(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 30 285 T2** 2004.07.15

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 814 719 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 30 285.3**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/03010**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 908 664.4**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/027341**
(86) PCT-Anmeldetag: **06.03.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **12.09.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.01.1998**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **08.10.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.07.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61B 19/00**
A61N 7/00

(30) Unionspriorität:

4871095	**08.03.1995**	**JP**
611105	**05.03.1996**	**US**

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

(73) Patentinhaber:
Ekos Corp., Bothell, Wash., US

(74) Vertreter:
Dr. Weber, Dipl.-Phys. Seiffert, Dr. Lieke, 65183 Wiesbaden

(72) Erfinder:
TACHIBANA, Katsuro, Fukuoka-shi, Fukuoka 810, JP; TACHIBANA, Shunro, Fukuoka-shi, Fukuoka 810, JP

(54) Bezeichnung: **ULTRASCHALLTHERAPIEVORRICHTUNG**

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

TECHNISCHER HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Diese Ultraschall-Therapievorrichtung kann für die Thrombose, die Arteriosklerose und andere Krankheiten und für die Zwecke der Therapie des Wiederverschlusses nach der Angioplastiebehandlung mit den PTCA, DCA, dem Stent, dem Laser, den Rotoren usw. verwendet werden. Die Erfindung kann insbesondere verwendet werden von einem Katheter mit einem Ultraschall emittierenden Element, das an der Spitze montiert ist, das die lichtempfindlichen Arzneimittel dem Ultraschall aussetzen kann.

[0002] Bisherige Technologie: Beispielsweise kann im Falle eines akuten Herzinfarkts die Herzkranzarterie durch ein Blutgerinnsel oder Arteriosklerosenveränderungen verstopft werden, was somit die Sauerstoffzufuhr zu dem Herzmuskel verhindert, was zum Gewebstod führt.

[0003] Ein Verfahren der Behandlung eines Herzinfarkts in der inneren Medizin ist die Versbreichung von thrombolytischen Medikamenten. Dieses Mittel der Therapie ist es, Arzneimittel oral oder durch eine Injektion zu verabreichen, um die Blutgerinnsel aufzulösen. Dieses nicht-chirurgische Thrombus bzw. Blutgerinnsel auflösende Behandlungsmedikament zirkuliert jedoch innerhalb des gesamten Körpers und verhindert die ausreichende Arzneimittelabsorption am Ziel. Somit ist die Menge der Arzneimitteldosierung an der Verletzung sehr klein verglichen mit dem gesamten Verabreichungsvolumen und wird als Problem eines effizienten Arzneimittelverabreichungsverfahrens erachtet. Ebenso kann das Erhöhen der Arzneimittelkonzentration, um Effekte zu erzielen, zu schweren Nebenwirkungen in anderen Organen führen.

[0004] Auf der anderen Seite sind solche anderen Verfahren, wie das mechanische Blutdilatationsverfahren bekannt, um lokal thrombo-arteriosklerotische Läsionen zu behandeln. Die Blutgefäßdilatationsbehandlung, PTCA (perkutane transluminale coronare Angioplastie) genannt, wird unter Röntgenstrahlen durchgeführt durch Einfügen eines Führungsdrahtes perkutan von der Oberschenkelarterie zu der Herzkranzarterie, um einen Katheter mit einem Ballon an der Spitze, der aufgepumpt werden kann, zuzuführen. Dieser Ballon kann die Stenoseläsion verdünnen, was zu einer Erhöhung des Blutflusses führt. Es gibt andere Verfahren, wie z. B. Laser und Bohrer, um die Läsion zu ablatieren.

[0005] Nach diesen Verfahren tritt jedoch nach einigen Monaten nach der Behandlung Restenose mit einer Häufigkeit von 30–50% bei den Patienten auf. Ein Routine-Checkup nach der Behandlung durch die Herzkranzangiographie wird wiederholt, wenn es eine Restenose gibt, wird die Angioplastie wiederholt. Einige Fälle benötigen eine andere Dilatationsbehandlung und in Fällen, wo dies unmöglich ist, wird die Herzkranzbypassoperation durchgeführt.

[0006] Um die Restenose zu verhindern, gibt es ein Verfahren des Plazierens einer metallnetzartigen Zylindereinrichtung, genannt Stent, an dem Ort der Stenose, die die Gefäßwand nach der Dilatation durch einen Ballonkatheter stützt. Die Rate des Auftretens der Restenose ist immer noch hoch.

