば、大動脈狭窄に関連する、例えば大動脈狭窄によって生じる1つ以上の症状が軽減される。

10

【0101】

本発明の方法により種々の宿主が治療可能である。一般に、このような宿主は「哺乳類」(「mammals」または「mammalian」)であり、この場合これらの用語は、肉食動物目(例えば、イヌおよびネコ)、齧歯目(例えば、マウス、モルモットおよびラット)、ウサギ目(例えば、家兎)および霊長目(例えば、ヒト、チンパンジーおよびサル)を含む哺乳類綱内の生物を記載するために広義に使用される。多数の態様において、宿主はヒトである。

【0102】

キット

本発明を実施する際に使用するためのキットも本発明によって提供される。本発明のキットは、少なくとも上記の本発明の流体送達装置を含む。本発明の流体送達装置は一体型装置として存在してもまたは使用時に組み立てる必要のある1つ以上の要素の形態で存在してもよい。例えば、流体接触要素はキットの装置の残りの部分とは別個に提供されてもよく、使用時に状況に応じて適合させられるように複数の異なる接触要素を提供することができる。キットは、種々のカテテル要素に流体容器、シリンジ、ポンプ手段等を接触させるための管系、コネクタ、1つ以上のガイドワイヤー、膨張装置、真空調節装置等を含む、本発明の流体送達装置と共に使用するための1つ以上の追加の要素および補助要素をさらに含んでもよい。

20

【0103】

ある態様において、キットは、1種以上の溶液またはそれらの前駆物質(例えば、水または別の溶媒と組み合わせるための乾燥試薬)をさらに含み、このような態様において、キットは、少なくとも、上記のような塩酸溶液などの酸性溶解液を含み、この場合溶液は容器、例えば、柔軟なバッグ、硬い瓶等内に存在してもよい。流体が局所的な病変の環境に流される方法に使用する予定のキットでは、キットに存在する溶解液の量は約0.5~500リッターの範囲であり、通常約0.5~200リッターの範囲であり、さらに通常約0.5~100リッターの範囲である。多数の態様において、キットの溶解液の量は0.5~5リッターの範囲であり、通常約0.5~2.0リッターの範囲であり、さらに通常約0.5~1.5リッターの範囲である。または、キットは、使用時に溶液を調製する際に使用するための溶解液の前駆物質または成分を含んでもよい。例えば、前駆物質は、使用時に流体、例えば水と混合するために乾燥型で提供されてもよい。溶解液またはその前駆物質以外に、キットは、前処理(priming)溶液、洗浄溶液、造影剤等などの1種以上の追加の流体(またはそれらの乾燥前駆体)をさらに含んでもよい。多数の態様において、キットは、少なくともpH上昇溶液、例えばリン酸緩衝生理食塩液などの緩衝液をさらに含む。

30

40

【0104】

本発明のキットに含まれてもよい他の要素には、マニフォールド、バルーン膨張手段、例えばシリンジ、ポンプ手段、陰圧手段等を含むシステムの種々要素が挙げられる。

【0105】

本発明のキットは、上記の要素以外に、典型的には、キットの要素を使用して本発明の方法を実施するための取り扱い説明書をさらに含む。本発明の方法を実施するための取り扱い説明書は、一般に、好適な記録媒体に記録されている。例えば、取り扱い説明書は紙またはプラスチック等などの基板にプリントされてもよい。従って、取り扱い説明書は、

50

添付文書のようにキットに含まれても、キットまたは要素の容器のラベル（すなわち、パッケージまたはサブパッケージに関連する）等に含まれてもよい。他の態様では、取り扱い説明書は、好適なコンピュータで読み取り可能な保存媒体、例えばCD-ROM、ディスク等に存在する電子的な保存データとして存在する。さらに他の態様では、実際の取り扱い説明書はキット内に含まれないが、例えばインターネットを介してリモートソースから取り扱い説明書を入手する手段が提供される。この態様の例は、取り扱い説明書を閲覧することができるおよび/または取り扱い説明書をダウンロードすることができるウェブアドレスを含むキットである。取り扱い説明書の場合と同様に、取り扱い説明書を入手するこの手段は好適な基板に記録されている。

