

(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2013-521012

(P2013-521012A)

(43) 公表日 平成25年6月10日 (2013.6.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 17/00</b> (2006.01)	A 6 1 B 17/00 3 2 0	4 C 1 6 0
<b>A 6 1 M 25/14</b> (2006.01)	A 6 1 M 25/00 3 0 6 B	4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2012-555175 (P2012-555175)	(71) 出願人	508132034
(86) (22) 出願日	平成23年2月25日 (2011. 2. 25)		カーディオバスキュラー システムズ、
(85) 翻訳文提出日	平成24年9月14日 (2012. 9. 14)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/026187		アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 1 1 2,
(87) 国際公開番号	W02011/106606		セント ポール, キャンパス ドライ
(87) 国際公開日	平成23年9月1日 (2011. 9. 1)		ブ 6 5 1
(31) 優先権主張番号	13/033, 766	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成23年2月24日 (2011. 2. 24)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	61/308, 122		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成22年2月25日 (2010. 2. 25)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物導管への治療薬の局所的適用のための高速回転式アテローム切除術システム、デバイス、および方法

## (57) 【要約】

本発明は、生物導管内の治療薬の局所的適用のためのシステム、デバイス、および方法を提供する。好ましい生物導管は、血管を含む。好ましいデバイスは、種々の実施形態では、それを通る管腔を有する可撓性で細長い非回転可能な治療薬送達シースと、送達シースの管腔内に配置された少なくとも1つの可撓性の偏心拡大研磨ヘッドを伴う可撓性で細長い回転可能な駆動シャフトとを有する高速回転式アテローム切除術用デバイスを備えている。操作者は、駆動シャフトの高速回転中に送達シース管腔の遠位端から解放するように、制御された量または用量の1つ以上の治療薬を作動させ得る。治療薬は、偏心拡大研磨ヘッドの高速回転および軌道運動に起因する乱流環境の中へ放出される。

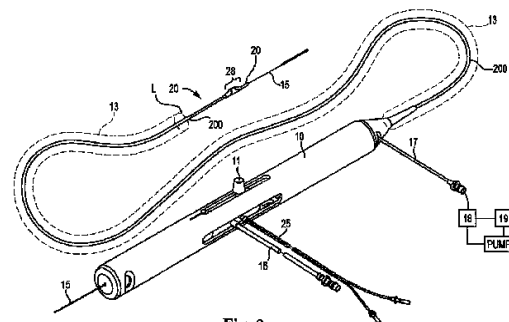


Fig. 2

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

生物導管への少なくとも 1 つの治療薬の局所送達のための高速回転式アテローム切除術用デバイスであって、

動脈の直径よりも小さい最大直径を有するガイドワイヤと、

前記ガイドワイヤの上で前進可能である可撓性で細長い回転可能な駆動シャフトであって、前記駆動シャフトは、回転軸を有し、高速回転速度で回転可能である、駆動シャフトと、

前記駆動シャフトに取り付けられている偏心研磨ヘッドであって、前記研磨ヘッドは、前記研磨ヘッドを通る駆動シャフト管腔および中空空洞を規定し、前記駆動シャフトは、前記駆動シャフト管腔を少なくとも部分的に横断し、前記少なくとも 1 つの偏心研磨ヘッドは、前記駆動シャフトの回転軸から半径方向に離間されている質量中心を有している、偏心研磨ヘッドと

10

管腔を備えている可撓性の細長いカテーテルと、

管腔を備えている治療薬送達シースであって、前記管腔は、遠位端を備え、前記駆動シャフトは、前記治療薬送達シースの管腔内に摺動可能かつ回転可能に配置され、前記治療薬送達シースは、前記カテーテルの管腔内に摺動可能に配置されている、治療薬送達シースと、

前記駆動シャフトと前記治療薬送達シースとの間の空間によって規定される治療薬送達管腔と、

20

前記少なくとも 1 つの治療薬を備え、前記治療薬送達管腔と流体連通している治療薬貯留部と

を備えている、デバイス。

**【請求項 2】**

前記治療薬貯留部と流体連通しているポンプと、

前記ポンプおよび前記治療薬貯留部と動作可能に連通しているコントローラと

をさらに備えている、請求項 1 に記載のデバイス。

**【請求項 3】**

生物導管への少なくとも 1 つの治療薬の局所送達のための高速回転式アテローム切除術用デバイスであって、

30

動脈の直径よりも小さい最大直径を有するガイドワイヤと、

前記ガイドワイヤの上で前進可能である可撓性で細長い回転可能な駆動シャフトであって、前記駆動シャフトは、回転軸を有し、高速回転速度で回転可能である、駆動シャフトと、

前記駆動シャフトに取り付けられている偏心研磨ヘッドであって、前記研磨ヘッドは、前記研磨ヘッドを通る駆動シャフト管腔および中空空洞を規定し、前記駆動シャフトは、前記駆動シャフト管腔を少なくとも部分的に横断し、前記少なくとも 1 つの偏心研磨ヘッドは、前記駆動シャフトの回転軸から半径方向に離間されている質量中心を有している、偏心研磨ヘッドと、

40

管腔を備えている可撓性の細長いカテーテルと、

管腔を備えている治療薬送達シースであって、前記管腔は、遠位端を備え、前記駆動シャフトは、前記カテーテルの管腔内に摺動可能かつ回転可能に配置され、前記治療薬送達シースは、前記カテーテルの管腔内に摺動可能に配置されている、治療薬送達シースと、

前記少なくとも 1 つの治療薬を備え、前記治療薬送達シースの管腔と流体連通している治療薬貯留部と

を備えている、デバイス。

**【請求項 4】**

生物導管への少なくとも 1 つの治療薬の局所送達のための高速回転式アテローム切除術用デバイスであって、

動脈の直径よりも小さい最大直径を有するガイドワイヤと、

50

前記ガイドワイヤの上で前進可能である可撓性で細長い回転可能な駆動シャフトであって、前記駆動シャフトは、回転軸を有し、前記駆動シャフトは、高速回転速度で回転可能であり、前記駆動シャフトは、前記駆動シャフトを通る管腔と、少なくとも1つの開口とをさらに備えている、駆動シャフトと、

前記駆動シャフトに取り付けられている偏心研磨ヘッドであって、前記研磨ヘッドは、前記研磨ヘッドを通る駆動シャフト管腔および中空空洞を規定し、前記駆動シャフトは、前記駆動シャフト管腔を少なくとも部分的に横断し、前記少なくとも1つの偏心研磨ヘッドは、前記駆動シャフトの回転軸から半径方向に離間されている質量中心を有しており、前記少なくとも1つの開口は、前記偏心研磨ヘッドの付近に配置されている、偏心研磨ヘッドと、

10

管腔を備えている可撓性の細長いカテーテルであって、前記駆動シャフトは、前記カテーテルの管腔内に摺動可能かつ回転可能に配置されている、カテーテルと、

前記少なくとも1つの治療薬を備え、前記駆動シャフトの管腔と流体連通している治療薬貯留部と

を備えている、デバイス。

【請求項5】

生物導管への少なくとも1つの治療薬の局所送達のための方法であって、

高速回転式駆動シャフトを提供することであって、前記高速回転式駆動シャフトは、高速回転式駆動シャフトを通る管腔と、高速回転式駆動シャフトの上の偏心研磨ヘッドとを備えている、ことと、

20

前記偏心研磨ヘッドの付近で前記生物導管の中へ前記少なくとも1つの治療薬を放出することと、

前記生物導管の壁に向けて半径方向外向きに前記少なくとも1つの治療薬に影響を及ぼすことと、

前記生物導管の壁の中へ前記少なくとも1つの治療薬を衝突させることと

を含む、方法。

【請求項6】

高速軌道回転まで、前記高速回転式駆動シャフトを起動することであって、前記高速回転式駆動シャフトは、前記高速回転式駆動シャフトの上に前記偏心研磨ヘッドを備えている、ことと、

30

前記生物導管の壁に向けて半径方向外向きに放射状に広がる遠心力を生成することと、

前記遠心力を使用して、前記生物導管の壁に向けて半径方向外向きに放出される前記少なくとも1つの治療薬に影響を及ぼすことと、

前記生物導管の壁の中へ前記少なくとも1つの治療薬を衝突させることと

をさらに含む、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

高速軌道回転まで、前記高速回転式駆動シャフトを起動することであって、前記高速回転式駆動シャフトは、前記高速回転式駆動シャフトの上に前記偏心研磨ヘッドを備えている、ことと、

前記生物導管の壁に向けて半径方向外向きに放射状に広がる遠心力を生成することと、

40

前記偏心研磨ヘッドを用いて放出される前記少なくとも1つの治療薬に衝撃を与えることにより、前記生物導管の壁に向けて半径方向外向きに前記少なくとも1つの治療薬に影響を及ぼすことと、

