

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-528884
(P2004-528884A)

(43) 公表日 平成16年9月24日(2004.9.24)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 18/00	A 6 1 B 17/36 3 3 0	4 C 0 6 0
A 6 1 M 5/14	A 6 1 M 5/14 B	4 C 0 6 6
A 6 1 M 37/00	A 6 1 M 37/00	4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁)

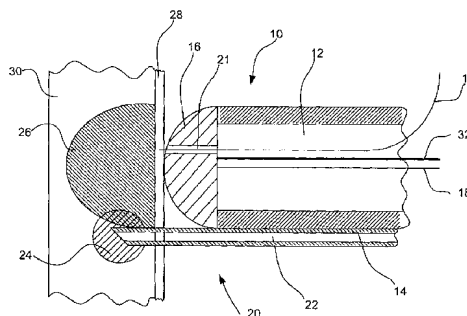
(21) 出願番号	特願2002-572889 (P2002-572889)	(71) 出願人	500013418 ボストン サイエンティフィック リミテッド Boston Scientific Limited バルバドス国 セント マイケル、ベイ ストリート、ブッシュヒル、ザ コーポレ イト センター
(86) (22) 出願日	平成14年2月7日 (2002.2.7)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月9日 (2003.9.9)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/003589	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開番号	W02002/074175		
(87) 国際公開日	平成14年9月26日 (2002.9.26)		
(31) 優先権主張番号	09/808, 624		
(32) 優先日	平成13年3月14日 (2001.3.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管再生および薬剤送達用の超音波方法

(57) 【要約】

患者の心臓内の対象領域への血液循環を改善する方法および装置が記述されている。この方法は、患者の血管系に案内可能細長可撓性超音波装置を挿入する工程、循環の改善が必要な領域に超音波エネルギーを加える工程、および該対象領域に物質（例えば、血管形成物質または造影剤）を注入する工程を包含する。この装置は、この方法を実行するのに適切であるが、細長管状体、該細長管状体の遠位ヘッド（これは、対象領域に超音波エネルギーを導入する）、および針（これは、対象領域に物質を送達する）を含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の心筋の対象領域への血液循環を改善する方法であって、該方法は、以下の工程：
該患者の血管系に、案内可能細長可撓性超音波装置を挿入する工程であって、該案内可能細長可撓性超音波装置は、細長管腔、遠位末端、近位末端、遠位ヘッドおよび針を有し、該遠位ヘッドは、該遠位末端に取り付けられ、そして該針は、該管腔と流体連絡して、該細長管状体に取り付けられる、工程；
該心筋の該対象領域に該遠位ヘッドを案内する工程；
該遠位ヘッドを経由して、該対象領域に超音波エネルギーを加える工程；ならびに
該針を使って、該対象領域に物質を注入する工程、

10

【請求項 2】

前記物質が、血管形成物質である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記物質が、造影剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記超音波エネルギーを加える工程が、前記対象領域の前記心筋のいずれの部分も除去することなく、該対象領域をマッサージする工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記針が、前記遠位ヘッドに隣接して装着される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記針が、前記遠位ヘッドから伸長する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記案内可能細長可撓性超音波装置を挿入する工程が、さらに、前記患者の血管系にガイドワイヤを挿入する工程および該ガイドワイヤに該案内可能細長可撓性超音波装置を通す工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記案内可能細長可撓性超音波装置が、前記対象領域を視覚化する内視鏡視覚化装置を含む、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 9】

患者の心筋の外部対象領域への血液循環を改善する方法であって、該方法は、以下の工程：

該患者の胸腔に案内可能細長可撓性超音波装置を提供する工程であって、該案内可能細長可撓性超音波装置は、細長管腔、遠位末端、近位末端、遠位ヘッドおよび管腔を有する針を有し、該遠位ヘッドは、該遠位末端に取り付けられ、そして該針は、該管腔と流体連絡して、該細長管状体に取り付けられる、工程；

該患者の胸腔内に該遠位ヘッドを案内して、該心筋の該外部対象領域と接触させる工程；
該遠位ヘッドを経由して、該外部対象領域に超音波エネルギーを加える工程；ならびに
該針を使って、該対象領域に物質を注入する工程、

40

【請求項 10】

前記物質が、血管形成物質である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記物質が、造影剤である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記超音波エネルギーを加える工程が、前記外部対象領域の前記心筋のいずれの部分も除去することなく、該対象領域をマッサージする工程をさらに包含する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

50

前記針が、前記遠位ヘッドに隣接して装着される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 14】

前記針が、前記遠位ヘッドから伸長する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

患者の心筋の対象領域への血液循環を高める案内可能細長可撓性超音波装置であって、該装置は、以下：

細長管状体であって、管腔、長手方向軸、遠位末端および近位末端を有する、細長管状体；

遠位ヘッドであって、該遠位末端に取り付けられ、該対象領域に超音波を導入する、遠位ヘッド；ならびに

針であって、該対象領域に物質を注入し、そして該細長管状体の該長手方向軸と実質的に平行に、該管状体に取り付けられる、針、

を備える、装置。

【請求項 16】

前記物質が、血管形成物質である、請求項 15 に記載の案内可能細長可撓性超音波装置。

【請求項 17】

前記物質が、造影剤である、請求項 16 に記載の案内可能細長可撓性超音波装置。

【請求項 18】

前記針が、前記細長管状本体に隣接して装着される、請求項 15 に記載の案内可能細長可撓性超音波装置。

【請求項 19】

前記針が、前記細長管状体の前記管腔内で、該細長管状体に装着される、請求項 15 に記載の案内可能細長可撓性超音波装置。

【請求項 20】

さらに、ガイドワイヤを含み、該ガイドワイヤが、前記患者の血管系に挿入され、該ガイドワイヤに前記案内可能細長可撓性超音波装置を通す、請求項 15 に記載の案内可能細長可撓性超音波装置。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

(発明の背景)

1. 発明の技術分野

本発明は、一般に、経皮心筋血管再生 (PMR) 処置を使用して、心臓の内壁で血管形成応答を発生させる医療用具に関する。さらに具体的には、本発明は、血管内超音波 PMR 装置に関し、これは、血管形成材料または造影剤を心臓に供給するための針を有する。

【技術分野】

【0002】

2. 従来技術の記述

循環器病を治療する方法を改善することに関心が高まっている。伝統的には、循環器病は、心血管バイパス手術、冠血管再建術、レーザー血管形成術およびアテローム切除術のような処置を使用して、治療されている。これらの技術は、一般に、心臓への血流を回復させるか高めるために、冠血管をバイパスするかそこに外傷を開くことを目指している。一部の患者では、外傷の数が非常に多いか、その位置が患者の血管系から相当に離れているので、心筋への血流を回復させることが困難である。従って、しばしば、循環器病には、経皮心筋血管再生 (PMR) 処置のような代替治療が必要である場合が多い。