【0106】

10

以下の実施例は例示のために提供されており、限定するためではない。

【0107】

実験

1. 以下のプロトコルは、使用する装置は図7Aおよび7Bに図示されているものである本発明による方法の代表である。

【0108】

A. 治療部位へのアクセス

1. 露出させ、心停止を開始する。
2. 大動脈弁置換術に使用される標準的な大動脈の横切開により治療部位にアクセスする。

20

【0109】

B. 治療手技

1. 各冠動脈入り口部に冠動脈閉塞要素を配置する。
2. バルーンが弁輪の下方に達するまで大動脈弁を介してアプリケーションカテーテルの先端を挿入する。
3. カテーテルが大動脈弁の平面の中心に位置し、大動脈弁の平面とほぼ垂直であることを確実にする。
4. カテーテルにわずかに圧力が加わっても、弁の交連レベルより上方にバルーンの近位面を上昇させない程度に閉塞バルーンおよびスレーブ(slave)バルーンを膨張させる。
5. カテーテルのシャフトにわずかに圧力を適用して、遠位バルーンを大動脈弁の弁膜に密封させる。
6. 約5ccの生理食塩液を大動脈起始部に注射して、流体レベルが少なくとも15秒間一定を保つことを証明する。流体が起始部から排出する場合には、追加の2ccの生理食塩液を使用してバルーンを膨張させる。圧力がカテーテルに適切に適用されていることを確実にし、流体レベルが少なくとも15秒間一定を保つまで流体の漏洩試験を反復する。
7. 鉗子でフォームアプリケーション要素(流体接触要素)を押し込み、大動脈弁の弁膜の1箇所に配置する。3つのフォーム要素全てが適切に大動脈弁の弁膜の先端に適切に配置されるまで反復する。
8. ロッキングキャップをカテーテルシャフトにスライドさせて、フォーム要素を押し付けると同時に、黒色の線がロッキングキャップの上方に見えるまでアプリケーションカテーテルに圧力を適用する。
9. 吸引を開始する。
10. 管系のピンチクランプを開く。
11. CDS(HCl溶解液)および緩衝液の流動を開始する。
12. 点滴チャンバーを観察することによってCDSおよび緩衝液が流動していることを確認する。
13. 吸引ラインに流体が存在することを確認することによって吸引が行われていることを確認する。
14. 流体がロッキングキャップ周囲から漏洩していないことを確認する。
15. 治療を30分間進行させる。

50

16. 30分後、CDSおよび緩衝液の流動を停止させ、吸引を止める。
17. ロッキングキャップをカテーテルシャフトにスライドさせて戻す。
18. フォームアプリーケーター要素の各々を外す。
19. 治療領域に生理食塩液を流し、吸引する。
20. バルーンを萎ませ、カテーテルを外す。
21. カテーテル閉塞要素を外す。
22. 適宜、治療領域を洗浄し、吸引する。
23. 大動脈切開部位を閉塞する。
24. 適宜吻合および脱気手技を継続する。

【0110】

10

内部標的部位に局所的に流体を送達する改善された装置および方法が提供されていることは上記の考察および結果から明白である。具体的には、本発明の装置および方法は、標的血管部位などの内部標的部位への作用剤の高度に局所化された投与を提供する。本発明の方法および装置は、投与される作用剤の全身接触による合併症の低下、経皮的な方法で高度に局所化された送達を提供する能力等を含む、既存の技術を上回る数多くの利点を提供する。従って、本発明は、当技術分野に重要な貢献を与えている。

【0111】

本明細書に引用されている全ての公報および特許出願は、個々の公報または特許出願各々が、参照として組み入れられていることが具体的に且つ個別に示されているかのように参照として本明細書に組み入れられている。任意の公報の引用は、本発明の提出日前の開示についてであり、本発明が以前の発明に基づいてこのような公報に先行する資格がないことを認めるものと解釈されるべきではない。

20

【0112】

上記の発明は、理解を明確にする目的のために例示および実施例によっていくぶん詳細に記載されているが、添付の特許請求の範囲の精神または範囲から逸脱することなく、ある変更および改良を加えることができることは、本発明の教示内容に鑑みて当業者に容易に明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0113】

