



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107106825 A

(43)申请公布日 2017.08.29

(21)申请号 201680005441.8

(72)发明人 B·K·克莱 R·K·皮尔斯

(22)申请日 2016.01.11

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(30)优先权数据

代理人 苏娟 王莉莉

62/102,018 2015.01.10 US

62/116,568 2015.02.16 US

62/181,208 2015.06.18 US

62/194,798 2015.07.20 US

(51)Int.Cl.

A61M 31/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.07.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/012881 2016.01.11

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/112388 EN 2016.07.14

(71)申请人 奈医疗公司

地址 美国加利福尼亚州

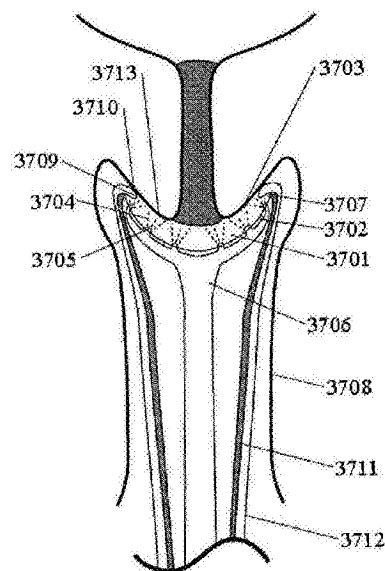
权利要求书3页 说明书41页 附图19页

(54)发明名称

预防早产的方法和设备

(57)摘要

影响女性生殖系统内的微生物的类型、比例、数量、分布或增殖的方法和设备。



1. 一种用于将微生物屏障输送至子宫颈的外宫颈的设备,所述设备包括:

细长主体,其包括第一输送腔,所述第一输送腔能够运载涂层材料;

近端区域,其包括手柄;

位于所述细长主体的远端的施加器,其能够在所述外宫颈上方与所述外宫颈对齐,所述施加器包括具有中心区域的内表面,所述中心区域能够在所述施加器在所述外宫颈上方与之对齐时被设置为与所述外宫颈上的通入宫颈管的开口相对;以及

一个或多个输送孔,其穿过所述内表面,设置在所述中心区域外部,其中,所述一个或多个输送孔能够将涂层材料从所述第一腔输送至所述外宫颈。

2. 一种用于向子宫颈的外宫颈输送微生物屏障而不破坏宫颈管内的宫颈粘液栓的设备,所述设备包括:

细长主体,其包括第一输送腔;

近端区域,其包括手柄和用于涂层材料的腔室,其中,所述腔室与所述第一输送腔相连;

位于所述细长主体的远端的杯状施加器,该杯状施加器能够适配在所述外宫颈上方并在所述外宫颈上施加所述涂层材料、但不施加至所述宫颈管内,所述杯状施加器包括具有中心区域的内表面,所述中心区域能够在所述杯状施加器位于所述外宫颈上方时被设置为与通入所述宫颈管的开口相对;以及

穿过内表面的一个或多个输送孔,其中,所述输送孔位于所述中心区域外部,或当所述杯状施加器位于所述外宫颈上方时,所述输送孔定向为防止垂直于所述中心区域射出涂层材料并射入所述宫颈管内。

3. 一种用于向子宫颈的外宫颈输送微生物屏障而不破坏宫颈管内宫颈粘液栓的设备,所述设备包括:

弯曲或屈曲的细长主体,其包括第一输送腔;

近端区域,其包括手柄和用于涂层材料的腔室,其中,所述腔室与所述第一输送腔相连;

位于所述细长主体的远端的杯状施加器,其能够适配在所述外宫颈上方并在所述外宫颈上施加所述涂层材料、但不施加至所述宫颈管内,所述杯状施加器包括具有中心区域的内表面,所述中心区域能够在所述杯状施加器位于所述外宫颈上方时与所述外宫颈上通入宫颈管的开口相对;以及