【0003】

PMR は、侵襲性が低いバイパス手術代替法として、開発された。PMR は、一部には、爬虫類の心臓が主に心臓チャンバ内から直接灌流する血液により血液を供給されるという観察により、着想された。対照的に、大動脈から血液を受ける冠血管は、ヒトの心臓に血液を供給する。PMR は、心筋に直接的にチャンネルを穿孔することにより、実行される

10

20

30

40

50

。これは、多数の手段により達成でき、これらの手段には、血管系を通過して心臓へと可撓性カテーテルを挿入すること、および心筋に穴を穿孔することが挙げられる。これらの形式のPMR治療を受けている一部の患者では、好ましい結果が立証された。これらの結果は、一部には、PMRで形成されたチャンネルを通過して心臓チャンバ内から心筋組織への血流が高まることにより、引き起こされると考えられている。心筋への血流の高まりはまた、一部には、創傷形成に対する治癒応答により引き起こされると考えられている。具体的には、新しい血管の形成は、新たに作り出された創傷に反応して起こると考えられている。

【0004】

高周波経皮心筋血管再生(RF-PMR)と呼ばれている技術では、適切なPMRの穴は、レーザーで焼かれ、機械的手段で切断され、超音波装置で除去され、そして高周波電流装置で焼かれる。それに加えて、RF-PRMと併用して、カテーテルをベースにした針で血管形成物質を心筋に直接注入する方法が開発されている。Devoreらの米国特許第6,063,082号(これは、「Percutaneous Myocardial Revascularization Basket Delivery System and Radiofrequency Therapeutic Device」の表題である)は、RF電流で最近焼かれた穴に針を通して血管形成物質を送達できる方法を開示している。残念なことに、この方法では、この血管形成物質は、このRF-PRM電極で作りに出された穴から滲出し得、それにより、血管形成物質の有効性が低下する。

10

【0005】

Nitaの米国特許第5,827,203号(これは、「Ultrasound system and Method For Myocardial Revascularization」の表題である)は、PRMを達成するために超音波エネルギーを使用する方法を開示している。超音波PMRは、侵襲性が低い点、一部の実施態様では、組織を除去する必要がない点で、他のPMR技術よりも有利である。対象領域に超音波エネルギーを加えると、血栓が生じ、これは、心内膜組織を破裂させることなく、血管形成するのに必要である。しかしながら、この方法は、現在では、対象領域にさらに介入する(例えば、血管形成物質の送達)性能に欠けている。それゆえ、医師は、この方法を使用する能力が限られており、もし対象領域をマッサージしても望ましい効果が得られないなら、心壁にチャンネルを形成する必要がある。さらに、もし、対象領域のマッサージが心筋の血管再生を誘発するには不十分であるなら、この超音波装置は、チャンネルを穿孔するのに使用される。血管形成物質を送達する手段を含めることにより、この超音波装置を使用してチャンネルを穿孔する必要性は、少なくなるはずである。

20

30

【0006】

出願人が行った新しい研究は、傷害部位およびその周りの血栓(これは、超音波エネルギーの適用により引き起こされる)が天然増殖因子(これは、血管形成応答を引き起こす)を含むことを示唆している。従って、RF-PMRのような心臓組織の破壊は、血管形成応答を呼び出すには、必要ではなくなり得る。結果的に、対象領域に対して不要な傷害を引き起こすことなく自然な血管形成応答を生じるPMR方法が必要とされている。さらに、この方法が、心臓組織の破壊および滲出の両方をできるだけ少なくするために、対象領域にさらなる血管形成物質を送達できることは、有利である。

40

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0007】

(発明の要旨)

本発明の好ましい実施態様は、超音波心筋血管再生によって循環器病を治療する、最小侵襲性装置を提供し、これは、さらに、血管形成物質の送達を指向する手段を提供する。超音波心筋血管再生をさらなる管腔(これは、血管形成物質を送達する)と組み合わせると、従来技術よりも有利となる。血栓は、天然増殖因子(これは、血管形成応答を促進できる)を含むと考えられているので、本発明は、組織を破壊することなく、身体それ自体の

50

自然な治癒能力を強調できる。さらに、心筋組織が全く破壊されないので、血管形成物質の滲出は、最小限にとどめられる。最後に、医師が対象領域を撮像できるように、その針を通して、造影剤が送達できる。

【0008】

本発明の1実施態様では、そのカテーテルの長手方向軸に沿って、このカテーテルに隣接して、この超音波PMR装置には、針が装着される。この針を通して、対象領域には、血管形成物質または造影剤が送達できる。

【0009】

別の実施態様では、この針は、この超音波カテーテルの管腔を通る。この針を通して、対象領域には、血管形成物質または造影剤が送達できる。

10

【0010】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

さて、図面(ここで、同じ番号は、数枚の図面にわたって、同じ要素を意味する)を参照すると、図1は、案内可能細長可撓性超音波装置を図示しており、これは、患者の心臓内の対象領域への血液循環を高める。この案内可能細長可撓性超音波装置は、細長管状体10を含み、これは、近位末端および遠位末端を有し、近位末端は、この管状体の外側に最も近く、また、遠位末端は、患者の心臓内の対象領域に最も近い。好ましい実施態様では、細長管状体10は、血管系の屈曲部を簡単に通るように、可撓性材料から作製されている。細長管状体10は、少なくとも1本の管腔12を有し、これは、その長手方向軸14に沿って、伸長している。

20

【0011】

この細長管状体の遠位ヘッド16は、超音波カテーテル装置を含み、これは、超音波伝送リード線18によって、信号発生器に接続できる。従って、信号発生器が超音波伝送リード線18を通して超音波エネルギーを送るとき、超音波エネルギーは、遠位ヘッド16を通して、対象領域に入り、心筋30をマッサージするのに使用できる。さらに具体的には、超音波伝送リード線18は、この細長可撓性超音波装置の近位末端から細長管状体10の遠位ヘッド16へと、次いで、対象領域へと、超音波エネルギーを伝達するように働く。

【0012】

この案内可能細長可撓性超音波装置は、まず、患者の血管系にガイドワイヤ19を挿入することにより、そして該ガイドワイヤ19に細長管状体10を通すことにより、対象領域に到達できる。好ましい実施態様では、ガイドワイヤ19は、細長管状体の遠い近位末端から細長管状体の管腔を通り、その遠位ヘッドを通り、次いで、該遠位ヘッド内の管腔21を通ることができる。当業者は、患者の血管系を通し、患者の心臓に入り、対象領域へとガイドワイヤ19を挿入できる。次いで、該ガイドワイヤ19には、その管腔を通して、対象領域へと、細長管状体10を通すことができる。