【図1】図1Aおよび1Bは、本発明の流体送達装置に見られる2つの異なる種類の多孔性アプリーケーターの一般的な代表を提供する。

30

【図2】図2は、本発明による装置の代表的な態様の遠位端の三次元図を提供する。

【図3】図3は、図2の線A-Aを断面とした図を提供する。

【図4】図4は、大動脈弁の大動脈洞の内側に適合するように構成されている個々の流体接触要素の三次元図を提供する。

【図5】図5は、図4に図示されている流体接触要素の不透過性バックリング要素の三次元図を提供する。

【図6】図6は、図2に示されている装置の別の三次元的な断面図を提供する。

【図7】図7Aおよび7Bは、流体接触要素が装置の残りの部分から離脱可能である、本発明の方法による大動脈弁治療装置の別の態様の図を提供する。

40

【図8】図8は、本発明の第2の態様による流体送達装置の図を提供する。

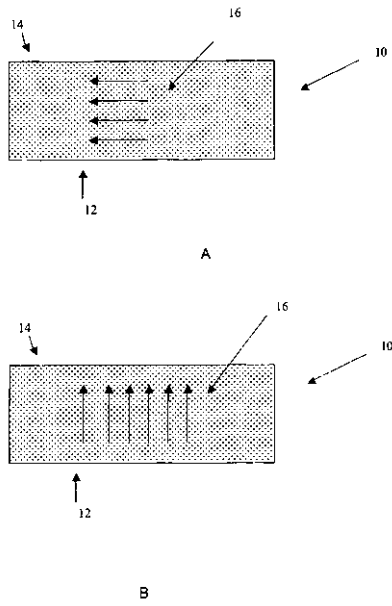
【図9】図9は、本発明の第3の態様による流体送達装置の断面図を提供する。

【図10】図10は、本発明の第4の態様による流体送達装置の異なる図を提供する。

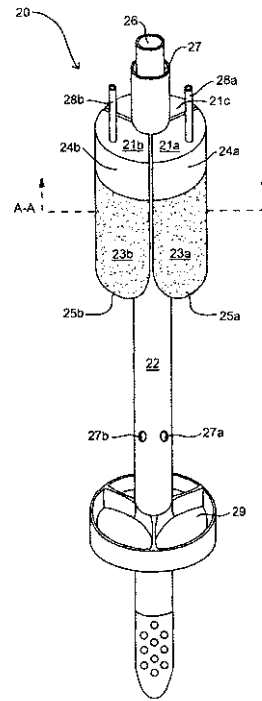
【図11】図11は、本発明の第5の態様による流体送達装置の図を提供する。

【図12】図12は、本発明の第6の態様による流体送達装置の図を提供する。

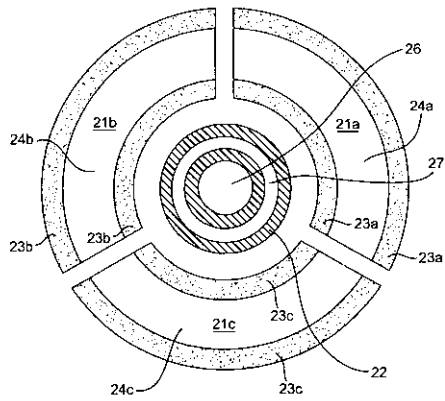
【図 1】



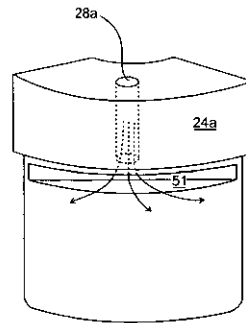
【図 2】



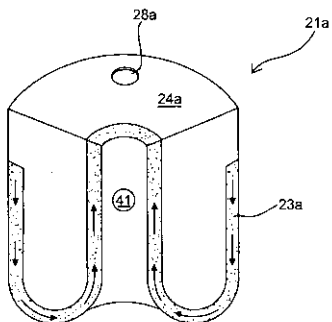
【図 3】



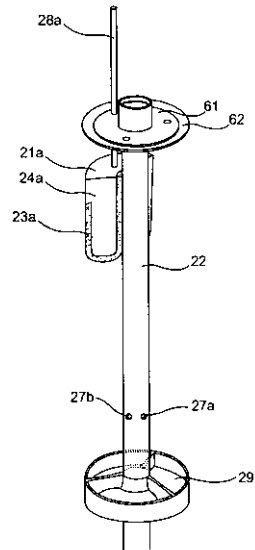
【図 5】



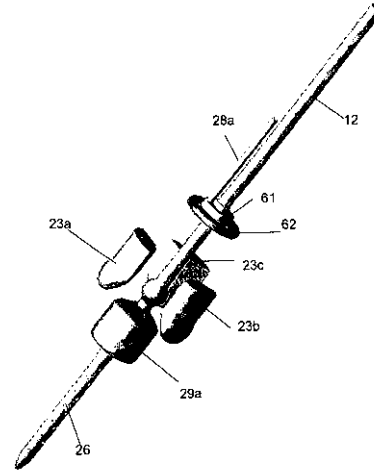
【図 4】



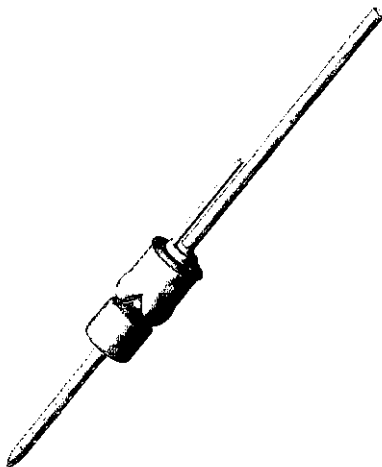
【図 6】



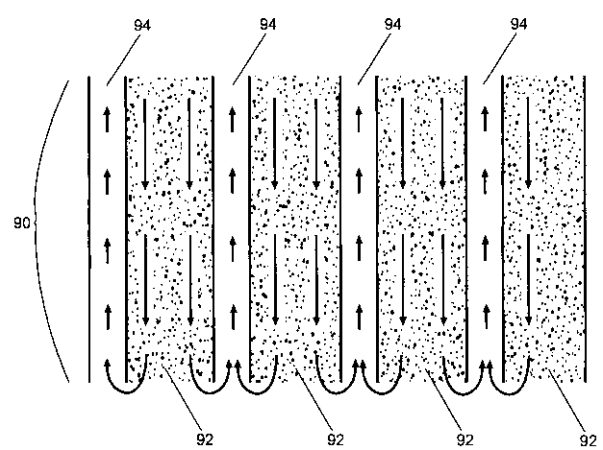
【図 7 A】



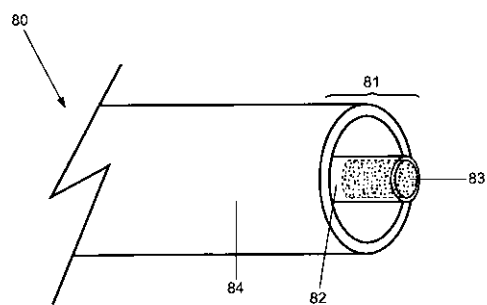
【図 7 B】



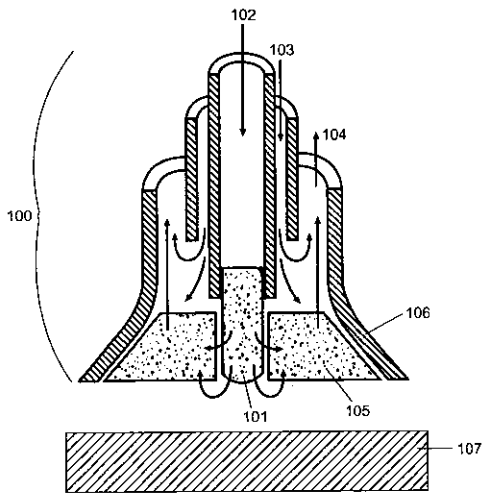