前記生物導管の壁の中へ前記少なくとも1つの治療薬を衝突させることと

をさらに含む、請求項5に記載の方法。

【請求項8】

前記生物導管の壁に向けて半径方向外向きに放射状に広がる遠心力を生成することと、

前記遠心力を使用して、前記生物導管の壁に向けて半径方向外向きに放出される前記少なくとも1つの治療薬に影響を及ぼすことと、

前記生物導管の壁の中へ前記少なくとも1つの治療薬を衝突させることと

50

をさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

治療用送達シースを提供することであって、前記治療用送達シースは、前記治療用送達シースを通る管腔を備えている、ことと、

前記治療薬送達シースの管腔と流体連通している治療薬貯留部を提供することと、

前記治療薬貯留部と動作的に連通しているポンプを提供することと、

前記ポンプを起動することにより、前記治療薬送達シースの管腔を通して前記少なくとも 1 つの治療薬を送出することと、

前記偏心研磨ヘッドを備えている前記駆動シャフトの高速回転を起動する前に、および/または高速回転中に、前記生物導管の中へ前記少なくとも 1 つの治療薬を放出することと

10

をさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記駆動シャフトを通る少なくとも 1 つの開口を提供することであって、前記少なくとも 1 つの開口は、前記駆動シャフトを通る前記管腔と流体連通している、ことと、

治療用送達シースを提供することであって、前記治療用送達シースは、前記治療用送達シースを通る管腔を備えている、ことと、

前記駆動シャフトの管腔と流体連通している治療薬貯留部を提供することと、

前記治療薬貯留部と動作的に連通しているポンプを提供することと、

前記ポンプを起動することにより、前記駆動シャフトの管腔を通して、かつ、前記少なくとも 1 つの開口を通して半径方向外向きに前記少なくとも 1 つの治療薬を送出することと、

20

前記偏心研磨ヘッドを備えている前記駆動シャフトの高速回転を起動する前に、および/または高速回転中に、前記生物導管の中へ前記少なくとも 1 つの治療薬を放出することと

を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つの治療薬は、前記偏心研磨ヘッドの近位にある点で前記生物導管の中へ放出される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 12】

30

前記少なくとも 1 つの治療薬は、前記偏心研磨ヘッドの遠位にある点で前記生物導管の中へ放出される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 13】

前記少なくとも 1 つの治療薬は、前記偏心研磨ヘッドの近位にある点で前記生物導管の中へ放出される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 14】

前記少なくとも 1 つの治療薬は、前記偏心研磨ヘッドの遠位にある点で前記生物導管の中へ放出される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 つの開口は、前記偏心研磨ヘッドの近位に配置されている、請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 16】

前記少なくとも 1 つの開口は、前記偏心研磨ヘッドの遠位に配置されている、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 17】

前記偏心研磨ヘッドの近位に配置されている前記少なくとも 1 つの開口をさらに備えている、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

治療用送達シースを提供することであって、前記治療用送達シースは、前記治療用送達シースを通る管腔を備えている、ことと、

50

前記治療薬送達シースの管腔と流体連通している治療薬貯留部を提供することと、

前記治療薬貯留部から前記治療薬送達シースの管腔を通して前記少なくとも1つの治療薬の流動を起動することと、

前記偏心研磨ヘッドを備えている前記駆動シャフトの高速回転を起動する前に、および/または高速回転中に、前記治療薬送達シースの管腔から前記生物導管の中へ前記少なくとも1つの治療薬を放出することと

をさらに含む、請求項8に記載の方法。

#### 【請求項19】

生物導管への少なくとも1つの治療薬の局所送達のための高速回転式アテローム切除術用デバイスであって、

動脈の直径よりも小さい最大直径を有するガイドワイヤと、

前記ガイドワイヤの上で前進可能である可撓性で細長い回転可能な駆動シャフトであって、前記駆動シャフトは、回転軸を有し、高速回転速度で回転可能である、駆動シャフトと、

前記駆動シャフトに取り付けられている偏心研磨ヘッドであって、前記研磨ヘッドは、前記研磨ヘッドを通る駆動シャフト管腔および中空空洞を規定し、前記駆動シャフトは、前記駆動シャフト管腔を少なくとも部分的に横断し、前記少なくとも1つの偏心研磨ヘッドは、前記駆動シャフトの回転軸から半径方向に離間されている質量中心を有している、偏心研磨ヘッドと

管腔を備えている可撓性の細長いカテーテルと、

管腔を備えている治療薬送達シースであって、前記管腔は、遠位端を備え、前記駆動シャフトは、前記治療薬送達シースの管腔内に摺動可能かつ回転可能に配置されている、治療薬送達シースと、

前記カテーテルと前記治療薬送達シースとの間の空間によって規定される治療薬送達管腔と、

前記少なくとも1つの治療薬を備え、前記治療薬送達管腔と流体連通している治療薬貯留部と

を備えている、デバイス。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、治療薬の局所的送達により、生物導管、例えば、血管を治療するためのシステム、デバイス、および方法に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

生物導管、例えば、限定するものではないが、血管および同様の身体通路における組織の切除または修復に使用するために、多種多様の技術および器具が開発されてきた。そのような技術および器具の主な目的は、患者の動脈における動脈硬化プラークの切除である。アテローム性動脈硬化は、患者の血管の内膜層（内皮の下）における脂肪性沈着物（アテローム）の蓄積を特徴とする。多くの場合、比較的軟性でコレステロールを多く含むアテローム様物質として初めに沈着したものは、経時的に硬化し、石灰化動脈硬化プラークになる。このようなアテロームは、血流を制限するため、しばしば、狭窄性病変または狭窄と呼ばれ、閉鎖物質は、狭窄物質と呼ばれる。処置せずに放置すると、そのような狭窄は、狭心症、高血圧症、心筋梗塞、脳卒中、下肢痛および同等物を引き起こし得る。

#### 【0003】

回転式アテローム切除手技は、そのような狭窄物質を切除するための一般的な技術である。そのような手技は、冠状動脈における石灰化病変の開口を開始するために、最も頻繁に使用される。最も頻繁には、回転式アテローム切除手技は単独で使用されないが、その後にはバルーン血管形成手技が続ぎ、順に、その後には、非常に頻繁に、開口した動脈の開存性の維持を支援するようにステントの留置が続く。非石灰化病変については、バルーン

10

20

30

40

50

血管形成術は、最も頻繁には、動脈を開口するために単独で使用され、開口した動脈の開存性を維持するように、しばしばステントが留置される。しかしながら、研究によると、バルーン血管形成術を受け、かつステントを動脈に留置した患者のうちの有意な割合が、ステント再狭窄、すなわち、ステント内の瘢痕組織の過度な成長の結果として一定の期間にわたって最も頻繁に発現する、ステントの閉塞を体験することが示されている。そのような状況では、アテローム切除手技が、ステントから過剰な瘢痕組織を切除するための好ましい手技であり（バルーン血管形成術がステント内であまり効果的ではない）、それにより、動脈の開存性を修復する。

#### 【0004】

いくつかの種類の回転式アテローム切除術用デバイスが、狭窄物質の切除を試行するために開発されてきた。特許文献1（A u t h）に示されるようなある種類のデバイスでは、ダイヤモンド粒子等の研磨材で被覆されたバー（b u r r）が、可撓性駆動シャフトの遠位端に担持される。バーは、狭窄を横断して前進させられる間に、高速で回転する（典型的には、例えば、約150,000～190,000rpmの範囲）。バーは、狭窄組織を切除するが、血流を閉鎖する。いったんバーが狭窄を横断して前進させられると、動脈は、バーの最大外径と同等であるか、またはそれよりもわずかに大きい直径まで開口される。頻繁に、動脈を所望の直径まで開口するために、1つより多くのサイズのバーが利用されなければならない。

#### 【0005】

特許文献2（S h t u r m a n）は、拡大直径を有する駆動シャフトの部分を伴う駆動シャフトを有する、別のアテローム切除術用デバイスを開示し、この拡大表面の少なくとも一区分は、駆動シャフトの研磨区分を規定するように研磨材で被覆される。高速回転させられると、研磨区分は、動脈から狭窄組織を切除することが可能である。このアテローム切除術用デバイスは、その可撓性により、A u t hのデバイスよりも特定の利点を保有し、また、デバイスが本質的に非偏心性であることから、駆動シャフトの拡大研磨面の直径にほぼ等しい直径まで動脈を開口することしかできない。

#### 【0006】

特許文献3（S h t u r m a n）は、拡大偏心部を伴う駆動シャフトを有する、既知のアテローム切除術用デバイスを開示し、この拡大部の少なくとも一区分は、研磨材で被覆される。高速回転させられると、研磨区分は、動脈から狭窄組織を切除することが可能である。デバイスは、部分的には、高速動作中の軌道回転運動により、拡大偏心部の静止直径よりも大きい直径まで動脈を開口することが可能である。拡大偏心部が、結合されていない駆動シャフトワイヤを備えているため、駆動シャフトの拡大偏心部は、狭窄内の配置中または高速動作中に屈曲し得る。この屈曲は、高速動作中に、より大きい直径の開口が可能にするが、実際に研磨される動脈の直径に対して所望される制御を提供しない場合がある。加えて、いくつかの狭窄組織は、通路を完全に閉鎖する場合があるため、それを通してS h t u r m a nのデバイスを配置することができない。S h t u r m a nは、研磨を達成するために、駆動シャフトの拡大偏心部が狭窄組織内に配置されることを要求するため、拡大偏心部が狭窄の中へ移動することができない場合には、あまり効果的ではなくなる。特許文献3の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0007】