30

【0013】

細長管状体10に隣接して、針20(これは、血栓26の近くに物質24を注入する管腔22を備えている)が取り付けられる。好ましい実施態様では、この針は、ステンレス鋼から作製される。針20の管腔22は、血管形成物質または造影剤を通すことができる十分な直径を有する。血管形成物質は、以下を含めた(これらに限定されないが)多量な物質を含有する:薬学的に活性な化合物、核酸(ポリヌクレオチド配列を含めて)、ペプチド(ポリペプチドおよびタンパク質を含めて)、オリゴヌクレオチド、リボザイム、アンチセンス遺伝子、DNA緻密化剤、および遺伝子/ベクター系(すなわち、核酸の取り込みおよび発現を可能にする任意のもの)。

40

【0014】

例えば、血管形成物質を構成し得る核酸には、アンチセンスDNAおよびRNA、アンチセンスRNAをコードするDNA、またはtRNAをコードするDNA、または欠陥または欠損内生分子を交換するrRNAが挙げられる。これらの血管形成ポリヌクレオチドはまた、治療用ペプチド、ポリペプチドおよびタンパク質をコードし得る。ポリペプチドは

50

、大きさは関係なく、グリコシル化されているかどうかにかかわらず、ポリヌクレオチドの任意の翻訳産物であることが分かっている。

【0015】

血管形成因子として作用し得る治療用ポリペプチドには、酸性および塩基性の線維芽細胞増殖因子、血管内皮増殖因子、上皮増殖因子、トランスフォーミング増殖因子 および、血小板由来内皮増殖因子、血小板由来増殖因子、腫瘍壊死因子、肝細胞増殖因子およびインスリン様増殖因子；増殖因子；細胞周期阻害剤（CDK阻害剤を含めて）；チミジンキナーゼ（「TK」）および細胞増殖を妨害するのに有用な他の薬剤（悪性腫瘍を治療する薬剤を含めて）ならびにそれらの組合せが挙げられる。

【0016】

本発明の他の実施態様では、血管形成物質は、そこに外生核酸配列を連結したウイルスベクターを含有し獲得。「外生核酸配列」とは、本明細書中にて、そのベクターが誘導されるウイルスに対して外因性である核酸の配列を意味するように使用される。このウイルスベクター（好ましくは、アデノウイルスベクター）の濃度は、少なくとも約 10^{10} 個のプラーク形成単位（「p.f.u.」）であるか、または患者から望ましくない免疫応答を引き起こす濃度により限定される。

10

【0017】

造影剤は、この方法を実行するか装置を使用する医師がその処置を完了または評価するのに有用な情報を蓄積できるようにするもの（これらに限定されないが）を含めた物質を含有する。造影剤の例には、生理食塩水（0.9% NaCl）（これは、対象領域の位置または血管系内での装置の位置を視覚化できるように、この案内可能細長可撓性超音波装置の先端を水浸しにできる）、放射性化合物または放射標識した磁気化合物（これらは、この方法の実行中または実行後に、追跡するのに有用である）、および抗トロンピン化合物または血液低粘稠化化合物（ヘパリン、ヘパリン誘導体、ウロキナーゼ、デキストロフェニルアラニン、プロリン、アルギニン、クロロメチルケトン、ラパマイシン、プロブコールおよびペラパミルが挙げられる）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0018】

心筋30の心内膜層28に超音波エネルギーを加えると、血栓26が発生する。当業者は、細長管状体10の遠位ヘッド16を通して放射された超音波エネルギーで、心筋30をマッサージできる。超音波エネルギーは、心筋30に加えると、心筋の弛緩および血管拡張（血管系の弛緩であって、これにより、超音波エネルギーを使用した領域への血流が増加する）を引き起こす。本発明の1実施態様では、心筋30をマッサージするとき、好ましくは、心内膜28からは心臓組織が除去されないか、些細な量の心臓組織が除去されるにすぎない。十分にマッサージを行うと、少なくとも1個の血栓26が形成でき、ここで、プロット凝固および創傷治癒が起こり得、心筋血管再生を引き起こし得る。一旦、血栓が形成されると、針20が使用され、血管形成物質または造影剤を送達でき、これらは、血管再生および/または創傷治癒を促進する身体の自然な能力を強調し得る。

30

【0019】

この案内可能細長可撓性超音波装置はまた、対象領域を視覚化する内視鏡視覚化装置32を含む。この装置は、細長管状体10の管腔22を通して長手方向に伸長し、そして外側シースを含み、これは、少なくとも1本の画像伝達光ファイバーバンドル、および多分、1個以上のさらなるファイバーバンドル（これらは、その全体にわたって、長手方向に伸長している）を含む。この画像伝達光ファイバーバンドルは、複数の光伝達光ファイバーバンドルで取り囲まれ、これらもまた、この外側シースに沿って、長手方向に伸長している。この視覚化装置は、その近位末端では、少なくとも1個の機械に連結されており、この機械は、熟練した医師に、案内可能細長可撓性超音波装置の血管内での現在位置や対象領域を視覚化させるのに適切であり得る。

40

【0020】

図2は、ヒトの心臓40の概略図であり、これは、図1で描写した本発明を使用する心筋30の経皮血管再生を示す。細長管状体10の遠位ヘッド16は、主要血管（例えば、大

50

腿動脈または他の末梢血管)内に、大動脈44内またはそこを通過して心臓40に、また、心室46内から、血液循環を高める必要がある領域48に、経皮的に、挿入される。遠位ヘッド16からの超音波エネルギーは、血栓を発生させるために、対象領域をマッサージするのに使用される。次いで、細長管状体10に隣接して取り付けられた針20を通り、心内膜28を通り、血栓内またはその近くへと、血管形成物質または造影剤が注入できる。

【0021】

図3は、図1で描写したものと類似の案内可能細長可撓性超音波装置の実施態様を図示している。この案内可能細長可撓性超音波装置は、細長管状体110を含み、これは、少なくとも1本の管腔112、近位末端および遠位末端を有し、近位末端は、この管状体の外側に最も近く、また、遠位末端は、患者の心臓内の対象領域に最も近い。この細長管状体の遠位ヘッド116は、超音波カテーテル装置を含み、これは、超音波伝送リード線18によって、信号発生器に接続できる。超音波エネルギーは、遠位ヘッド116を通過して、この超音波伝送リード線を経由し、対象領域に入り、心筋30をマッサージするのに使用できる。十分にマッサージを行うと、少なくとも1個の血栓26が形成でき、ここで、プロット凝固および創傷治癒が起こり得、心筋血管再生を引き起こし得る。