[0007] Die Restenose wird induziert durch Verletzung der inneren Wand des Blutgefäßes, die erfolgt, während der Ballon oder die Stents eingefügt werden. Es wird angenommen, daß neointimale Hyperplasie die Ursache der Restenose ist.

[0008] In letzter Zeit wird, um die Restenose zu verhindern, die photodynamische Therapie unter Verwendung von lichtempfindlichen Medikamenten untersucht mit solchen Medikamenten, wie z. B. Photofrin, UpD, DHE/E (Dihämatoporphrin und Ether), chloroalunum-sulfoniertes Phthalocyanin, 8-Methoxypsoralen, 5-amino-Levulinsäure usw. Siehe Paolo Ortu et al., Photodynamic Therapy of Arteries. Circulation, American Heart Association Journal (1992, Band 85, S. 1189–1196).

[0009] Lichtempfindliche Arzneimittel werden aktiviert, wenn sie Licht ausgesetzt werden und werden medikamenteneffektiv. Somit wird nach der Verabreichung des Medikaments in den Körper die Belichtung der Zielläsion mit Licht die Effektivität des Medikaments nur an diesem Ort induzieren. Somit besteht der Vorteil, daß die photodynamische Therapie unter Verwendung von lichtempfindlichen Medikamenten weniger geneigt ist, Nebenwirkungen auf nicht kranken Abschnitten zu zeigen.

[0010] Es besteht jedoch ein Problem, daß es notwendig ist, Licht von außerhalb des Körpers im Falle der photodynamischen Therapie bereitzustellen. Da Licht nur in den äußersten 1 cm in menschliches Gewebe eindringt, können therapeutische Effekte nur an Orten der Oberfläche des Körpers erzielt werden. Zusätzlich, wenn wir versuchen, Licht in einem größeren Ausmaß von der Oberfläche des Körpers zu durchdringen, besteht die Notwendigkeit, die Belichtungsenergie zu erhöhen. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, daß der Patient Hitze bzw. Aufwärmung erfährt und die Degeneration der Gewebe. Es besteht das Problem der höheren Kosten aufgrund der Vergrößerung der Vorrichtung. Zusätzlich besteht das Problem der Lichtabsorption durch die roten Blutzellen, wenn photodynamische Therapie als eine Blutgefäßbehandlung verwendet wird. In gegenwärtiger photodynamischer Therapie der Blutgefäße wird der Blutstrom an der Läsion gestoppt und eine transparente Flüssigkeit wird ersetzt, was ein kompliziertes Verfahren ist.

[0011] Das Dokument WO-A-93/08738 beschreibt einen Katheter mit einem Ultraschallemitter an der Spitze des Katheters und einem sich in Längsrichtung erstreckenden Lumen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Das Ziel des Werkzeugs der Erfindung, wie sie in Anspruch 1 definiert ist, ist es, ein Medikamentenzuführungswerkzeug bereitzustellen, um Krankheiten ohne die Verwendung von Lichtenergie lokal zu behandeln. Bevorzugte Ausführungsformen dieses Werkzeugs sind in den abhängigen Ansprüchen definiert.
[0013] Der Ultraschallkatheter kann in das Blutgefäß eingesetzt werden, um lichtempfindliche Arzneimittel mit Ultraschall zu belichten und die lichtempfindlichen Arzneimittel zu aktivieren.
[0014] Das lichtempfindliche Arzneimittel kann über den Katheter oder durch eine konventionelle Injizierung in den Blutstrom zugeführt werden. Der Ultraschallemitter an der Spitze des Katheters kann das lichtempfindliche Element innerhalb des Blutgefäßes aktivieren. Das Arzneimittel kann aktiviert werden durch Ultraschallenergie sowie auch durch Lichtenergie, so daß die lichtempfindlichen Medikamente durch Ultraschall aktiviert werden. Somit werden lichtempfindliche Arzneimittel nur nahe des kranken Ortes effektiv und machen es möglich, den Ort besonders zu behandeln.
[0015] Zusätzlich ist es möglich, daß Ultraschallenergie von außerhalb des Körpers zugeführt wird. Verglichen mit Lichtenergie kann Ultraschall weiter und tiefer lokalisierte Läsionen von der Oberfläche des Körpers aus erreichen, da es einen geringeren Energieabfall während der Durchdringung des Gewebes gibt, was es möglich macht, lichtempfindliche Medikamente an der Läsion zu aktivieren.

KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0016] **Fig.** 1 ist eine schematische Darstellung der Ultraschalltherapievorrichtung der vorliegenden Erfindung.
[0017] **Fig.** 2 ist ein vergrößertes Diagramm des Querschnitts der Ultraschall erzeugenden Einrichtung.
[0018] **Fig.** 3 ist eine schematische Darstellung der Hyperplasie von Blutgefäßen.
[0019] Die **Fig.** 4A–B sind Querschnitte der Blutgefäße von **Fig.** 3, und zwar Schnitte entlang der XX-Linie und der YY-Linie mit rechtem Winkel zu der Längsachse des Gefäßes.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORM

[0020] Verwendungsbeispiel: Das Folgende ist eine spezielle und detaillierte Beschreibung mit Diagrammen eines Beispiels der Verwendung der Erfindung.
[0021] **Fig.** 1 zeigt eine schematische Darstellung, wie die Ultraschallvorrichtung der Erfindung verwendet werden kann. Die Kathetervorrichtung **2**, die aus Teflon oder Silikon hergestellt ist, hat ein Ultraschall emittierendes Element **3** an der Spitze, das in das Blutgefäß **1** eingesetzt wird.
[0022] **Fig.** 2 zeigt eine vergrößerte Querschnittsansicht der Vorrichtung **3**. Das Ultraschall emittierende Element **3**, ein zylinderartiges elektrisches Element **4**, die innere Seite der Elementoberfläche **4** hat beispielsweise eine Silberelektrode **5**, die als ein Zylinder geformt ist. Das äußere Oberflächenelement **4** ist ähnlich in einer zylinderartigen Form als eine äußere Elektrode hergestellt. Zusätzlich sind die innere Oberfläche **5** und die äußere Oberfläche **6** der Elektrode beschichtet, um eine elektrische Isolierung gegenüber der Außenseite beizubehalten. Beide Elektroden sind mit einem Anschlußdraht **7** und **8** verbunden. Die Anschlußdrähte **7** und **8** verlaufen beide entlang der Innenseite des Katheters **2** zu dem Fußpunkt des Katheters außerhalb des Körpers. Die Spitze der Ultraschall erzeugenden Vorrichtung ist ebenso in einer kreisförmigen Scheibe **9** gekapselt. Der Durchmesser der Spitze des Katheters kann etwa 1 mm sein und die Länge in Richtung der Längsachse kann 1 mm betragen. Die Größe kann jedoch unterschiedlich variieren entsprechend dem Typ oder dem Zustand der krankhaften Läsion und ist nicht auf diese bestimmte Größe begrenzt.
[0023] Elektrische Signale bei Ultraschallfrequenzen werden zwischen den Elektroden **5** und **6** der Ultraschall erzeugenden Vorrichtung **3** eingegeben, um es dem elektrischen Element **4** zu erlauben, Ultraschall in Richtung des Pfeils P durch die physikalische Schwingung zu erzeugen. Die Ultraschallschwingung wird die lichtempfindlichen Medikamente in dem Blutstrom **1D** innerhalb des Blutgefäßes **1** und in der intimalen Schicht **1A** der Blutgefäßwand belichten. Ultraschall wird in der Richtung Q übertragen, wie in **Fig.** 1 gezeigt ist, mit einem rechten Winkel zu der Oberfläche **4** des Ultraschallelements. Mit anderen Worten wird Ultraschall mit einem rechten Winkel zu der Achse der Ultraschall erzeugenden Vorrichtung ausgestrahlt, wodurch somit die intimale Schicht effektiv der Ultraschallschwingung ausgesetzt wird. Wenn die intimate Schicht **1A** der Ultraschallschwingung ausgesetzt ist, führt die Entspannung des Gewebes durch Ultraschall dazu, daß Medikamente leichter absorbiert werden.

Experimentelles Beispiel:

[0024] Das Folgende ist ein Experiment, das beweist, daß es blockierende Effekte auf die neointimale Hyperplasie unter Verwendung dieser Ultraschall erzeugenden Vorrichtung, die oben beschrieben wurde, gab (Ex-

periment A).