多个输送孔,其穿过所述内表面,设置在所述中心区域外部,其中,所述输送孔能够将涂层材料从所述第一腔输送至所述外宫颈而不破坏所述宫颈管内的宫颈粘液栓。

4. 根据权利要求1-3所述的设备,还包括位于所述施加器上或穿过所述施加器的溢流通道,其中,所述溢流通道与穿过所述细长主体的第二返回腔相连。

5. 根据权利要求1-4所述的设备,还包括挡板,其能够减小从所述一个或多个输送孔喷射的涂层材料的流体压力。

6. 根据权利要求1-4所述的设备,还包括海绵状挡板,其位于所述施加器的内表面之上或之内,能够减小从所述一个或多个输送孔喷射的涂层材料的流体压力。

7. 根据权利要求1-6所述的设备,其中,所述一个或多个输送孔包括多个输送孔,其围绕所述内表面的中心区域设置,以防止涂层材料通过所述一个或多个输送孔喷射至宫颈管

内。

8. 根据权利要求1-7所述的设备,其中,所述细长主体弯曲或是可弯曲的。

9. 根据权利要求1-8所述的设备,其中,所述施加器利用可调节颈部区域附接至所述细长主体,所述可调节颈部区域能够允许调节所述杯状施加器相对于所述细长主体的角度。

10. 根据权利要求2-9所述的设备,其中,所述施加器包括间隙或通道,所述间隙或通道能够在所述杯状施加器位于所述外宫颈上方时允许空气逸出。

11. 根据权利要求1-10所述的设备,还包括限压器,其能够限制通过所述一个或多个输送孔施加的涂层材料的压力。

12. 根据权利要求1-11所述的设备,其中,所述施加器在所述施加器的至少一部分上是透明的,以允许通过透明的部分使所述外宫颈可视化。

13. 一种用于向患者子宫颈的外宫颈施加微生物屏障而不破坏宫颈粘液栓的方法,所述方法包括:

插入施加器设备通过阴道,从而使施加器靠近所述外宫颈;以及

通过在所述外宫颈上施加涂层材料形成微生物屏障,同时防止所述涂层材料接触阴道壁以及向宫颈管内突出并破坏所述宫颈粘液栓。

14. 一种用于向子宫颈的外宫颈施加微生物屏障而不破坏宫颈粘液栓的方法,所述方法包括:

确认患者未患有子宫颈阴道感染;

插入施加器设备通过阴道,从而使杯状施加器位于外宫颈上方;以及

通过在所述外宫颈上施加涂层材料形成微生物屏障,同时防止所述涂层材料接触阴道壁、以及向宫颈管内突出并破坏所述宫颈粘液栓。

15. 根据权利要求13-14所述的方法,还包括限制压力、流速或流压力以及从所述施加器设备施加的涂层材料的流速,以防止破坏所述宫颈粘液栓。

16. 根据权利要求13-15所述的方法,还包括在形成所述微生物屏障之前确认阴道没有感染。

17. 根据权利要求13-16所述的方法,还包括在形成所述微生物屏障之前确认绒毛膜羊膜没有破裂。

18. 根据权利要求13-17所述的方法,还包括通过所述施加器设备使所述子宫颈可视化。

19. 根据权利要求13-18所述的方法,还包括将溢出的涂层材料移回所述施加器设备中。

20. 根据权利要求13-19所述的方法,其中,施加所述涂层包括从所述施加器设备的杯状端通过所述杯状端的内表面上一个或多个孔施加所述涂层,其中,所述一个或多个孔相对于所述内表面偏离中心,以防止涂层材料直接施加至宫颈管内。

21. 根据权利要求13-20所述的方法,其中,施加所述涂层材料包括在所述外宫颈上涂覆约0.5毫米~1厘米之间厚度的涂层材料。

22. 根据权利要求13-21所述的方法,还包括在1至6周之后重复插入的步骤和形成的步骤。

23. 根据权利要求13-22所述的方法,其中,施加所述涂层材料包括喷洒所述涂层材料。

24. 根据权利要求13-23所述的方法, 其中, 插入所述施加器设备包括利用所述施加器设备将所述外宫颈与所述阴道机械隔离。

预防早产的方法和设备

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求以下专利申请的优先权：2015年1月10日提交的名为“METHODS AND DEVICES FOR TRANSFER OF MICROBIOTA TO A FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM (用于向女性生殖系统传送微生物群的方和设备)”的美国临时专利申请第62/102,018号；2015年2月16日提交的名为“METHODS AND DEVICES TO PREVENT PREMATURE BIRTH (用于预防早产的方和设备)”的美国临时专利申请第62/116,568号；2015年6月18日提交的名为“METHODS AND DEVICES TO PREVENT PREMATURE BIRTH (用于预防早产的方和设备)”的美国临时专利申请第62/181,208号；以及2015年7月20日提交的名为“METHODS AND DEVICES TO PREVENT PREMATURE BIRTH (用于预防早产的方和设备)”的美国临时专利申请第62/194,798号。以上申请均以引用方式整体并入本文。

[0003] 以引用方式并入

[0004] 在本说明书中提及的所有公开和专利申请在如下程度上通过引用整体并入本文，即，如同各个单独的公开或专利申请具体地和单独地表明为通过引用并入。

技术领域

[0005] 本文中的方法和装置主要涉及通过预防或治疗微生物在女性生殖系统内不期望地增殖来预防早产。例如，本文描述了用于形成防护屏障以预防微生物在生殖系统内增殖的方法和装置。