10

【0022】

この案内可能細長可撓性超音波装置はまた、対象領域を視覚化する内視鏡視覚化装置32を含む。この装置は、細長管状体110の管腔122を通過して長手方向に伸長するが、外側シースを含み、これは、少なくとも1本の画像伝達光ファイバーバンドル、および多分、1個以上のさらなるファイバーバンドル(これらは、その全体にわたって、長手方向に伸長している)を含む。この視覚化装置は、その近位末端では、少なくとも1個の機械に連結され得、この機械は、熟練した医師に、案内可能細長可撓性超音波装置の血管内での現在位置や対象領域を視覚化させるのに適切であり得る。

20

【0023】

この案内可能細長可撓性超音波装置は、まず、患者の血管系にガイドワイヤ19を挿入することにより、そして該ガイドワイヤ19に細長管状体110を通すことにより、対象領域に到達できる。好ましい実施態様では、ガイドワイヤ19は、細長管状体の遠い近位末端から細長管状体の管腔を通り、その遠位ヘッドを通り、次いで、該遠位ヘッド内の管腔121を通ることができる。次いで、該ガイドワイヤ19には、その管腔を通過して、対象領域へと、細長管状体110を通すことができる。

30

【0024】

現実施態様では、血栓26内またはその近くに物質124を注入する針120は、細長管状体110の管腔112内に取り付けられ、遠位ヘッド116を通過する。遠位ヘッド116は、依然として、心筋30内で少なくとも1個の血栓26を形成できるように、超音波エネルギーを伝達する能力を保持している。針120の管腔122は、血管形成物質または造影剤を通すことができる十分な直径を有する。血管形成物質には、薬学的に活性な化合物、核酸(ポリヌクレオチド配列を含めて)、ペプチド(ポリペプチドおよびタンパク質を含めて)、オリゴヌクレオチド、リボザイム、アンチセンス遺伝子、DNA緻密化剤、および遺伝子/ベクター系(すなわち、核酸の取り込みおよび発現を可能にする任意のもの)が挙げられ得、これらは、先に列挙したものを含むが、これらに限定されない。造影剤としては、生理食塩水、放射活性化合物、および抗トロンピン化合物(先に列挙されたものが挙げられるが、これらに限定されない)が挙げられ得る。

40

【0025】

本文献が網羅する本発明の多くの利点は、前述の記述で述べられている。しかしながら、本開示は、多くの点で、例示にすぎないことが分かる。本発明の範囲を超えることなく、その詳細、特に、部品の形状、大きさおよび配置の事柄について、変更を行うことができる。本発明の範囲は、もちろん、添付の特許請求の範囲が示されている文言で規定される。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 2 6 】

【 図 1 】 図 1 は、超音波 P M R カテーテルシステムの斜視図であり、ここで、この超音波カテーテルに隣接して、そのカテーテルの長手方向軸に沿って、針が装着されている。

【 図 2 】 図 2 は、ヒトの心臓の概略断面図であり、これは、本発明に従って、心筋の経皮血管再生を示す。

【 図 3 】 図 3 は、超音波 P M R カテーテルシステムの斜視図であり、ここで、この超音波カテーテルの管腔内には、針が装着されている。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
26 September 2002 (26.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/074175 A2

- (51) International Patent Classification: A61B 18/00 (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US02/03589
- (22) International Filing Date: 7 February 2002 (07.02.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/608,624 14 March 2001 (14.03.2001) US
- (71) Applicant: SCIMED LIFE SYSTEMS, INC. [US/US]; One SciMed Place, Maple Grove, MN 55311 (US).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(72) Inventor: DEVORE, Lauri, J.; 17036 13th Avenue N.E., Seattle, WA 98155 (US).

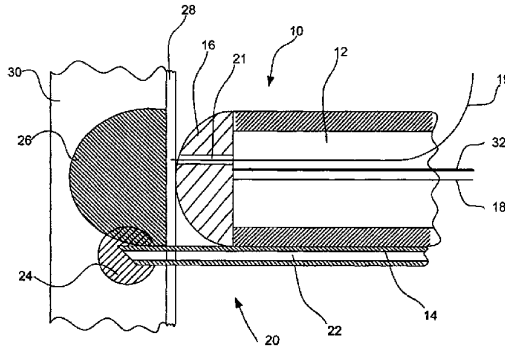
Published:

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

(74) Agent: TULLETT, Rodney, C.; Christenson O'Connor Johnson & Kindness PLLC, Suite 2800, 1420 Fifth Avenue, Seattle, WA 98101 (US).

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

(54) Title: ULTRASOUND METHOD FOR REVASCULARIZATION AND DRUG DELIVERY



(57) Abstract: A method and device for improving blood circulation to an area of interest within a patient's heart is described. The method comprises inserting a guidable elongated flexible ultrasound device into a patient's vasculature, applying ultrasonic energy to an area in need of improved circulation, and injecting materials such as angiogenic materials or contrasting agents into the area of interest. The device, suitable for performing the method, comprises an elongated tubular body, a distal head of the elongated tubular body for introducing ultrasonic energy to an area of interest, and a needle to deliver materials to an area of interest.



WO 02/074175 A2

**ULTRASOUND METHOD FOR REVASCULARIZATION
AND DRUG DELIVERY**

Background of the Invention

5 1. Technical Field of the Invention

The present invention relates generally to medical devices for generating an angiogenic response in an interior wall of the heart using a percutaneous myocardial revascularization (PMR) procedure. More specifically, the present invention relates to an intravascular ultrasound PMR device having a needle for supplying the heart with an angiogenic material or contrasting agent.

10 2. Description of the Prior Art

There is a great deal of interest in improving the methods for treating cardiovascular disease. Traditionally, cardiovascular disease has been treated using procedures such as cardiovascular bypass surgery, coronary angioplasty, laser angioplasty and atherectomy. These techniques generally are aimed at bypassing or opening lesions in coronary vessels so as to restore and increase blood flow to the heart. In some patients, the number of lesions is so great, or the location so remote in the patient's vasculature that restoring blood flow to the heart muscle is difficult.

15 Therefore, it is often the case that cardiovascular disease requires alternative treatment such as percutaneous myocardial revascularization (PMR).

PMR was developed as a less invasive alternative to bypass surgery. PMR was inspired in part by observations that reptilian hearts are supplied primarily by blood perfusing directly from within heart chambers. In contrast, coronary vessels receiving blood from the aorta supply the human heart. PMR is performed by boring channels directly into the myocardium. This can be accomplished by a number of means including the insertion of a flexible catheter through the vasculature into the heart and boring holes into the myocardium. Positive results have been demonstrated in some human patients receiving these types of PMR treatments. These results are

20 believed to be caused in part by increased blood flowing from within a heart chamber through channels formed by PMR to the myocardial tissue. Increased blood flow to the myocardium is also believed to be caused in part by the healing response to

WO 02/074175

PCT/US02/03589

wound formation. Specifically, the formation of new blood vessels is believed to occur in response to the newly created wound.

Suitable PMR holes have been burned by laser, cut by mechanical means, removed by ultrasound devices, and burned by radio frequency current devices in a technique called radio frequency percutaneous myocardial revascularization (RF-PMR).