[0025] Die intimale Schicht **1A** der Unterleibsaorta von Oryctolagus cuniculus bzw. Kaninchen (Japanese white rabbits) wurde mit einem Ballon verletzt (Fogarty, 4f) über eine Länge von 7 cm unter Betäubung durch Nembutal (24 mg/kg). **Fig.** 1 zeigt den Bereich einer Verletzung der intimalen Schicht des Blutgefäßes. **1B** ist die glatte Muskelschicht und **1C** ist die äußere Schicht. Unmittelbar nach der Verletzung der Arterie wurde Photofrin II (5 mg/kg), bekannt als ein lichtempfindliches Medikament, intravenös vom Ohr injiziert. Zur gleichen Zeit, wie in Diagramm **1** gezeigt ist, wurde die Ultraschall erzeugende Einrichtung verwendet, um die verletzte Arterie für 10 Minuten am Zentrum mit einer Länge von 1 cm mit Ultraschall zu bestrahlen. B in Diagramm **1** wurde mit Ultraschall belichtet und **1D** enthält lichtempfindliche Medikamente im Blut. Die Ultraschallintensität war 0,3 W/cm^2 und die Frequenz betrug 1,3 MHz.

[0026] Vier Wochen später wurde der Ultraschall ausgesetzte Abschnitt B und der nicht dem Ultraschall ausgesetzte Abschnitt B und C eingeschnitten, getrennt und mit EVG-Färbmittel eingefärbt. Der Hyperplasie-Bereich wurde für die graphische Analyse von einem Computer (Macintosh Quadra 800) gemessen. Das Verhältnis des intimalen Bereichs und des Mediabereichs wurde gemessen.

[0027] **Fig.** 3 zeigt schematisch den Zustand der Hyperplasie. Die **Fig.** 4A, B zeigt Querschnittsansichten, die im rechten Winkel der Längsrichtung als X-X-Linie und Y-Y-Linie geschnitten wurden. Zusätzlich, um die Effekte des Ultraschalls allein zu bestimmen, wurde unmittelbar nach der Blutgefäßwandverletzung dieselbe Prozedur durchgeführt, jedoch ohne Verabreichung von Photofrin II (Experiment B).

[0028] Ein Vergleich wurde durchgeführt mit dem Student's t-Test (gepaart, 0 < 0,05) zwischen den mit Ultraschall belichteten Proben und den nicht mit Ultraschall belichteten Proben. ANOVA wurde für andere Vergleiche verwendet.

[0029] Der neointimale Bereich wurde als der Querschnittsbereich der Oberfläche der intimalen Schicht und des medialen Bereichs zwischen der intimalen und der äußeren Schicht festgelegt.

[0030] Die Ergebnisse sind unten gezeigt:

		Verhältnis des intimalen/medialen Bereichs	Differenz
Experiment A N=9	Ultraschall+Photofrin II	0,24 ± 0,12	positiv
	Photofrin II allein	0,55 ± 0,12	
Experiment B N=7	Ultraschall allein	0,53 ± 0,21	negativ
	unbehandelt	0,59 ± 0,19	

[0031] Die Ergebnisse von den Experimenten A und B zeigen, daß Photofrin II allein oder Ultraschall allein keinen unterdrückenden Effekt der Hyperplasie hatte. Die Ultraschallbelichtung und die Zugabe von Photofrin II führte jedoch zu signifikanten therapeutischen Effekten.

[0032] In dem obigen Fall wurde das Blutgefäß von außerhalb des Körpers mit Ultraschall belichtet, wobei jedoch, wie im Detail im US-Patent 5,158,071 beschrieben ist, Ultraschall auf einen bestimmten Ort innerhalb des Körpers durch extrakorporale Ultraschallenergiebestrahlung auf lichtempfindliche Medikamente fokussiert werden kann.

Wirkungen der Erfindung

[0033] Wie oben beschrieben wurde, wird, da lichtempfindliche Medikamente ebenso gegenüber Ultraschall empfindlich sind, Ultraschall unter Verwendung des Werkzeugs der Erfindung anstelle von Licht angelegt. Krankhafte Läsionen weit von der Oberfläche des Körpers beabstandet können lokal behandelt werden mit dem Effekt von Arzneimitteln, die für die Behandlung effektiv sind.