【図 9】



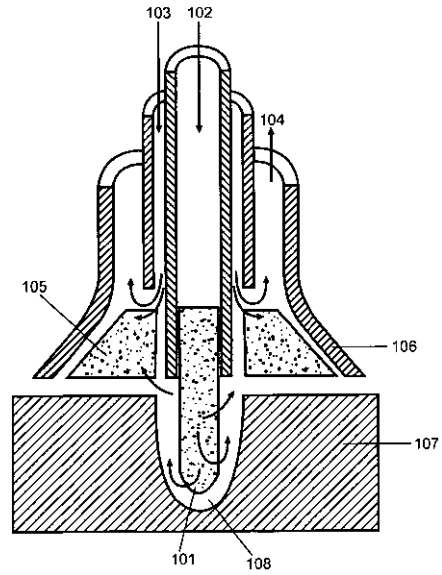
【図 8】



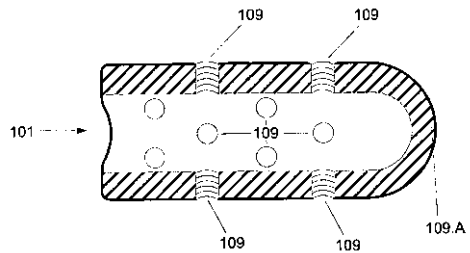
【図 10 A】



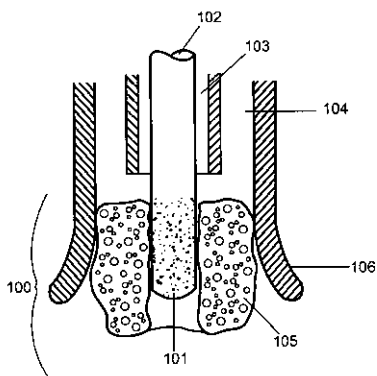
【図 10 B】



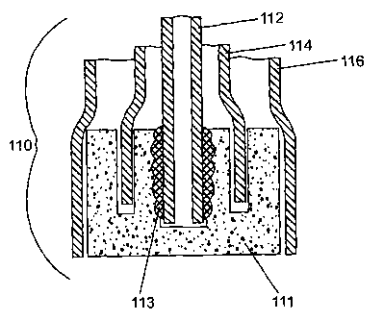
【図 10 C】



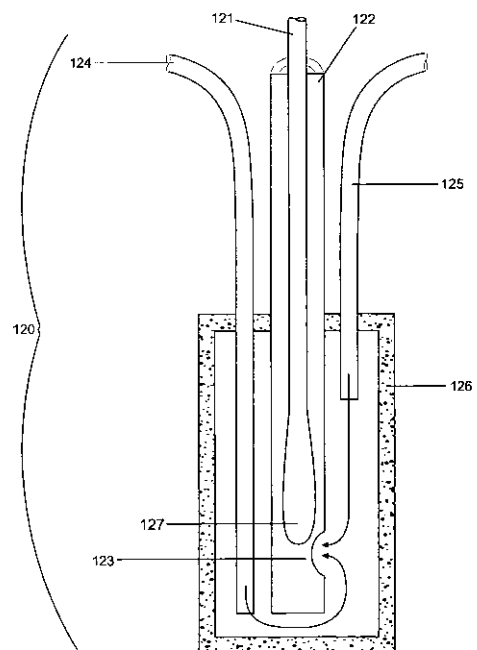
【図 10 D】



【図 11】



【図 12】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/05725

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61B 17/20

US CL : 604/022

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)
U.S. : 604/022

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 practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,156,350 A (CONSTANTZ) 05 December 2000 (05.12.2000) see entire document.	1-6, 11-14, 21, 24
X	US 5,833,650 A (IMRAN) 10 November 1998 (10.11.1998) see entire document.	1-8, 10-16, 21, 24, 26, 29, 30, 33-53
X	US 5,785,675 A (DRASLER et al.) 28 July 1998 (28.07.1998) see entire document.	1, 7, 8, 10, 11, 15, 16, 24, 29, 30, 33-53
X	US 5,462,529 A (SIMPSON et al.) 31 October 1995 (31.10.1995) see entire document.	1-6, 11-14, 21, 24
X	US 5,443,446 A (SHTURMAN) 22 August 1995 (22.08.1995) see entire document.	1-6, 11-14, 21, 24
X	US 5,370,609 A (DRASLER et al.) 06 December 1994 (06.12.1994) see entire document.	1, 7, 8, 10, 11, 15, 16, 24, 29, 30, 33-53
X	US 4,655,746 A (DANIELS et al.) 07 April 1987 (07.04.1987) see entire document.	1-6, 11-14, 21, 24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 2003 (21.09.2003)

Date of mailing of the international search report

06 OCT 2003

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Kathryn L. Thompson *Deane Russett for*
Telephone No. 703-308-0858

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,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,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,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 リーブマン ジェローム ビー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サニーベール ブルッキングス レーン 1 2 9 1

(72)発明者 ハウル フィリップ アール .

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 メンロ パーク レキシントン ドライブ 2 1 2

Fターム(参考) 4C167 AA02 AA09 BB02 BB08 BB10 BB12 BB30 BB31 BB33 BB45

CC08 GG16 GG46 HH22