In addition, catheter based needle injections of an angiogenic material directly into the myocardium has been developed in conjunction with RF-PMR. U.S. Patent No. 6,063,082 to DeVore et al. entitled "Percutaneous Myocardial Revascularization Basket Delivery System and Radiofrequency Therapeutic Device" discloses a method in which an angiogenic material can be delivered into a hole recently burned by RF current delivered through the needle. Unfortunately, in this method the angiogenic material may seep out of the hole created by the RF-PRM electrode, thus reducing the effectiveness of the angiogenic material.

U.S. Patent No. 5,827,203 to Nita entitled "Ultrasound system and Method For Myocardial Revascularization" discloses a method that uses ultrasonic energy to accomplish PMR. Ultrasound PMR offers advantages over other PMR techniques in that the method is less invasive and that in some embodiments no tissue needs to be removed. The application of ultrasonic energy to an area of interest produces a thrombus required for angiogenesis without rupturing endocardial tissue. However, this method currently lacks the ability to deliver additional interventions, such as the delivery of angiogenic materials, to an area of interest. Thus, physicians are limited in their ability to use this method and are required to form channels in the heart wall if massaging an area of interest does not produce the desired effect. Further, if massaging an area of interest is insufficient to induce myocardial revascularization, the ultrasound device is used to bore channels. By including a means for delivering angiogenic materials, the need for using the ultrasound device to bore channels should be reduced.

New research conducted by the applicant suggests that the thrombus, caused by the application of ultrasonic energy, in and around the injury site contains the natural growth factors which cause the angiogenic response. Therefore, destruction of heart tissue, as with RF-PMR, may not be necessary to invoke an angiogenic

WO 02/074175

PCT/US02/03589

response. Consequently, there is a need for a method of PMR that creates a natural angiogenic response without creating unnecessary injury to an area of interest. Additionally, it would be beneficial for this method to be able to deliver additional angiogenic material to an area of interest in order to minimize both the destruction of cardiac tissue and seepage.

Summary of the Invention

A preferred embodiment of the present invention provides a minimally invasive device for the treatment of cardiovascular disease via ultrasound myocardial revascularization that additionally provides means for direct delivery of angiogenic materials. Combining ultrasound myocardial revascularization with an additional lumen for the delivery of angiogenic materials offers advantages over the prior art. Since it is believed that the thrombus contains the natural growth factors capable of facilitating an angiogenic response, this invention can accentuate the body's own natural healing ability without destroying tissue. Further, since no myocardial tissue is destroyed, seepage of angiogenic materials is minimized. Finally, a contrasting agent can be delivered through the needle to enable the physician to image an area of interest.

In one embodiment of this invention, a needle is attached to the ultrasound PMR device adjacent to the catheter along the catheter's longitudinal axis. Angiogenic materials or a contrasting agent can be delivered to an area of interest through the needle.

In another embodiment, the needle passes through the lumen of the ultrasound catheter. Angiogenic materials or a contrasting agent can be delivered to an area of interest through the needle.

Brief Description of the Drawings

Figure 1 is a perspective view of an ultrasound PMR catheter system wherein a needle is attached adjacent to the ultrasound catheter along the catheter's longitudinal axis;

Figure 2 is a schematic section of a human heart showing percutaneous revascularization of the myocardium according to the present invention; and

WO 02/074175

PCT/US02/03589

Figure 3 is a perspective view of an ultrasound PMR catheter system wherein a needle is attached within the lumen of the ultrasound catheter.

Detailed Description of the Preferred Embodiments

5 Referring now to the drawings wherein like reference numerals refer to like elements throughout the several views, Figure 1 illustrates a guidable elongated flexible ultrasound device for increasing blood circulation to an area of interest within the heart of a patient. The guidable elongated flexible ultrasound device includes an elongated tubular body 10 with a proximal end closest to the outside of the body and a
10 distal end closest to an area of interest within a patient's heart. In the preferred embodiment, the elongated tubular body 10 is constructed of flexible material to easily pass through turns of the vasculature. The elongated tubular body 10 has at least one lumen 12, extending along the longitudinal axis 14 thereof.

The distal head 16 of the elongated tubular body includes an ultrasonic
15 catheter device that can be connected to a signal generator by an ultrasound transmission lead 18. As such, when a signal generator sends ultrasonic energy through the ultrasound transmission lead 18, ultrasonic energy will pass through the distal head 16 to an area of interest and can be used to massage the myocardium 30. More specifically, the ultrasound transmission lead 18 serves to transmit ultrasonic
20 energy from the proximal end of the elongated flexible ultrasound device to the distal head 16 of the elongated tubular body 10, and then to an area of interest.

The guidable elongated flexible ultrasound device can reach an area of interest by first inserting a guidewire 19 into the patient's vasculature and passing the elongated tubular body 10 over said guidewire 19. In the preferred embodiment, the
25 guidewire 19 can pass through a lumen within the elongated tubular body ranging from the elongated tubular body's far proximal end through the distal head and then through a lumen 21 within said distal head. One skilled in the art can insert the guidewire 19 through a patient's vasculature and into the patient's heart to an area of interest. Then, the elongated tubular body 10 can be passed over said guidewire 19
30 through a lumen therein to an area of interest.

Mounted adjacent to the elongated tubular body 10 is a needle 20 with a lumen 22 for injecting material 24 near a thrombus 26. In the preferred embodiment, the

WO 02/074175

PCT/US02/03589

needle is constructed of stainless steel. The lumen 22 of the needle 20 is of sufficient diameter to allow passage of angiogenic materials or contrasting agents. Angiogenic materials comprise a plethora of substances including but not limited to pharmaceutically active compounds, nucleic acids (including polynucleotide sequences), peptides (including polypeptides and proteins), oligonucleotides, ribozymes, anti-sense genes, DNA compacting agents, and gene/vector systems (i.e., anything that allows for the uptake and expression of nucleic acids).

For example, nucleic acids that may comprise angiogenic materials include anti-sense DNA and RNA, DNA coding for an anti-sense RNA, or DNA coding for tRNA, or rRNA to replace defective or deficient endogenous molecules. The angiogenic polynucleotides may also code for therapeutic peptides, polypeptides and proteins. A polypeptide is understood to be any translational product of a polynucleotide regardless of size, and whether glycosylated or not.

Therapeutic polypeptides that may act as angiogenic factors including acidic and basic fibroblast growth factors, vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor, transforming growth factor α and β , platelet-derived endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, tumor necrosis factor α , hepatocyte growth factor and insulin like growth factor; growth factors; cell cycle inhibitors including CDK inhibitors; thymidine kinase ("TK") and other agents useful for interfering with cell proliferation, including agents for treating malignancies; and combinations thereof.