[0034] Die vorhergehende Beschreibung einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wurde aus Zwecken der Illustration und Beschreibung dargestellt. Es ist nicht beabsichtigt, vollständig zu sein oder die Erfindung auf die präzise beschriebenen Formen zu begrenzen. Offensichtlich ergeben sich dem Fachmann viele Modifikationen und Variationen. Der Schutzbereich der Erfindung wird durch die folgenden Ansprüche bestimmt.

Patentansprüche

1. Arzneimittelzuführungsgerät, das aufweist:

einen Arzneimittelzuführungskatheter (**2**) für das Einführen in einen Patientenkörper, wobei der Arzneimittelzuführungskatheter (**2**) ein distales Ende hat,

ein lichtempfindliches Arzneimittel, das mittels Ultraschallenergie aktivierbar ist, wobei das lichtempfindliche Arzneimittel über den Arzneimittelzuführungskatheter (**2**) in den Körper des Patienten einführbar ist, wobei zu-

mindest ein Teil des lichtempfindlichen Arzneimittels an einem ausgewählten Gewebeort absorbiert wird, und einen Ultraschallsender (**3**) eines Ultraschallgerätes, wobei der Ultraschallsender im Gebrauch mit einer Ultraschallquelle für das Erzeugen von Ultraschallenergie verbunden ist, wobei der Ultraschallsender (**3**) auf dem Arzneimittelzuführungskatheter (**2**) an oder in der Nähe von dem distalen Ende des Katheters (**2**) plaziert ist, wobei der Ultraschallsender (**3**) im Gebrauch derart konfiguriert ist, daß er die Ultraschallenergie zu dem ausgewählten Gewebeort richtet, um das lichtempfindliche Arzneimittel zu aktivieren.

2. Gerät nach Anspruch 1, wobei zumindest ein Abschnitt des Ultraschallsenders (**3**) mit einem biokompatiblen Material beschichtet ist.

3. Gerät nach Anspruch **1**, wobei der Ultraschallsender (**3**) außerhalb des Katheters (**2**) positioniert ist.

4. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Ultraschallsender (**3**) außerhalb des Katheters (**2**) positioniert ist und derart konfiguriert ist, daß er Ultraschallenergie in einer Blutgefäßläsion fokussiert.

5. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Ultraschallsender (**3**) in einer Wand des Katheters (**2**) positioniert ist.

6. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Ultraschallsender (**3**) in einem Lumen des Katheters positioniert ist.

7. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Katheter (**2**) derart konfiguriert ist, daß er in einem Inneren eines Blutgefäßes (**1**) positioniert wird.

8. Gerät nach Anspruch 7, wobei der Ultraschallsender (**3**) derart angeordnet ist, daß er die Ultraschallenergie zu einer Blutgefäßläsion in dem Blutgefäß (**1**) liefert.

9. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Ultraschallsender (**3**) derart konfiguriert ist, daß er Ultraschallenergie in eine Wand eines Blutgefäßes richtet, folgend einer mechanischen Angioplastie.

10. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Zuführungskatheter (**2**) derart konfiguriert ist, daß er das lichtempfindliche Arzneimittel in ein Kreislaufsystem eines Patienten injiziert.

11. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Zuführungskatheter (**2**) derart konfiguriert ist, daß er das lichtempfindliche Arzneimittel in ein Blutgefäß eines Patienten injiziert.

12. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Sender (**3**) derart konfiguriert ist, daß er Ultraschallenergie in einer seitlichen Richtung in bezug auf eine Längsachse des Ultraschallsenders lenkt.

13. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Emitter (**3**) derart konfiguriert ist, daß er Ultraschallenergie in einer parallelen Richtung in bezug auf die Längsachse des Ultraschallsenders richtet.

14. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Sender (**3**) derart konfiguriert ist, daß er 0,02 bis 10 W/cm^2 mit einer Frequenz von 20 KHz bis 10 MHz erzeugt.

15. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Sender (**3**) derart konfiguriert ist, daß er 0,3 W/cm^2 mit einer Frequenz von 1,3 MHz erzeugt.

16. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Ultraschallsender (**3**) eine zylindrische, eine rechteckige oder eine konische Geometrie hat.

17. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Ultraschallsender (**3**) eine nicht kreisförmige Querschnittsgeometrie hat.