特許文献4（C l e m e n t）は、好適な結合材料によってその外面の一部分に固定される研磨粒子の塗膜を伴う、偏心組織切除バーを提供する。しかしながら、非対称バーが、「熱または不均衡を補うために、高速焼灼デバイスとともに使用されるよりも低速」で回転させられることを、C l e m e n tが第3コラムの53～55行において説明していることから、この構造は限定される。つまり、中実バーのサイズおよび質量の両方を考慮すると、アテローム切除手技中に使用される高速、すなわち、20,000～200,000rpmで、バーを回転させることは実行不可能である。本質的に、駆動シャフトの回転軸からの質量中心オフセットにより、有意な遠心力が発達し、動脈壁に過度な圧力を及ぼし、過度な熱および過度に大きい粒子を生成する。

10

20

30

40

50

## 【0008】

閉塞血管の治療の別の方法は、ステントの使用を含み得る。ステントは、狭窄の部位に留置され、血管を広げるように拡張され、インプラントとして定位置にとどまり得る。

## 【0009】

閉塞導管、例えば、血管を開き、それを通る正常な流体流動を修復するために、どんな技術が使用されても、再狭窄という1つの問題が残る。治療された導管および血管のある割合が、一定の期間後に再閉塞（再狭窄）し、40 - 50 %もの症例で発生する。再狭窄が発生する場合に、元の手技が繰り返されるか、または流体、例えば、血液の流れを再確立するために、代替的な方法が使用され得る。

## 【0010】

上記治療方法のそれぞれによって共有される関連共通性は、各自が導管壁になんらかの外傷をもたらすことである。再狭窄は、種々の理由で発生し、それぞれ外傷を伴う。小さい血栓が動脈壁上に形成する場合がある。壁の小さな裂傷は、高血栓形成性である異物およびタンパク質に血液を暴露させる。結果として生じる血栓は、徐々に成長する場合があり、血栓内の血小板によって放出される成長ホルモンを含有する場合さえある。また、他の細胞、例えば、マクロファージによって放出される成長ホルモンは、罹患領域中の平滑筋細胞および線維芽細胞を異常に増殖させる場合がある。新しい細胞の成長をもたらす場合がある、炎症をもたらす、上記の方法による導管壁の負傷が存在する場合がある。

## 【0011】

ある治療物質が、再狭窄の防止および/または阻害に良い影響を及ぼし得ることが知られている。治療用量での罹患領域へのこれらの物質の適用において、いくつかの困難が現れる。例えば、治療の必要がある領域は、非常に小さく、局所的である。導管の中の流体、例えば、血液の流れは、連続的であり、治療物質が、治療的と考えられる用量範囲内で局所的領域に到達し得るように、乱されなければならない壁に沿った流れ境界をもたらす。当技術分野は、関心の領域を標的にするように、この流れ境界を突破するための機構を適切に提供することができず、代わりに、治療物質の大部分が単純に下流に流れ、全身的に吸収されるか、または廃棄物として排除されるため、治療的であるよりもはるかに高い用量で、静脈内手段または管腔内注入によって、導管の全般的流動の中へ治療物質を概して配置することを選択する。例えば、静脈内薬剤は、対象領域を標的にすることなく、静脈によって、または経口で全身的に、あるいは、例えば、管腔内注入を通して局部的に、送達される。そのような不必要な全身暴露は、関心の領域から遠くにある領域、組織、および/または器官で、未知かつ不必要な有害結果を生じる。明らかに、全身送達および暴露は、単一の関心の管腔内領域を有する疾患または症状の治療には適していない。

## 【0012】

治療用量の治療薬の局所的適用の潜在的な有用性は、冠状動脈の治療に限定されない。冠状動脈送達を越えて、アテローム性動脈硬化の他の部位、例えば、腎臓、腸骨、大腿、遠位脚、および頸動脈、ならびに伏在静脈グラフト、人工グラフト、および血液透析に使用される動静脈シャントが、局部的治療物質送達方法および機構のための適切な生物導管であろう。また、潜在的な有用性は、血管に限定されず、治療の影響を受けやすい関心の領域を有する、任意の生物導管が、そのような治療方法および機構から利益を享受し得る。本発明は、カテーテルを挿入することができる、任意の生物導管で使用され得る。そのような生物導管は、とりわけ、血管、尿路、冠血管系、食道、気管、結腸、および胆管を含む。

## 【0013】

本発明は、これらの不足を克服する。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0014】

【特許文献1】米国特許第4,990,134号明細書

【特許文献2】米国特許第5,314,438号明細書

10

20

30

40

50

【特許文献 3】米国特許第 6, 494, 890 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 5, 681, 336 号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、生物導管内の治療薬の局所的適用のためのシステム、デバイス、および方法を提供する。好ましい生物導管は、血管を含む。好ましいデバイスは、種々の実施形態では、それを通る管腔を有する、可撓性で細長い回転不可能な治療薬送達シースと、送達シースの管腔内に配置された少なくとも 1 つの可撓性の偏心拡大研磨ヘッドを伴う可撓性で細長い回転可能な駆動シャフトとを有する、高速回転式アテローム切除術用デバイスを備えている。操作者は、駆動シャフトの高速回転中に送達シース管腔の遠位端から解放するように、制御された量または用量の 1 つ以上の治療薬を作動させ得る。したがって、治療薬は、導管の中の流体流動の境界層を通して導管壁の標的領域の中へ半径方向に、治療薬を駆動して押し進めることを補助する、偏心拡大研磨ヘッドの高速回転および軌道運動に起因する乱流環境の中へ放出される。

10

【0016】

このようにして、不要な全身暴露および付随する望ましくない副作用を最小限化しながら、罹患領域における治療用量の治療物質の適用が達成される。結果として、超過治療量を投与する必要性が排除される。

【0017】

20

本発明の目的は、治療用量の少なくとも 1 つの治療物質を生物導管壁上の罹患領域に送達するための高速回転式アテローム切除術システム、方法、およびデバイスを提供することである。

【0018】

以下の図および発明を実施するための形態は、本発明のこれらの実施形態および他の実施形態をより具体的に例示する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

以下の添付の図面に関連する本発明の種々の実施形態に関する以下の発明を実施するための形態を考慮して、本発明がより完全に理解され得る。

30

【図 1 A】図 1 A は、低圧勾配によって駆動された典型的な定常ポアズイユ流動を示す、速度プロファイル図である。

【図 1 B】図 1 B は、心拍にわたって平均化された、例示的生物導管である動脈内の血流速度を示す、速度プロファイル図である。

【図 2】図 2 は、本発明の一実施形態の斜視図である。

【図 3 A】図 3 A は、本発明の偏心研磨ヘッドの一実施形態の斜視図である。

【図 3 B】図 3 B は、本発明の偏心研磨ヘッドの一実施形態の底面図である。

【図 3 C】図 3 C は、本発明の偏心研磨ヘッドの一実施形態の側面切断図である。

【図 4】図 4 は、本発明の回転式アテローム切除術用デバイスの急速回転偏心研磨ヘッドの 3 つの異なる位置を図示する、横断面図である。

40

【図 5】図 5 は、動脈から狭窄組織を除去する際に本発明の偏心研磨ヘッドによって取られる、例示的ならせん軌道経路を図示する概略図である。

【図 6】図 6 は、種々の回転速度で本発明の偏心研磨ヘッドによって生成される、最大遠心力を図示するグラフである。

【図 7】図 7 は、本発明の一実施形態の側面部分切断図である。

【図 8】図 8 は、本発明の実施形態の端断面図である。

【図 9】図 9 は、本発明の一実施形態の側面部分切断図である。

【図 10】図 10 は、図 9 の本発明の実施形態の端断面図である。

【図 11】図 11 は、本発明の一実施形態の側面部分切断図である。

【発明を実施するための形態】

50



## 【 0 0 2 0 】

本発明は、種々の修正および代替形態を受けることができるが、その仕様は、図面中で一例として図示され、本明細書で詳細に説明される。しかしながら、本発明を説明される特定の実施形態に限定することを意図しないことを理解されたい。反対に、本発明の精神および範囲内に入る全ての修正、同等物、および代替案を対象とすることを意図する。

## 【 0 0 2 1 】

本発明の目的のために、以下の用語および定義が適用される。

## 【 0 0 2 2 】

「身体障害」とは、身体機能に悪影響を及ぼす任意の症状を指す。

## 【 0 0 2 3 】

「治療」という用語は、身体疾患、例えば、血管障害の予防、低減、遅延、安定化、および/または排除を含む。ある実施形態では、治療は、身体、例えば、血管障害によって引き起こされる損傷を修復すること、および/または機械的介入を含むが、治療の介入を含む。