In another embodiment of the present invention, angiogenic materials may include a viral vector having linked thereto an exogenous nucleic acid sequence. "Exogenous nucleic acid sequence" is used herein to mean a sequence of nucleic acids that is exogenous to the virus from which the vector is derived. The concentration of the viral vector, preferably an adenoviral vector, is at least about 10^{10} plaque forming units ("p.f.u."), or limited by the concentration that results in an undesirable immune response from a patient.

Contrasting agents comprise substances including but not limited to those that enable a physician performing the method or using the device to accumulate information useful for completing or evaluating the procedure. Example of contrasting agents include but are not limited to saline (0.9% NaCl) that can flood the

WO 02/074175

PCT/US02/03589

tip of the guidable elongated flexible ultrasound device so as to enable visualization of an area of interest or the device's location within the vasculature, radioactive or radiolabeled magnetic compounds useful for tracing during or after performing the method, and anti-thrombin or blood thinning compounds (including heparin, heparin derivatives, urokinase, dextrophenylalanine proline arginine chloromethylketone, rapamycin, probucol, and verapamil).

Applying ultrasonic energy to the endocardial layer 28 of the myocardium 30 generates the thrombus 26. One skilled in the art can massage the myocardium 30 with ultrasonic energy emitted through the distal head 16 of the elongated tubular body 10. When ultrasonic energy is applied to the myocardium 30, it causes relaxation of the cardiac muscle and vasodilation (relaxation of the vasculature that may result in increased blood flow to the area wherein ultrasonic energy is used upon). In an embodiment of the invention, when the myocardium 30 is massaged, preferably no heart tissue or an insignificant amount is removed from the endocardium 28. A sufficient amount of massaging can lead to the formation of at least one thrombus 26 wherein clot clotting and wound healing can take place and lead to myocardial revascularization. Once a thrombus is formed, the needle 20 can be used to deliver angiogenic materials or contrasting agents that may accentuate the body's natural ability to promote revascularization and/or wound healing.

The guidable elongated flexible ultrasound device also includes an endoscopic visualization device 32 for visualizing an area of interest. The device extends longitudinally through the lumen 22 of the elongated tubular body 10 and comprises an outer sheath having at least one image transmitting optical fiber bundle and possibly one or more additional fiber bundles extending longitudinally throughout. The image transmitting optical fiber bundle is encircled by a plurality of light transmitting optical fiber bundles that also extend longitudinally along the outer sheath. At its proximal end, the visualization device is connected to at least one machine that may be suitable for allowing a physician skilled in the art to visualize an area of interest or the present location within the vasculature of the guidable elongated flexible ultrasound device.

Figure 2 illustrates a schematic of a human heart 40 showing percutaneous revascularization of the myocardium 30 using the invention drawn in Figure 1. The

WO 02/074175

PCT/US02/03589

distal head 16 of the elongated tubular body 10 is inserted percutaneously into a major blood vessel (such as the femoral arterial or another peripheral vessel), into and through the aorta 44 to the heart 40, and into a ventricle 46 to an area in need of increased blood circulation 48. Ultrasonic energy from the distal head 16 is used to massage an area of interest so as to generate a thrombus. Angiogenic materials or contrasting agents can then be injected through the needle 20 mounted adjacent to the elongated tubular body 10 through the endocardium 28 and into or near the thrombus.

Figure 3 illustrates an embodiment of a guidable elongated flexible ultrasound device similar to that drawn in Figure 1. The guidable elongated flexible ultrasound device includes an elongated tubular body 110 with at least one lumen 112, with a proximal end closest to the outside of the body and a distal end closest to an area of interest within a patient's heart. The distal head 116 of the elongated tubular body includes an ultrasonic catheter device that can be connected to a signal generator by an ultrasound transmission lead 18. Ultrasonic energy can pass through the distal head 116 via the ultrasound transmission lead to an area of interest and can be used to massage the myocardium 30. A sufficient amount of massaging can lead to the formation of at least one thrombus 26 wherein clotting and wound healing can take place and lead to myocardial revascularization.

The guidable elongated flexible ultrasound device also includes an endoscopic visualization device 32 for visualizing said area of interest. The device extends longitudinally through the lumen 122 of the elongated tubular body 110 and comprises an outer sheath having at least one image transmitting optical fiber bundle and possibly one or more additional fiber bundles extending longitudinally throughout. At its proximal end, the visualization device can be connected to at least one machine suitable for allowing a physician skilled in the art to visualize an area of interest or the present location within the vasculature of the guidable elongated flexible ultrasound device.

The guidable elongated flexible ultrasound device can reach an area of interest by first inserting a guidewire 19 into the patient's vasculature and passing the elongated tubular body 110 over said guidewire 19. In the preferred embodiment, the guidewire 19 can pass through a lumen within the elongated tubular body ranging from the elongated tubular body's far proximal end through the distal head and then

WO 02/074175

PCT/US02/03589

through a lumen 121 within said distal head. Then, the elongated tubular body 110 can be passed over said guidewire 19 through a lumen therein to an area of interest.

In the current embodiment, a needle 120 for injecting materials 124 into or near a thrombus 26 is mounted within the lumen 112 of the elongated tubular body 110 and passes through the distal head 116. The distal head 116 still retains its ability to transmit ultrasonic energy so as to generate at least one thrombus 26 within the myocardium 30. The lumen 122 of the needle 120 is of sufficient diameter to allow passage of angiogenic materials or contrasting agent. Angiogenic materials may include pharmaceutically active compounds, nucleic acids (including polynucleotide sequences), peptides (including polypeptides and proteins), oligonucleotides, ribozymes, anti-sense genes, DNA compacting agents, and gene/vector systems (i.e., anything that allows for the uptake and expression of nucleic acids) including but not limited to those listed previously. Contrasting agents may include saline, radioactive compounds, and anti-thrombin compounds including but not limited to those listed previously.

Numerous advantages of the invention covered by this document have been set forth in the foregoing description. It will be understood, however, that this disclosure is, in many respects, only illustrative. Changes may be made in details, particularly in matters of shape, size, and arrangement of parts without exceeding the scope of the invention. The invention's scope is, of course, defined in the language in which the appended claims are expressed.

WO 02/074175

PCT/US02/03589

What is claimed is:

1. A method for improving blood circulation to an area of interest in a heart muscle of a patient, said method comprising the steps of:
inserting a guidable elongated flexible ultrasound device into said patient's vasculature, said guidable elongated flexible ultrasound device having an elongate lumen, a distal end, a proximal end, a distal head mounted on said distal end, and a needle mounted to said elongated tubular body in fluid communication with said lumen;
guiding said distal head to said area of interest in said heart muscle;
applying ultrasonic energy via said distal head to said area of interest; and
injecting a material into said area of interest with said needle.
2. The method of claim 1, wherein said material is an angiogenic material.
3. The method of claim 1, wherein said material is a contrasting agent.
4. The method of claim 1, wherein the step of applying said ultrasonic energy further comprises the step of massaging said area of interest without removing any portion of said heart muscle at said area of interest.
5. The method of claim 1, wherein said needle is attached adjacent to said distal head.
6. The method of claim 1, wherein said needle extends from said distal head.
7. The method of claim 1, wherein the step of inserting said guidable elongated flexible ultrasound device further comprises the step of inserting a guidewire into said patient's vasculature and passing said guidable elongated flexible ultrasound device over said guidewire.