18. Gerät nach Anspruch 1, wobei der Ultraschallsender (**3**) mehrere Komponenten aufweist.

19. Gerät nach Anspruch 1, wobei das lichtempfindliche Arzneimittel Porphyrin, Chlor, Acridinderivativ, Rhodamin, Tetrazyklin, Photofrin, UpD, Dihematoporphrin und Ether, chloroalunumsulfoniertes Phthalocyanin, 8-Methoxypsoralen oder 5-Amino-Levulinicsäure ist.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

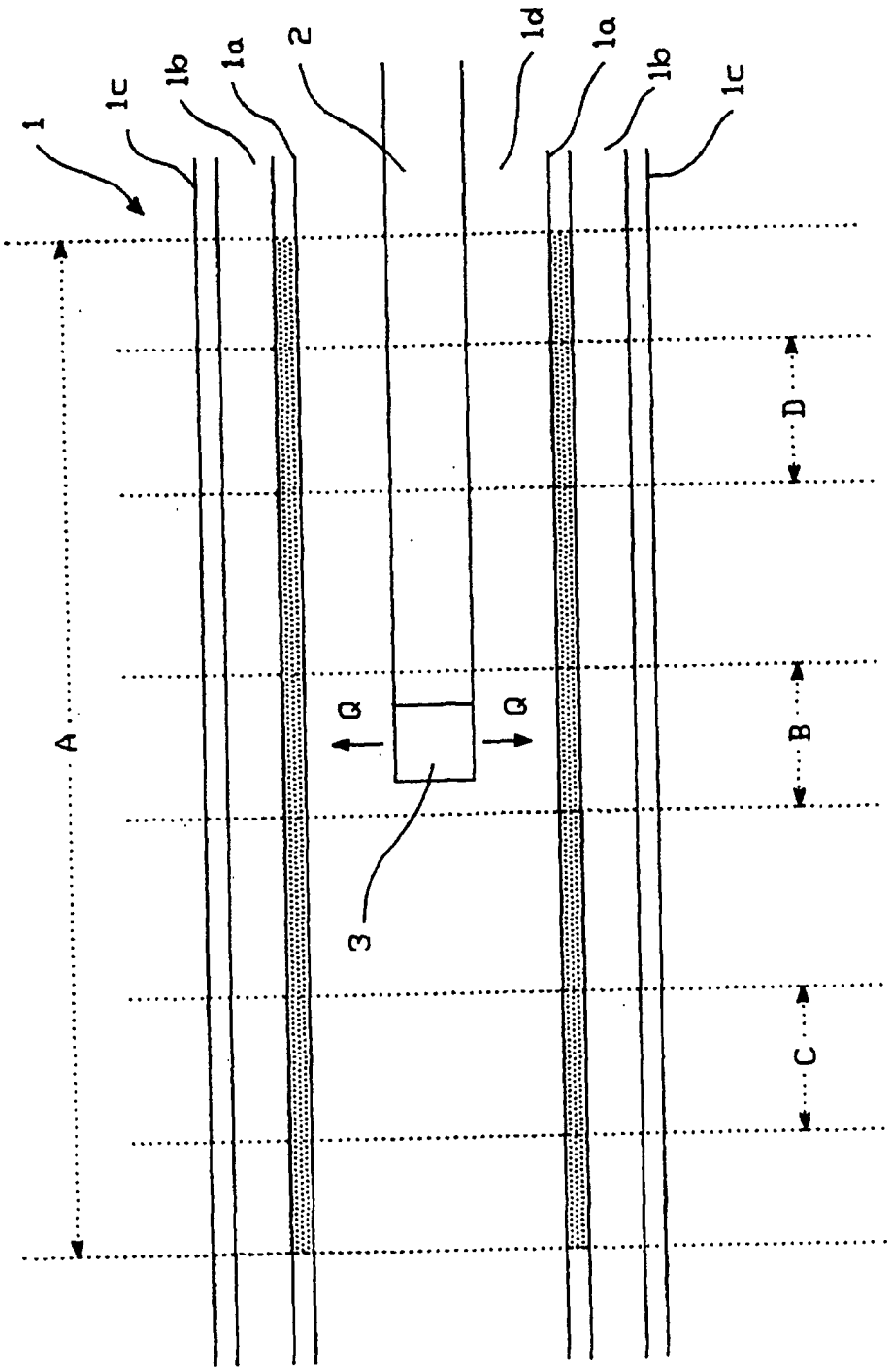