## 【 0 0 2 4 】

「治療薬」は、治療的、予防的、または診断的を含むが、それらに限定されない効果を発揮することが可能な任意の物質を含む。したがって、治療薬は、抗炎症薬、抗感染薬、鎮痛剤、抗増殖剤、および抗再狭窄薬を含むが、それらに限定されない、同等物を含み得る。治療薬はさらに、ほ乳類の幹細胞を含む。本明細書で使用されるような治療薬はさらに、他の薬剤、遺伝物質、および生物物質を含む。遺伝物質は、限定するものではないが、ウイルスベクターおよび非ウイルスベクターを含む人体に挿入されることを目的としている、有用なタンパク質を符号化するDNA/RNAを含むDNAまたはRNAを意味する。ウイルスベクターは、アデノウイルス、次世代アデノウイルス、アデノ関連ウイルス、レトロウイルス、アルファウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、生体外修飾細胞（例えば、幹細胞、線維芽細胞、筋芽細胞、衛星細胞、周皮細胞、心筋細胞、骨格筋細胞、マクロファージ）、複製可能ウイルス、およびハイブリッドベクターを含む。非ウイルスベクターは、タンパク質形質導入領域（PTD）等の標的配列を伴う、および伴わない、人工染色体およびミニ染色体、プラスミドDNAベクトル、カチオン性ポリマー、グラフト共重合体、中性ポリマーPVP、SP1017、脂質またはリポブレックス、ナノ粒子、および微粒子を含む。生物物質は、細胞、酵母、細菌、タンパク質、ペプチド、サイトカイン、およびホルモンを含む。ペプチドおよびタンパク質の例は、成長因子（FGF、FGF-1、FGF-2、VEGF、内皮ミトジェン成長因子、および表皮成長因子、形質転換成長因子アルファおよびベータ、血小板由来内皮成長因子、血小板由来成長因子、腫瘍壊死因子アルファ、幹細胞成長因子、およびインスリン様成長因子）、転写因子、タンパク質キナーゼ、CD阻害物質、チミジンキナーゼ、および骨形態形成タンパク質を含む。これらの二量体タンパク質は、単独で、または他の分子と一緒に、ホモ二量体、ヘテロ二量体、またはそれらの組み合わせとして提供することができる。

## 【 0 0 2 5 】

治療薬はさらに、移植部位にタンパク質を送達するように、所望であれば遺伝子組み換えが行われている、ヒト由来（自己または同種異系）または動物源由来（異種）であり得る細胞を含む。本明細書の治療薬の定義内の細胞はさらに、骨髓、骨髓由来端核細胞、前駆細胞（例えば、内皮前駆細胞）、幹細胞（例えば、間葉、造血、神経）、多能性幹細胞、線維芽細胞、マクロファージ、および衛星細胞を含む。

## 【 0 0 2 6 】

治療薬はまた、ヘパリン、ヘパリン誘導体、およびウロキナーゼ等の抗血栓薬、エノキサパリン、アンギオペプチン、または平滑筋細胞増殖を阻止することが可能なモノクローナル抗体等の抗増殖剤、ヒルジン、およびアセチルサリル酸、アムロジピンおよびドキサゾシン、グルココルチコイド、ベータメタゾン、プレドニゾロン、コルチコステロン、ブデソニド、エストロゲン、スルファサラジン、およびメサラミン等の抗炎症薬、パクリタキセル、5-フルオロウラシル、シスプラチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、エボ

10

20

30

40

50

チロン、メトトレキサート、アザチオプリン、アドリアマイシン、およびムタマイシン等の抗腫瘍／抗増殖／抗縮腫薬、エンドスタチン、アンギオスタチン、およびチミジンキナーゼ阻害剤、タキソールおよびその類自体または誘導体、リドカイン、プビバカイン、およびロピバカイン等の麻酔薬、ヘパリン、抗トロンピン化合物、血小板受容体拮抗薬、抗トロンピン抗体、抗血小板受容体抗体、アスピリン、ジピリダモール、プロタミン、ヒルジン、プロスタグランジン阻害剤、血小板阻害剤、およびダニ抗血小板ペプチド等の抗凝固剤、成長因子、血管内皮成長因子、成長因子受容体、転写活性化因子、および翻訳促進剤等の血管細胞成長促進剤、抗増殖剤、成長因子、成長因子受容体拮抗薬、転写抑制剤、翻訳抑制剤、複製阻害剤、阻害抗体、成長因子に対する抗体、成長因子および細胞毒素から成る二官能性分子、抗体および細胞毒素から成る二官能性分子、コレステロール降下剤、血管拡張剤、内因性血管作動機構に干渉する作用物質、プロブコール等の酸化防止剤、ペニシリン、セフォキシチン、オキサシリン、トブラマイシン等の抗生剤、酸性および塩基性線維芽細胞成長因子等の血管形成物質、エストラジオール（E2）、エストリオール（E3）、および17-ベータエストラジオールを含むエストロゲン、ならびにジゴキシン、ベータ遮断薬、アンギオテンシン変換酵素、カプトプリルおよびエナロプリルを含む阻害剤等の心不全のための薬剤等の、非遺伝物質を含む。生物活性物質は、スクロースジアセタートヘキサイソブチラート、エタノール、n-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、安息香酸ベンジル、および酢酸ベンジルを含む、生物非活性物質とともに使用することができる。

10

20

#### 【0027】

さらに、「治療薬」は、とくに、再狭窄を阻止するように、例えば、血管形成術またはアテローム切除手技によって、手技で外傷を与えられたほ乳類の血管への少なくとも1つの治療薬の投与を含む、本発明の好ましい治療方法を含む。好ましくは、治療薬は、例えば、タキソールおよび機能的類自体、タキソテル等のそれらの同等物または類自体、バクリタキセル、アブラキサンTM、コロキサンTM、またはサイトカラシンB、サイトカラシンC、サイトカラシンA、サイトカラシンD、またはそれらの類自体あるいは誘導体等のサイトカラシンを含む、細胞骨格阻害剤または平滑筋阻害剤である。

#### 【0028】

本発明の種々の実施形態を使用して身体管腔に適用され得る、「治療薬」の付加的な具体例は、多くの治療薬の中でも、限定するものではないが、以下を含む。

30

L-アルギニン、

脂肪細胞、

遺伝子組み換え細胞、例えば、負傷した動脈表面上にベータガラクトシダーゼ遺伝子が導入された自己内皮細胞、

エリスロマイシン、

ペニシリン、

ヘパリン、

アスピリン、

ヒドロコルチゾン、

デキサメタゾン、

40

ホルスコリン、

GP IIb/IIIa阻害剤、

シクロヘキサン、

ローキナーゼ阻害剤、

ラバマイシン、

ヒスタミン、

ニトログリセリン、

ビタミンE、

ビタミンC、

幹細胞、

50

成長ホルモン、  
ヒルジン、  
ヒルログ、  
アルガトロバン、  
パピプロスト、  
プロスタサイクリン、  
デキストラン、  
エリスロポエチン、  
内皮成長因子、  
表皮成長因子、  
核結合因子 A、  
血管内皮成長因子、  
線維芽細胞成長因子、  
トロンピン、  
トロンピン阻害剤、  
グルコサミン。

10

#### 【0029】

本発明のデバイスは、カテーテルを挿入することができる、生物導管の任意の表面に生物活性物質を適用するために使用することができる。そのような生物導管は、とりわけ、血管、尿路、冠状血管系、食道、気管、結腸、および胆管を含む。

20

#### 【0030】

生物導管の壁に治療薬を機械的に送達するために、例えば、バープ (barb)、針、および同等物を備えている、拡張送達部材を利用しない、既知の局所送達機構および方法に関連する 1 つの特定の問題は、薬剤が放出点から半径方向外向きに導管壁まで移動することを可能にすることである。これは、導管内の流動が、考慮中の導管の種類に応じて、略乱流または層流となる場合があるが、両方の場合において、乱流または層流領域のナビゲートが成功した場合、導管壁に到達するために突破しなければならない力を備えている、導管壁に隣接する境界層が存在するからである。

#### 【0031】

非限定的な一般の場合として、固体表面、すなわち、動脈壁によって完全に境界され、内部流と呼ばれる、動脈血流を考える。内部流は、層流または乱流として特徴付けられ得る。層流の場合において、流動構造は、層状の円滑な運動によって特徴付けられる。層流には乱流運動エネルギーがない。乱流の場合における流動構造は、平均運動に併発する、流体粒子の無作為な三次元運動によって特徴付けられる。

30

#### 【0032】

最も基本的な機械的方程式は、均一かつ一定の圧力を受ける内部パイプの挙動を予測する。これらの条件下で、流動はポアズイユである。図 1 A は、一定の圧力によって駆動される典型的な定常ポアズイユ流動を示す速度プロファイル図である。パイプを横断する流体の速度が、放物曲線および対応する速度ベクトルによって図 1 A に示されている。パイプの壁と接触している流体の速度はゼロである。境界層は、粘性応力が優勢である、パイプ表面と接触している流動の領域である。定常ポアズイユ流動では、境界層がパイプ中心線に到達するまで発達する。例えば、図 1 A の境界層厚さは、パイプの直径  $D_a$  の半分である。図 1 A は、標準ポアズイユ流動と動脈内で発達する流動との間の違いを示すように、比較目的で導入されている。

40

#### 【0033】

ポアズイユ流動の条件下で、レイノルズ数  $Re$  は、乱流運動エネルギーのレベルを特徴付けるために使用することができる。レイノルズ数  $Re$  は、当技術分野で周知であるように、粘性力に対する慣性力の比である。ポアズイユ流動については、レイノルズ数  $Re$  は、層流から乱流の遷移を引き起こすために、約 2300 を上回らなければならない。さらに、高レイノルズ数 ( $> 2000$ ) の条件下で、境界層は、「トリッピング」を受けやす