WO 02/074175

PCT/US02/03589

8. The method of claim 1, wherein said guidable elongated flexible ultrasound device includes an endoscopic visualization device for visualizing said area of interest.

9. A method for improving blood circulation to an external area of interest in a heart muscle of a patient, said method comprising the steps of:

providing a guidable elongated flexible ultrasound device into said patient's chest cavity, said guidable elongated flexible ultrasound device having an elongate lumen, a distal end, a proximal end, a distal head mounted on said distal end, and a needle with a lumen mounted to said elongated tubular body in fluid communication with said lumen;

guiding said distal head within said patient's chest cavity to contact said exterior area of interest of said heart muscle;

applying ultrasonic energy via said distal head to said external area of interest;

and

injecting a material into said area of interest with said needle.

10. The method of claim 9, wherein said material is an angiogenic material.

11. The method of claim 9, wherein said material is a contrasting agent.

12. The method of claim 9, wherein the step of applying said ultrasonic energy further comprises the step of massaging said external area of interest without removing any portion of said heart muscle at said external area of interest.

13. The method of claim 9, wherein said needle is attached adjacent to said distal head.

14. The method of claim 9, wherein said needle extends from said distal head.

WO 02/074175

PCT/US02/03589

15. A guidable elongated flexible ultrasound device for increasing the blood circulation to an area of interest in a heart muscle of a patient comprising:
- an elongated tubular body having a lumen, a longitudinal axis, a distal end and a proximal end;
 - a distal head mounted on said distal end for introducing ultrasonic waves to said area of interest; and
 - a needle for injecting a material into said area of interest, said needle mounted to said elongated tubular body substantially parallel to said longitudinal axis of said tubular body.
16. The guidable elongated flexible ultrasound device as recited in claim 15, wherein said material is an angiogenic material.
17. The guidable elongated flexible ultrasound device as recited in claim 16, wherein said material is a contrasting agent.
18. The guidable elongated flexible ultrasound device of claim 15, wherein said needle is attached adjacent to said elongated tubular body.
19. The guidable elongated flexible ultrasound device of claim 15, wherein said needle is attached to said elongated tubular body within said lumen of said elongated tubular body.
20. The guidable elongated flexible ultrasound device of claim 15, further comprising a guidewire for inserting into said patient's vasculature and passing said guidable elongated flexible ultrasound device over said guidewire.

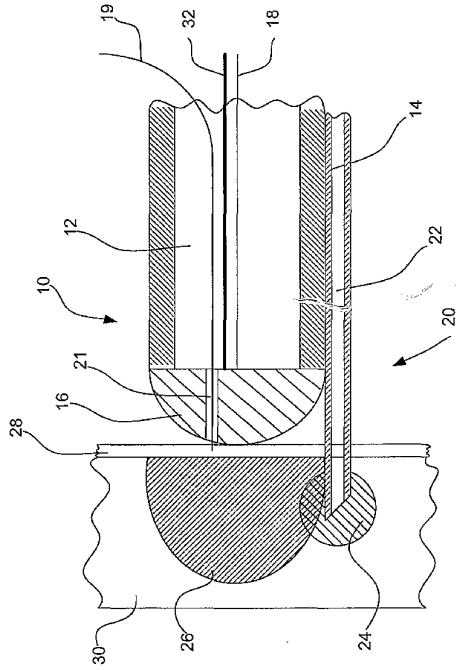


FIG. 1

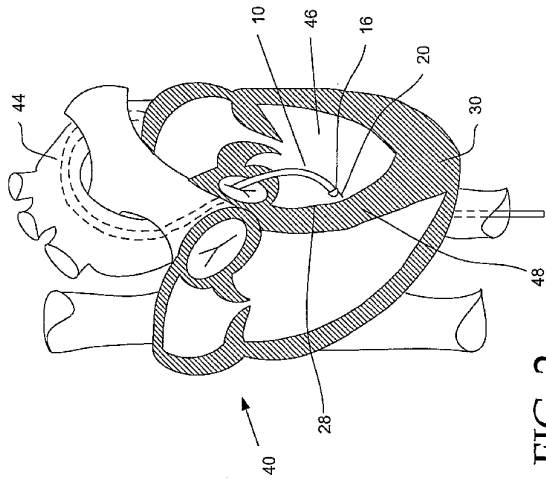


FIG. 2

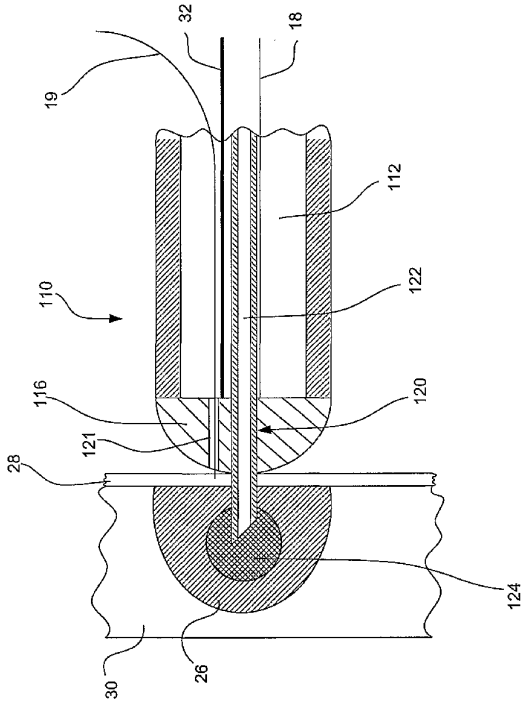


FIG. 3

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



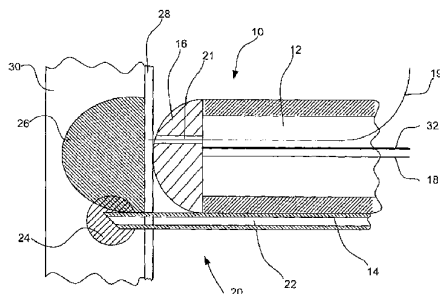
(43) International Publication Date
26 September 2002 (26.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/074175 A3