FIG. 1

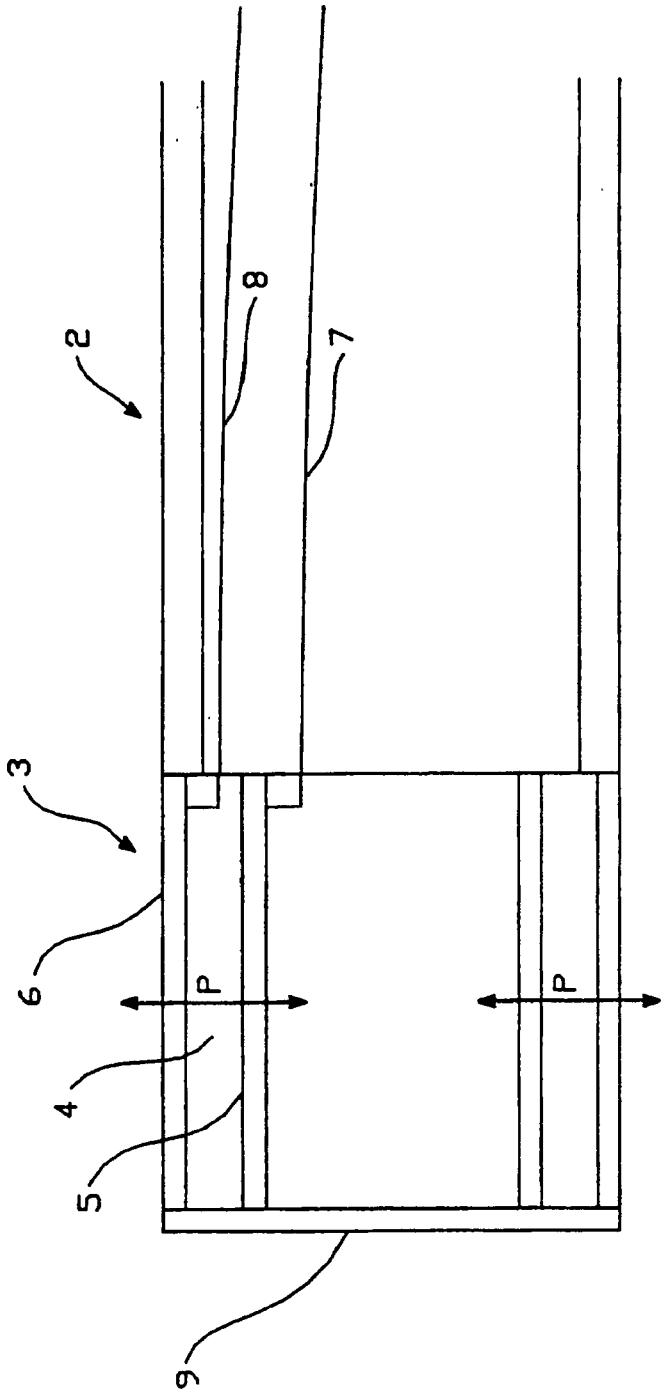

FIG.2

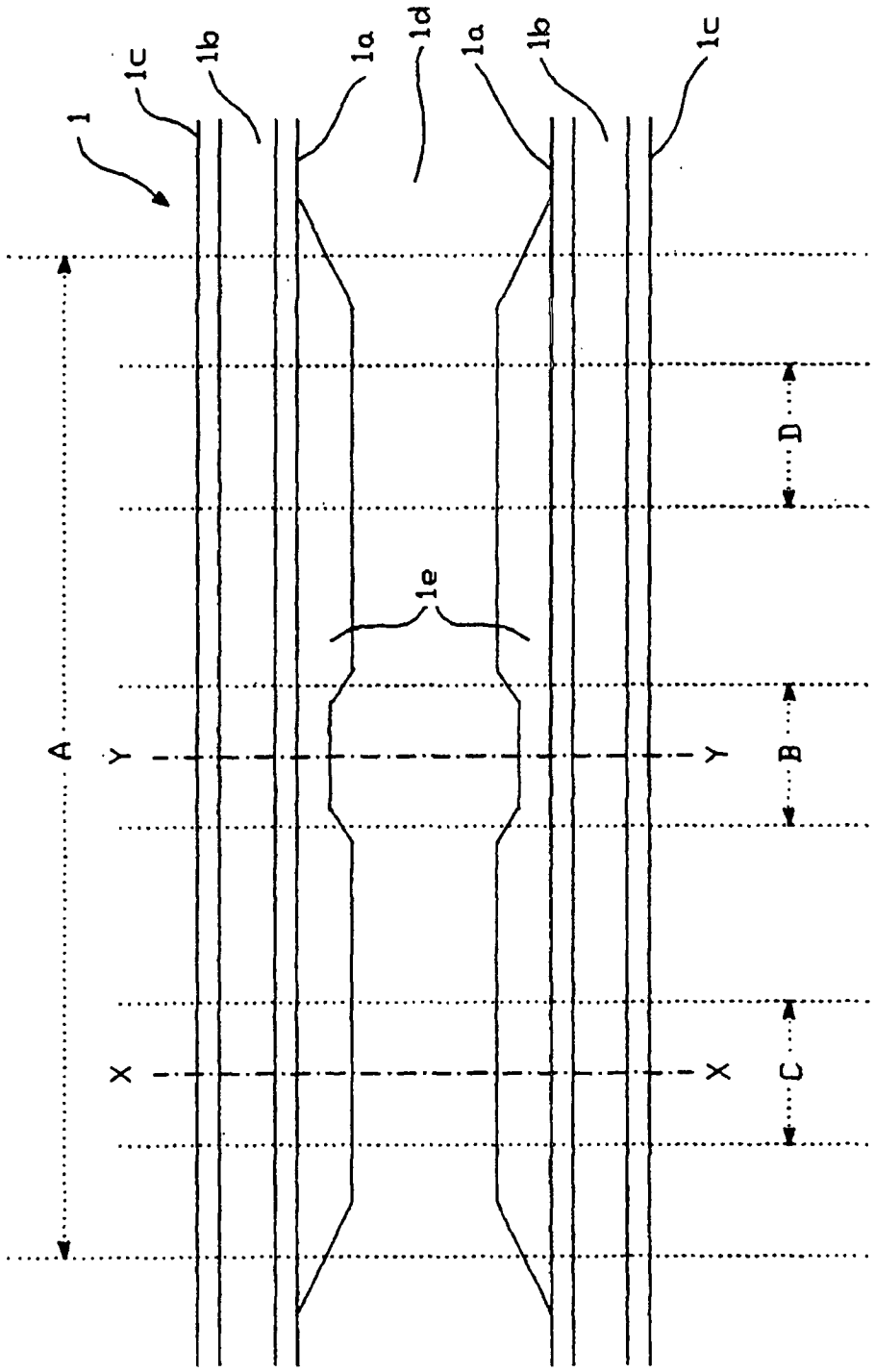

FIG.3

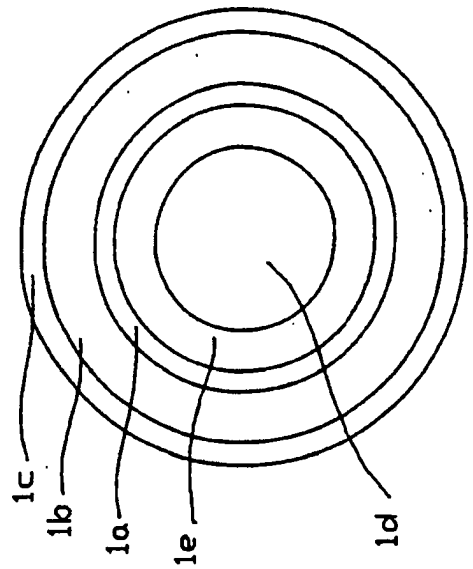

FIG.4b

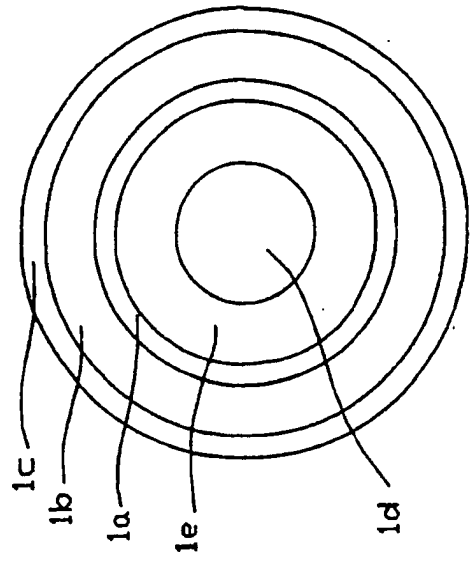

FIG.4a