50

い。トリッピングは、それによって境界層内のわずかな擾乱が乱流条件まで増幅する過程である。「トリッピング」への境界層の感受性は、レイノルズ  $Re$  数に比例し、2000未満のレイノルズ  $Re$  数についてはほぼゼロである。

#### 【0034】

しかしながら、動脈中の血流は、鼓動している心臓によって誘発され、脈動し、上記の乱流力学分析を複雑にする。脈拍のピーク時に非常に高い速度に達するが、高い速度は、サイクルのわずかな部分のみにわたって発生する。実際に、血液の速度は、脈拍の終了時に頸動脈内でゼロに達し、一時的に逆転する。

#### 【0035】

心拍の比較的短い持続時間により、動脈中の血流は、典型的なポアズイユ流動に発達しない。図1Bは、心拍にわたって平均化された、動脈内の血流速度を示す速度プロファイル図である。動脈内の流動の大部分は同じ速度を有することに留意されたい。直径  $D_a$  の動脈内の脈動流動の特徴は、ウォーマスリー数と呼ばれる無次元パラメータの値によって決定される。ウォーマスリー数は、振動慣性力と粘性剪断力との間の比を表し、また、当業者であれば容易に理解するように、動脈の内径に比例し、境界層の厚さに反比例する。

#### 【0036】

ウォーマスリー数は、大動脈中 ( $N_w = 15 - 20$ ) および総頸動脈中 ( $N_w = 6 - 10$ ) で比較的高いことが知られている。比較的高いウォーマスリー数は、定常粘性ポアズイユ流動の放物線プロファイルと対照的に、比較的鈍い速度プロファイルをもたらす。言い換えれば、動脈流は主に、非粘性「自由流」と動脈壁に隣接する非常に薄い粘性境界層とから成る。「自由流」とは、固体境界の存在の影響を受けず、平均速度が動脈内の位置の関数として極めて一定のままである、流動を指す。境界層内の運動は主に、慣性力と粘性力との間のバランスの結果である一方で、自由流では、運動は、慣性力と圧力との間のバランスの結果である。図1Bでは、流速が自由流値からゼロに衰える境界層は、非常に薄く、ポアズイユ流動条件における動脈の直径の半分とは対照的に、典型的には動脈の直径の  $1/6$  から  $1/20$  であるが、その中の力は、比較的有意であり、導管壁  $W$  に達するために克服されなければならない。

#### 【0037】

したがって、自由流内で放出された治療薬は、概して、指向性層流から90度離れて、導管壁  $W$  に向かって移動するように、指向性層流を克服しなければならない。いったん自由流層流領域を通るのに成功すると、次いで、治療薬は、最終的に導管壁  $W$  に到達するために、境界層運動およびその中の乱流を克服しなければならない。

#### 【0038】

図2は、本発明による回転式アテローム切除術用デバイスの一実施形態を図示する。デバイスは、ハンドル部分10と、偏心研磨ヘッド28を有する細長い可撓性駆動シャフト20と、それを通る管腔を有する細長い可撓性治療薬送達シース200と、ハンドル部分10から遠位に延在する、鎖線で図示される細長いカテーテル13とを含む。駆動シャフト20は、当技術分野で公知であるように、螺旋コイル状ワイヤから構築され、研磨ヘッド28は、それに固定して取り付けられる。カテーテル13は、その内側で治療薬送達シース200が摺動可能に配置される管腔  $L$  を有する。駆動シャフト20は、治療薬送達シース200の管腔内で回転可能かつ摺動可能に配置される。

#### 【0039】

一実施形態では、治療物質送達シース200は、カテーテル管腔  $L$  内で摺動可能に配置され、カテーテル管腔  $L$  は、操作者が、治療物質送達シース200の遠位開口部を、カテーテル管腔  $L$  内の種々の点まで、またはカテーテル管腔  $L$  の遠位に外側へ、軸方向に平行移動させることを可能にする。治療薬送達シース200の管腔の内径は、ある実施形態では、偏心研磨ヘッド28の外径よりも小さい。したがって、送達シース200は、これらの実施形態では、偏心研磨ヘッド28上で摺動可能に平行移動させられないことがある。

#### 【0040】

ハンドル10は、望ましくは、駆動シャフト20を高速で回転させるためのタービン (

10

20

30

40

50

または同様の回転駆動機構)を含む。ハンドル10は、典型的には、管16を通して送達される圧縮空気等の動力源に接続され得る。一对の光ファイバケーブル25、代替として、単一の光ファイバケーブルが使用され、タービンおよび駆動シャフト20の回転速度を監視するために提供され得る。ハンドル10はまた、望ましくは、カテーテル13およびハンドルの本体に対してタービンおよび駆動シャフト20を前進および後退させるための制御ノブ11も含む。治療物質貯留部18が、操作者によって作動させられる、突き刺し可能なシリンジの形態として別個に提供され得、シリンジは、「投与前および/または中に治療薬を混合するためのシステムおよび方法」と題された、同一出願人による出願第13/029,477号で図示および説明されるように、治療薬送達シース200の管腔と流体連通している。出願第13/029,477号の内容全体は、参照することにより本明細書に組み込まれる。代替として、治療物質貯留部18は、図2に図示されるように、ポンプと連結され、ポンプは、ポンプの作動を制御するためのコントローラ19と動作可能に接続され得る。いずれにしても、またはいずれの同等な場合においても、貯留部18は、送達シース200の管腔と流体連通している。

10

#### 【0041】

なおもさらに代替として、送達シース200または他の送達デバイス内の治療薬の遠位装填を含むが、それに限定されない、低剪断方法が望ましいことがある。したがって、「身体管腔の壁への治療薬の低剪断局所送達のためのデバイスおよび方法」と題された、同一出願人による出願容全体が、参照することにより本明細書に組み込まれる。

20

#### 【0042】

駆動シャフト管腔に治療物質を導入するためのポンプの作動は、ハンドル10上に位置する別個のコントローラノブによって、または、ポンプおよび/または治療物質貯留部18と動作的に連通して載置された別個のコントローラ19によって制御され得る。偏心研磨ヘッド28の高速回転の前に、および/または偏心研磨ヘッド28の高速回転中に、そこから放出するために、治療物質貯留部18から治療物質送達シース200の管腔を通して研磨ヘッド28の近位の点まで前進させられる、治療物質の投与は、多くの方法で監視および制御され得ることが当業者によって容易に明白であろう。例えば、治療物質の既知の用量のみが、治療物質貯留部18に追加され得、および/または流体供給ライン17を通して移動する治療物質の量を監視するのに操作者を支援するために、ゲージが採用され得る。流体流動の量を監視するための全てのそのような既知の方法は、本発明の範囲内である。

30

#### 【0043】

ここで図3A、3B、および3Cを参照して、本発明の回転式アテローム切除術用デバイスの偏心拡大研磨ヘッド28の一実施形態について論じる。

#### 【0044】

駆動シャフト20は、ガイドワイヤ15と同軸である回転軸21を有し、ガイドワイヤ15は、図1に図示されるように、駆動シャフト20の管腔19内に配置される。偏心研磨ヘッド28は、駆動シャフト20の遠位端の付近で駆動シャフト20上に配置される。

#### 【0045】

研磨ヘッド28は、高速回転中に狭窄の研磨を促進するように、中間部分35、遠位部分40、および/または近位部分30の外面上に、少なくとも1つの組織切除面37を備え得る。組織切除面37は、研磨ヘッド28の中間部分35、遠位部分40、および/または近位部分30の外面に結合される研磨材24の塗膜を備え得る。研磨材は、ダイヤモンド粉末、溶融石英、窒化チタン、炭化タンゲステン、酸化アルミニウム、炭化ホウ素、または他のセラミック材料等の、任意の好適な材料であり得る。好ましくは、研磨材は、好適な結合剤26によって組織切除面に直接取り付けられるダイヤモンドチップ(またはダイヤモンドダスト粒子)から成り、そのような取付は、従来の電気めっきまたは融合技術(例えば、米国特許第4,018,576号参照)等の周知の技術を使用して達成され得る。代替として、外部組織切除面は、好適な研磨組織切除面37を提供するように、中間部分35、遠位部分40、および/または近位部分30の外面を機械的または化学的に

40

50

粗面化するステップを含み得る。さらに別の变化例では、外面は、小さいが効果的な研磨面を提供するように、エッチングまたは切断（例えば、レーザで）され得る。他の同様の技術もまた、好適な組織切除面 37 を提供するために利用され得る。

【0046】

少なくとも部分的に封入された管腔またはスロット 23 が、当業者に周知の方式で研磨ヘッド 28 を駆動シャフト 20 に固定するために、駆動シャフト 20 の回転軸 21 に沿って、拡大研磨ヘッド 28 を縦方向に通って提供され得る。示される実施形態では、研磨ヘッド 28 の質量を減少させて、高速、すなわち、20,000 から 200,000 rpm の動作中に、非外傷性研磨を促進し、研磨ヘッド 28 の軌道経路の制御の予測可能性を向上させるように、中空区分 25 が提供される。この実施形態では、研磨ヘッド 28 は、駆動シャフト 20 に固定して取り付けられ、駆動シャフトは、単一ユニットを備えている。中空区分 25 のサイズおよび形状は、特に望ましい回転速度について、研磨ヘッド 28 の軌道回転経路を最適化するように修正され得る。当業者であれば、その各々が本発明の範囲内にある、種々の可能な構成を容易に認識するであろう。