- (51) International Patent Classification: A61B 17/22, A61N 7/00
- (21) International Application Number: PCT/US02/03589
- (22) International Filing Date: 7 February 2002 (07.02.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/808,624 14 March 2001 (14.03.2001) US
- (71) Applicant: SCIMED LIFE SYSTEMS, INC. [US/US]; One SciMed Place, Maple Grove, MN 55311 (US).
- (72) Inventor: DEVORE, Lauri, J.; 17036 13th Avenue N.E., Seattle, WA 98155 (US).
- (74) Agent: TULLETT, Rodney, C.; Christensen O'Connor Johnson & Kindness PLLC, Suite 2800, 1420 Fifth Avenue, Seattle, WA 98101 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, 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, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 27 February 2003

(54) Title: ULTRASOUND SYSTEM AND METHOD FOR REVASCULARIZATION AND DRUG DELIVERY



(57) Abstract: A method and device for improving blood circulation to an area of interest within a patient's heart is described. The method comprises inserting a guidable elongated flexible ultrasound device into a patient's vasculature, applying ultrasonic energy to an area in need of improved circulation, and injecting materials such as angiogenic materials or contrasting agents into the area of interest. The device, suitable for performing the method, comprises an elongated tubular body, a distal head of the elongated tubular body for introducing ultrasonic energy to an area of interest, and a needle to deliver materials to an area of interest.



WO 02/074175 A3

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/US 02/03589
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B17/22 A61N7/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B A61N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 16704 A (EKOS CORP) 30 March 2000 (2000-03-30) page 5, line 6,7,20-24	15-17, 19,20 18
Y	page 9, line 27 -page 10, line 3,16-24 page 11, line 3-20,28 -page 12, line 11; claims 1,13,28; figures 1A,2A,2C,6	
X	WO 00 18305 A (STAMBAUGH BRUCE D ;NGUYEN HIEN V (US); HEARTEN MEDICAL (US); LAUFE) 6 April 2000 (2000-04-06) page 10, line 3-19 page 11, line 11-17; claims 1,4,5,12,13; figure 3	15,16, 19,20
X	WO 97 29701 A1 (FENSTER MAIER ET AL) 21 August 1997 (1997-08-21) page 10, line 1 -page 11, line 10 figure 1C	15-17, 19,20
	--- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*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
E earlier document but published on or after the international filing date		*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
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)		*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.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
5 July 2002	16/07/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5810 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Reinbold, F	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/03589

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 095 981 A (MCGAHAN JOHN P) 1 August 2000 (2000-08-01)	18
A	column 1, line 60 -column 2, line 2 column 3, line 1-18; claim 1; figure 1	15
A	US 6 102 867 A (RANALLETTA JOSEPH V ET AL) 15 August 2000 (2000-08-15) column 3, line 35-52 column 5, line 15 -column 6, line 27; figures 1,2	15,18
P,X	WO 01 97698 A (AN GO GEN INC ;STEWART DUNCAN (CA)) 27 December 2001 (2001-12-27) page 2, line 26 -page 3, line 28 page 8, line 17-23; figures 1,4	15-17, 19,20

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 02/03589
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos. 1-14	because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy or surgery
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.	because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.	because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/03589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0016704	A	30-03-2000	US 6312402 B1 06-11-2001
			WO 0016704 A1 30-03-2000
WO 0018305	A	06-04-2000	US 6283935 B1 04-09-2001
			AU 6278199 A 17-04-2000
			WO 0018305 A1 06-04-2000
			US 2001025185 A1 27-09-2001
WO 9729701	A1	21-08-1997	AU 715925 B2 10-02-2000
			AU 1170197 A 01-08-1997
			AU 712539 B2 11-11-1999
			AU 1206697 A 01-08-1997
			AU 1616697 A 02-09-1997
			AU 1616797 A 02-09-1997
			AU 1616897 A 02-09-1997
			AU 721034 B2 22-06-2000
			AU 1616997 A 02-09-1997
			AU 709081 B2 19-08-1999
			AU 1958997 A 02-09-1997
			CA 2242353 A1 17-07-1997
			CA 2242356 A1 17-07-1997
			EP 0888082 A1 07-01-1999
			EP 0888150 A1 07-01-1999
			EP 0888086 A1 07-01-1999
			EP 0910300 A1 28-04-1999
			WO 9724983 A2 17-07-1997
			WO 9725101 A2 17-07-1997
			WO 9729699 A1 21-08-1997
			WO 9729700 A1 21-08-1997
			WO 9729682 A1 21-08-1997
			JP 2000507118 T 13-06-2000
			JP 2001500749 T 23-01-2001
			WO 9729709 A1 21-08-1997
			US 2002055674 A1 09-05-2002
US 6332089 B1 18-12-2001			
US 2001003790 A1 14-06-2001			
US 6095981	A	01-08-2000	NONE
US 6102867	A	15-08-2000	US 5931787 A 03-08-1999
WO 0197698	A	27-12-2001	AU 6887901 A 02-01-2002
			WO 0197698 A1 27-12-2001

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,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,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,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 デヴォア, ラウリ ジェイ.

アメリカ合衆国 ワシントン 98155, シアトル, 13ティーエイチ アベニュー エヌ
.イー. 17036

Fターム(参考) 4C060 JJ12 JJ30 KK20 MM25

4C066 AA07 BB01 CC03 CC10

4C167 AA28 BB45 CC19 FF03

专利名称(译)	用于血运重建和给药的超声方法		
公开(公告)号	JP2004528884A	公开(公告)日	2004-09-24
申请号	JP2002572889	申请日	2002-02-07
[标]申请(专利权)人(译)	波士顿科学有限公司		
申请(专利权)人(译)	波士顿科技有限公司		
[标]发明人	デヴォアラウリジェイ		
发明人	デヴォア, ラウリ ジェイ.		
IPC分类号	A61B18/00 A61B17/00 A61M5/14 A61M25/00 A61M37/00 A61N7/00		
CPC分类号	A61M37/0092 A61B2017/00247 A61B2018/00392 A61M25/0084 A61M2025/0089 A61M2205/058 A61M2210/125 A61N7/00		
FI分类号	A61B17/36.330 A61M5/14.B A61M37/00		
F-TERM分类号	4C060/JJ12 4C060/JJ30 4C060/KK20 4C060/MM25 4C066/AA07 4C066/BB01 4C066/CC03 4C066/CC10 4C167/AA28 4C167/BB45 4C167/CC19 4C167/FF03		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	09/808624 2001-03-14 US		
其他公开文献	JP4125130B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

描述了用于改善患者心脏内的感兴趣区域的血液循环的方法和设备。该方法包括以下步骤：将可引导的细长柔性超声装置插入患者的血管系统中，将超声能量施加到需要改善循环的区域，以及施加物质（例如，血管生成剂）或造影剂）。尽管该装置适合于实施该方法，但优选具有细长管状体，细长管状体的远端头部（其将超声能量引入感兴趣区域）和针，将物质运送到该地区）。