【0047】

図 3A - 3C の実施形態は、ほぼ対称的な形状および長さの近位部分 30 および遠位部分 40 を図示する。代替実施形態は、非対称外形を生成するように、近位部分 30 または遠位部分 40 のいずれかの長さを増加させ得る。

【0048】

偏心拡大研磨ヘッド 28 は、駆動シャフト 20 の縦回転軸 21 から離れて半径方向に離間される質量中心を有する。以下でより詳細に説明されるように、駆動シャフトの回転軸 21 から質量中心をオフセットすることにより、拡大偏心研磨ヘッド 28 の公称直径よりも実質的に大きい直径まで動脈を開口することを可能にする偏心性を拡大研磨ヘッド 28 に提供し、好ましくは、開口直径は、拡大偏心研磨ヘッド 28 の公称静止直径の少なくとも 2 倍大きい。駆動シャフト 20 の回転軸 21 からの質量中心のオフセットの大きさは、例えば、中空空間 25、および / または偏心研磨ヘッド 28 を製造する際に使用される材料の密度、および / または偏心研磨ヘッド 28 の幾何学形状を修正することによって操作され得る。

【0049】

駆動シャフトのワイヤ巻きが、駆動シャフトの片側で拡大されるが、反対側では拡大されず、回転軸からの質量中心のオフセットを生成する配置を含む偏心拡大研磨ヘッド 28 の付加的な变化例も可能である。この配置は、Shurtman に対する米国特許第 6,494,890 号内で開示され、その内容全体は、参照することにより本明細書に組み込まれる。本発明およびその種々の実施形態の偏心拡大研磨ヘッド 28 のかなりの部分が作成され、すなわち、偏心拡大研磨ヘッドの質量中心は、駆動シャフトの回転軸からオフセットされる。そのような偏心性は、さらに論議されるように、偏心拡大研磨ヘッド 28 の回転の軌道パターンを駆動し、それは、本発明の種々の実施形態の有意な要素である。

【0050】

したがって、本明細書で使用されるように、「偏心」という言葉は、拡大研磨ヘッド 28 の幾何学的中心と駆動シャフト 20 の回転軸 21 との間の場所の違い、または拡大研磨ヘッド 28 の質量中心と駆動シャフト 20 の回転軸 21 との間の場所の違いのいずれか一方を指すように定義され、本明細書で使用されることを理解されたい。いずれか一方のそのような違いは、適正な回転速度で、偏心拡大研磨ヘッド 28 が、偏心拡大研磨ヘッド 28 の公称または静止直径よりも実質的に大きい直径まで狭窄を開口することを可能にする。さらに、規則的でない幾何学形状である形状を有する偏心拡大研磨ヘッド 28 については、「幾何学的中心」という概念は、駆動シャフト 28 の回転軸 21 を通って描かれ、偏心拡大研磨ヘッド 28 の周囲が最大の長さを有する位置で得られる横断面図の周囲上の 2 つの点を接続する、最も長い弦の中間点の位置を特定することによって、近似することができる。

【0051】

本発明の回転式アテローム切除術用デバイスの研磨ヘッド２８は、ステンレス鋼、タングステン、または同様の材料から構築され得る。研磨ヘッド２８は、単一部品の単一構造であり得、または代替として、本発明の目的を達成するように一緒に嵌合および固定される、２つ以上の研磨ヘッド構成要素のアセンブリであり得る。

#### 【００５２】

本発明の偏心拡大研磨ヘッドの公称直径よりも大きい直径まで、動脈内の狭窄を開口することができる程度は、偏心拡大研磨ヘッドの形状、偏心拡大研磨ヘッドの質量、その質量分布、したがって、駆動シャフトの回転軸に対する研磨ヘッド内の質量中心の位置、および回転速度を含む、いくつかのパラメータに依存する。

#### 【００５３】

回転速度は、拡大研磨ヘッドの組織切除面が狭窄組織に対して押圧される、遠心力を決定する際の重要因子であり、それによって、操作者は、組織切除の割合を制御することが可能になる。回転速度の制御は、また、ある程度は、デバイスが狭窄を開口する最大直径の制御を可能にする。出願者らはまた、組織切除表面が狭窄組織に対して押圧される力を確実に制御する能力が、操作者が組織切除の割合をより良好に制御することを可能にするだけでなく、切除される粒子のサイズのより良好な制御を提供することも発見している。

#### 【００５４】

図４および５は、本発明の偏心研磨ヘッド２８の種々の実施形態が取る、略螺旋状軌道経路を図示し、研磨ヘッド２８は、その上で研磨ヘッド２８が前進させられるガイドワイヤ１５に対して示されている。図４および５の螺旋状経路のピッチは、例証目的のために誇張されており、実際は、偏心拡大研磨ヘッド２８の各螺旋状経路は、研磨ヘッド２８を介して、組織の非常に薄い層を切除するだけであり、狭窄を完全に開口するように、デバイスが狭窄を横切って繰り返し前後に移動させられるにつれ、多くのそのような螺旋状通路が偏心拡大研磨ヘッド２８によって作られる。図４および５は、本発明の回転式アテローム切除術用デバイスの偏心拡大研磨ヘッド２８の３つの異なる回転位置を概略的に示す。各位置において、偏心拡大研磨ヘッド２８の研磨面は、切除されるブランク「Ｐ」に接触し、３つの位置は、ブランク「Ｐ」との３つの異なる接触点によって識別され、これらの点は、点Ｂ１、Ｂ２、およびＢ３として図中で指定されている。各点において、それは、組織に接触する偏心拡大研磨ヘッド２８の研磨表面の概して同じ部分であり、つまり、駆動シャフトの回転軸から半径方向に最も遠位にある組織切除表面３７の部分であることに留意されたい。

#### 【００５５】

いずれの特定の動作の理論にも拘束されることを希望しないが、回転軸から質量中心をオフセットすることにより、拡大研磨ヘッドの「軌道」移動を生じ、「軌道」の直径は、とりわけ、駆動シャフトの回転速度を変動させることによって制御可能であると、出願者らは考える。出願者らは、駆動シャフトの回転速度を変化させることによって、狭窄の表面に対して偏心研磨ヘッド２８の組織切除表面を押し進める遠心力を制御できることを、実験的に実証している。遠心力は、式、

$$F_c = m \times (n / 30)^2$$

によって決定することができる。

#### 【００５６】

式中、 $F_c$ は、遠心力であり、 $m$ は、偏心研磨ヘッドの質量であり、 $x$ は、偏心研磨ヘッドの質量中心と駆動シャフトの回転軸との間の距離であり、 $n$ は、毎分回転数（rpm）である。この力 $F_c$ を制御することによって、組織が切除される速度の制御、デバイスが狭窄を開口する最大直径の制御、および切除されている組織の粒径の改良された制御を提供する。力 $F_c$ を制御することは、また、偏心研磨ヘッド２８の軌道運動中に生成される力によって、薬剤が生物導管壁の中へ半径方向に駆動され得るので、高速回転式偏心研磨ヘッド２８の影響内での治療薬の埋め込みの制御も提供する。

#### 【００５７】

図６に示されるグラフは、最大遠心力 $F_c$ の計算を図示し、約１．７５mmの最大直径

10

20

30

40

50

を有する、例示的な偏心拡大直径区分の組織切除表面が、最大約 200,000rpm までの回転速度で狭窄の表面を圧迫可能である。この力  $F_c$  を制御することによって、組織が切除される速度の制御、デバイスが狭窄を開口する最大直径の制御、および切除されている組織の粒径の改良型制御を提供する。高速回転式研磨ヘッド 28 の軌道経路の中へ送達される治療物質の送達を支援するために、この力  $F_c$  を利用することは、その種々の実施形態での本発明の 1 つの焦点である。

#### 【0058】

ここで図 7 および 8 を参照すると、図 2 に図示される本発明の実施形態が、より詳細に示されている。カテーテル 13 は、生物導管 160 内に位置付けられる。治療薬貯留部 18 と流体連通している、それを通る管腔を有する、治療薬送達シース 200 は、カテーテル 13 の管腔内で摺動可能に位置付けられ、送達シース 200 の遠位端は、カテーテル 13 の管腔から遠位に突出する。駆動シャフト 20 は、送達シース 200 の遠位端の遠位に配置された偏心研磨ヘッド 28 を伴って、送達シース 200 の管腔内で回転可能に位置付けられる。治療薬送達管腔 210 は、駆動シャフトと治療薬送達シースとの間の空間によって規定され、治療薬貯留部 18 と流体連通している。

10

#### 【0059】

少なくとも 1 つの治療薬 10 は、偏心研磨ヘッド 28 が高速で回転している間に送達シース 200 の管腔から放出されるものとして図示されているが、そのような放出は、偏心研磨ヘッド 28 の高速回転の開始前に起こり得る。治療薬 10 の放出は、ポンプを作動させることによって達成され得、ポンプは、治療用貯留部 18 から治療薬送達管腔 210 を通してシース 200 の遠位端まで治療薬 10 を送出し、そこで、薬剤 10 は、生物導管 160 内の環境の中へ放出される。この作動は、手動で、またはコントローラ 19 によって自動的に開始され得る。

20

#### 【0060】

ある実施形態では、治療薬 10 が、カテーテル 13 と治療薬送達シース 200 との間の空間として規定される管腔内で輸送され、管腔から送達され得る一方で、シース 200 内の管腔は、当業者であれば容易に理解するように、別個の入力ラインを通して生理食塩水および / または潤滑剤を送達するために利用される。

#### 【0061】

上記で論議されるように、偏心研磨ヘッド 28 の高速軌道回転運動によって生成される遠心力は、半径方向力を生成する。治療薬 10 は、治療薬送達シース 200 の管腔の遠位端からこの環境の中へ放出され、それにより、半径方向外向きに押し進められ、生物導管 160 の壁 W の中へ駆動され、または衝突させられる。研磨ヘッド 28 の高速回転運動によって生成される半径方向力は、治療薬 10 が、自由流層流領域を通して、または代替として、乱流領域を通して、導管 160 内の液体、例えば、血液の正常流動中に存在する導管 160 の壁 W に隣接する境界層に到達することを可能にするために、十分大きい。半径方向力はさらに、治療薬 10 が境界層を通して半径方向に移動し、薬剤の治療可能性が実現される壁 W に衝突することを可能にするように大きい。

30

#### 【0062】

図 9 および 10 は、図 2 のシステムの代替実施形態の説明図を提供する。それを通る管腔を伴うカテーテル 13 は、生物導管 160 内に位置付けられる。それに取り付けられた偏心研磨ヘッド 28 を伴う駆動シャフト 20 は、カテーテル 13 の管腔内で摺動可能かつ回転可能に配置される。治療薬送達シース 200 が、カテーテル 13 の管腔内で摺動可能に配置される。図示されるように、送達シース 200 の遠位端は、回転するものとして示される偏心研磨ヘッド 28 の近位に配置される。治療薬 10 の放出は、ポンプを作動させることによって達成され得、ポンプは、治療用貯留部 18 から治療薬送達シース 200 の管腔を通してシース 200 の遠位端まで治療薬 10 を送出し、そこで、薬剤 10 は、生物導管 160 内の環境の中へ放出される。この作動は、手動で、またはコントローラ 19 によって自動的に開始され得る。

40

#### 【0063】

50



図 1 1 は、カテーテル 1 3 が生物導管 1 6 0 内に位置付けられ、駆動シャフト 2 0 がカテーテル 1 3 の管腔内で摺動可能かつ回転可能に配置される、本発明の別の代替実施形態を図示する。この実施形態では、駆動シャフト 2 0 は、図 2 に図示されるもの等の外部治療薬貯留部、ポンプ、およびコントローラと流体連通している管腔を備えている。駆動シャフト 2 0 はさらに、偏心研磨ヘッド 2 8 の付近に配置された少なくとも 1 つの開口 A であって、駆動シャフト 2 0 の管腔と流体連通している少なくとも 1 つの開口を備えている。図示されるように、少なくとも 1 つの開口 A は、偏心研磨ヘッド 2 8 の近位に位置し、そのような開口 A は、代替として、偏心研磨ヘッド 2 8 の遠位に位置し得る。なおもさらに代替として、少なくとも 1 つの開口 A は、偏心研磨ヘッド 2 8 の近位および遠位の両方に位置し得る。少なくとも 1 つの開口 A を通した治療薬 1 0 の放出は、手動で、または、例えば、ポンプと動作的に連通しているコントローラによって自動的に作動させることによって達成され得、ポンプは、治療薬貯留部から駆動シャフト 2 0 の管腔の中へ治療薬 1 0 を送出し、最終的に、薬剤 1 0 は、偏心研磨ヘッド 2 8 の高速軌道回転前および / または中に少なくとも 1 つの開口 A から放出される。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 6 4 】

全ての実施形態では、説明図は、薬剤 1 0 が偏心研磨ヘッド 2 8 の高速軌道回転運動によって生成される半径方向力に直接導入されるように、駆動シャフト 2 0 および偏心研磨ヘッド 2 8 の高速回転中に起こる少なくとも 1 つの治療薬 ( 1 0 ) の放出を描く。しかしながら、各実施形態はまた、駆動シャフト 2 0 および偏心研磨ヘッド 2 8 の高速回転の開始前の時点での少なくとも 1 つの治療薬 ( 1 0 ) の放出を想定する。したがって、少なくとも 1 つの治療薬 ( 1 0 ) の放出は、本発明の種々の実施形態では、駆動シャフト 2 0 および偏心研磨ヘッド 2 8 の高速回転の開始前、および / または高速回転中に起こり得る。これらの場合のそれぞれでは、生成される遠心力は、流れる液体および境界層を通して導管壁 W に向かって半径方向に薬剤 1 0 を押し進める。

#### 【 0 0 6 5 】

また、薬剤 1 0 は、薬剤 1 0 が高速回転式偏心研磨ヘッド 2 8 および / または駆動シャフト 2 0 に接触する場合に、略半径方向に方向付けられた衝撃力を受け得る。この衝撃力は、偏心研磨ヘッド 2 8 の高速軌道回転運動によって生成される半径方向遠心力と組み合わせ、導管 1 6 0 の中の流れる液体、例えば、血液を通して壁 W の中へ薬剤 1 0 を駆動して押し進める。

#### 【 0 0 6 6 】

本発明による方法は、治療薬貯留部およびポンプと流体連通している細長い可撓性治療薬送達シースを提供することと、細長い可撓性の回転可能な駆動シャフトを提供することと、駆動シャフトの遠位端の付近に偏心研磨ヘッドを提供することと、駆動シャフトと動作的に連通している高速回転動力源を提供することと、関心の領域の付近の生物導管に治療薬送達シースおよび駆動シャフトを挿入することと、送達シースの管腔を通して治療薬を送出することと、偏心研磨ヘッドの付近の生物導管の中へ治療薬を放出することと、軌道経路で偏心研磨ヘッドを駆動するように高速で駆動シャフトおよび偏心研磨ヘッドを回転させることと、偏心研磨ヘッドの周囲の管腔内で遠心力を生成することと、生物導管壁に向かって半径方向外向きに治療薬を駆動することと、生物導管壁に治療薬を衝突させることとを含む。

#### 【 0 0 6 7 】

代替的方法是、回転偏心研磨ヘッドの付近の生物導管の中へ治療薬を放出する前に、駆動シャフトおよび偏心研磨ヘッドを回転させることを含み得る。なおも別の代替案は、生物導管壁に向かって半径方向外向きに治療薬を駆動するように、軌道回転偏心研磨ヘッドを用いて放出された治療薬のうちの少なくともいくらかに衝撃を与えることと、生物導管壁に治療薬を衝突させることとを含む。さらに別の代替実施形態は、生物導管壁に向かって半径方向外向きに治療薬を駆動し、生物導管壁に治療薬を衝突させるために、軌道回転偏心研磨ヘッドを用いて衝撃を与えることおよび回転偏心研磨ヘッドによって生成される遠心力の組み合わせに、偏心研磨ヘッドの高速回転の開始前および / または中に放出され

る、放出された治療薬を暴露することを含む。

【 0 0 6 8 】

本発明は、上記で説明される特定の実施例に限定されると考えられるべきではないが、むしろ、本発明の全側面を対象にすると理解されるべきである。本発明が適用可能であり得る、種々の修正、同等のプロセス、ならびに多数の構造は、本明細書を考察することによって、本発明を対象とする当業者にとって容易に明白になるであろう。

【 図 1 A 】

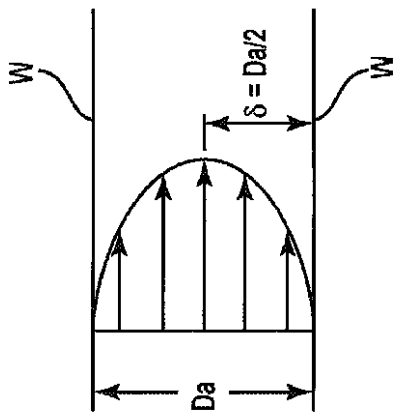


Fig. 1A

【 図 1 B 】

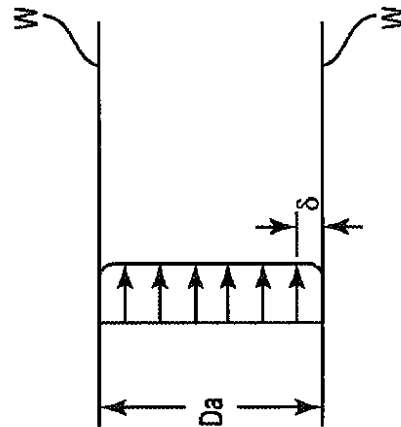


Fig. 1B

【図 2】

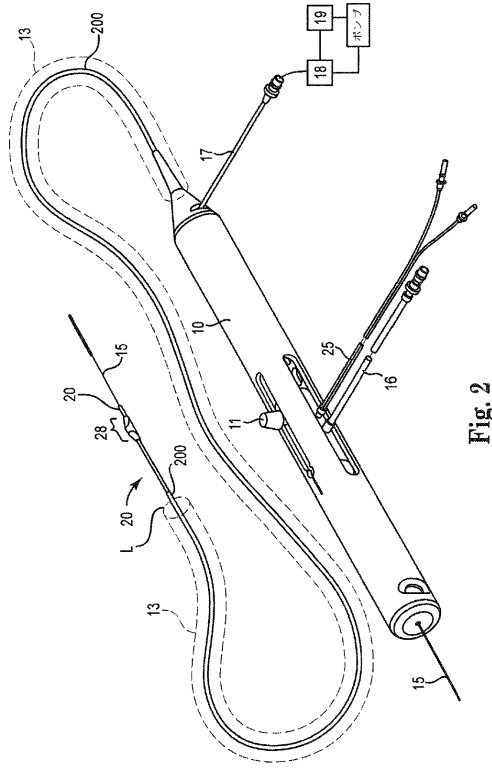


Fig. 2

【図 3 A】

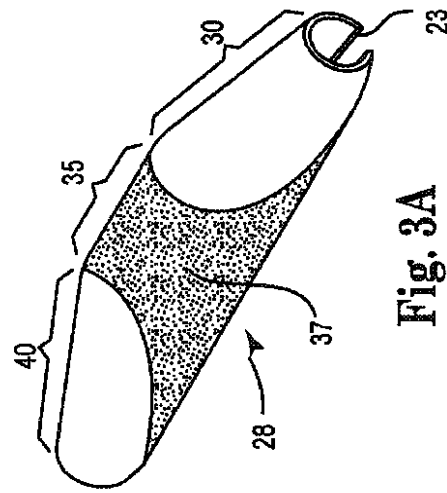


Fig. 3A

【図 3 B】

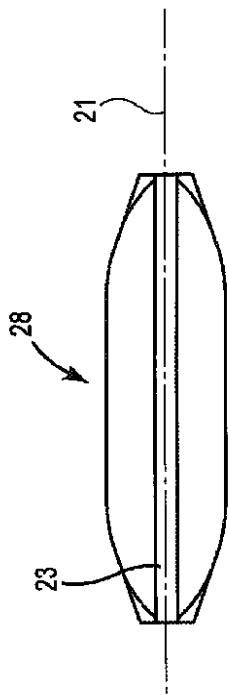


Fig. 3B

【図 3 C】

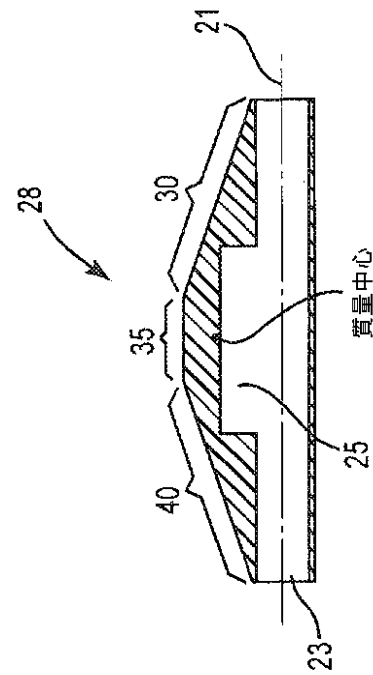


Fig. 3C

【 図 4 】

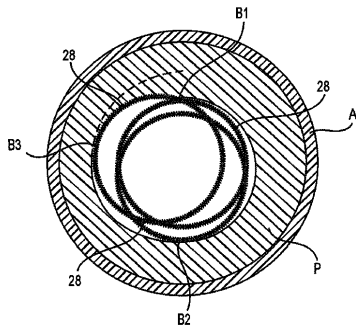


Fig. 4

【 図 5 】

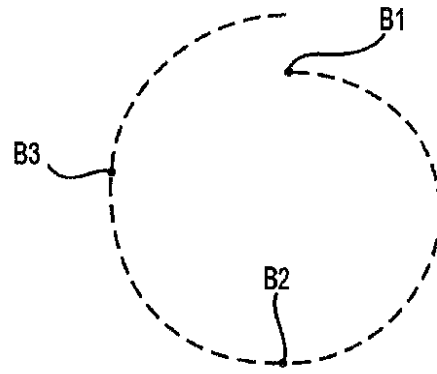


Fig. 5

【 図 6 】

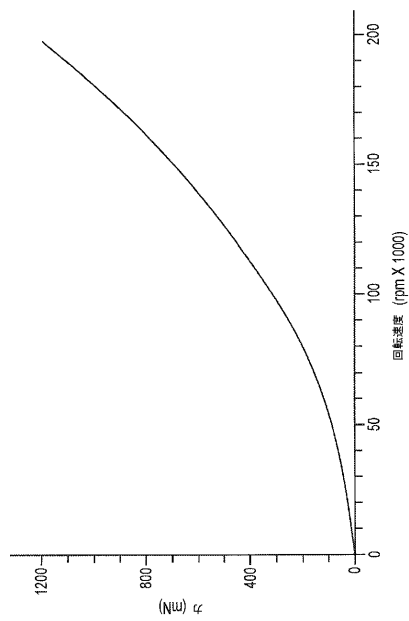


Fig. 6

【 図 7 】

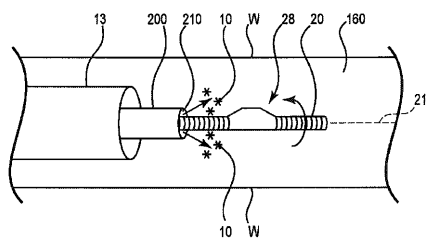


Fig. 7

【 図 8 】

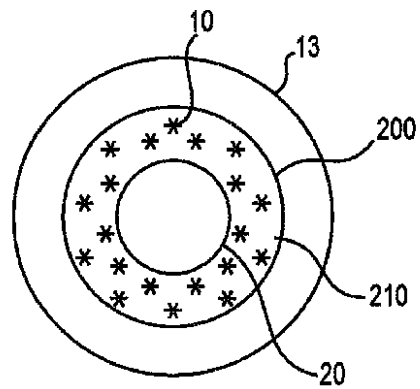


Fig. 8

【 図 9 】

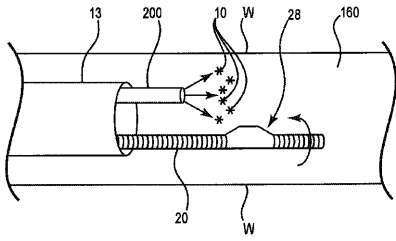


Fig. 9

【 図 1 0 】

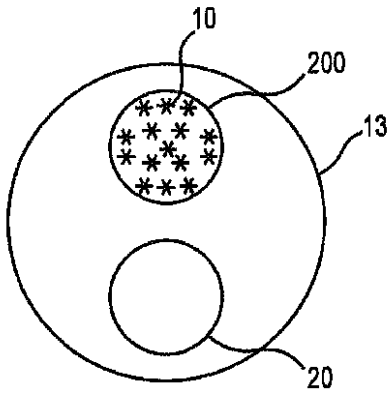


Fig. 10

【 図 1 1 】

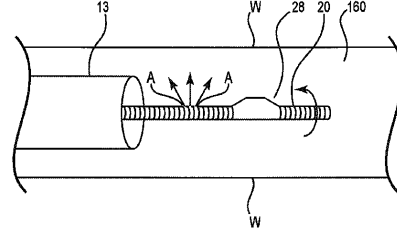


Fig. 11

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/026187

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61B 17/3207 (2011.01)

USPC - 606/159

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(8) - A61B 17/22, 17/3207 (2011.01)

USPC - 604/22, 507, 508; 606/159, 170, 171, 180

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)

MicroPatent, GOOGLE patents

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,569,147 B1 (EVANS et al) 27 May 2003 (27.05.2003) entire document	5-10, 18
Y		1-4, 11-17, 19
Y	EP 1,003,425 B1 (SHTURMAN et al) 31 May 2000 (31.05.2000) entire document	1-4, 19
Y	GB 2,440,223 A (SHTURMAN) 23 January 2008 (23.01.2008) entire document	11-17
A	US 4,749,376 A (KENSEY et al) 07 June 1988 (07.06.1988) entire document	1-19
A	US 5,626,562 A (CASTRO) 06 May 1997 (06.05.1997) entire document	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

\* 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 but 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2011

Date of mailing of the international search report

19 APR 2011

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. 571-273-3201

Authorized officer:

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 コーラー, ロバート イー.  
アメリカ合衆国 ミネソタ 55042, レイク エルモ, 53アールディー ストリート  
ノース 9618

(72)発明者 ドウティー, ブライアン  
アメリカ合衆国 ミネソタ 55424, エディナ, ブルックビュー アベニュー 5501

(72)発明者 リバー, ジョディー リー  
アメリカ合衆国 ミネソタ 55330, エルク リバー, 226ティーエイチ コート エ  
ヌダブリュー 9881

Fターム(参考) 4C160 MM33 MM36

4C167 AA02 BB02 BB03 BB04 BB09 BB10 BB11 BB12 BB26 BB39  
BB40 CC08 CC09 GG21