背景技术

[0006] 早产是新生儿发病和死亡的一个主要原因，并且可能会严重影响成人的身体健康。虽然早产的原因还没有充分搞清楚，但相当大比例的早产都是因为羊膜腔感染。微生物从阴道和/或宫颈管或经过阴道和/或宫颈管迁移和/或增殖最终可能侵入羊膜腔，并且可能导致抗感染但会引发炎症的细胞因子释放，从而释放前列腺素。这样反过来可能会导致引起宫缩和宫颈扩张，进而引发早产的生化过程。因此，提供最大程度地减少或预防羊膜腔内不期望微生物的方法和装置(如设备、系统、组件等)非常有用，这些方法和设备可以帮助预防早产。

[0007] 用于预防早产和/或减少不期望微生物向子宫内迁移的现有技术很难应用，可能无法提供足够的保护，和/或可能导致不期望的复杂性和副作用。例如，已经提出将机械屏障，包括插件和密封件，插入子宫腔中或子宫内口附近，用于降低早产风险。例如，参见US6350463、US6375970和US8408212。但是，这种屏障和方法通常需要通过子宫颈插入并且要插入子宫中，替换或破坏宫颈粘液栓。进一步地，这种方法侵入性太强，而且在治疗区域有些不加选择。需要的是可以降低或预防微生物向宫颈管内迁移风险，但又不破坏颈管和宫颈粘液栓的方法和装置。本文描述的是可以满足这一需求的方法和装置。

发明内容

[0008] 本文主要描述了用于预防早产的方法和装置。特别地,本文描述了用于预防感染相关早产的阴道内方法及用于执行这些方法的装置。本文中描述的任意方法或装置可以构造为在女性子宫颈的外宫颈处(如子宫外口上方或周围)形成微生物屏障而不破坏宫颈管,特别是不破坏管内粘液栓。

[0009] 例如,本文描述了在子宫颈的外宫颈上施加微生物屏障的方法,尤其是在患者子宫颈的外宫颈上施加微生物屏障而不破坏宫颈粘液栓的方法。这些方法可以包括通过阴道插入施加器设备,从而使施加器靠近外宫颈;以及通过在外宫颈上施加涂层材料形成微生物屏障,同时防止涂层材料接触阴道壁、以及向宫颈管内突出并破坏宫颈粘液栓。

[0010] 一种在子宫颈的外宫颈上施加微生物屏障而不破坏宫颈粘液栓的方法,其可以包括确认步骤,即确认患者没有子宫颈阴道感染;插入步骤,通过阴道插入施加器设备,从而使杯状施加器位于外宫颈上方;以及形成步骤,通过在外宫颈上施加涂层材料形成微生物屏障,同时防止涂层材料接触阴道壁、以及向宫颈管内突出并破坏宫颈粘液栓。

[0011] 任意这些方法可以包括限制压力、流速或流压力以及从施加器设备流出而被施加的涂层材料的流速的步骤,以防止破坏宫颈粘液栓。如本文所述,流速和/或流压力可以以任意合适方式限制。例如,施加器装置可以包括流传感器和/或压力传感器,提供反馈以控制施加(输送)压力。在一些变型中,施加器可以包括远侧导流器,用于导流装置喷射出的涂层材料流,从而使涂层材料仅相切地施加到外宫颈上,并且远侧导流器特别位于进入宫颈管的开口处或其附近,以防止涂层材料直接喷射到宫颈管内。可选地或额外地,所述方法可以包括相对于所述组织呈一定角度施加涂层材料,从而当从施加器中喷射出来时,涂层材料相对于扩散或导流面喷射,所述扩散或导流面随后允许涂层材料以小于施加力的力接触外宫颈。可选地或额外地,所述施加器可以包括位于施加器远端区域的挡板,用于减少和/或限制涂层材料施加时的力和/或压力。例如,挡板可以是刚刚提到的导流面,或者可以是海绵或多孔部件,其在穿过施加器的孔和外宫颈之间提供间接路径。因此,在本文描述的任意方法中,涂层材料都可以通过间接路径从施加器的孔向外宫颈的表面施加。

[0012] 在形成微生物屏障之前,本文中描述的任意方法可以包括确认阴道没有感染的步骤。例如,所述方法可以包括确认患者未患有子宫颈阴道感染。可选地或额外地,在形成微生物屏障之前,任意这些方法还可以包括确认患者绒毛膜羊膜没有被破坏。

[0013] 本文中描述的任意这些方法可以包括在施加涂层材料时将子宫颈视觉化,尤其是通过施加器设备使子宫颈(如子宫颈的外宫颈)可视化。因此,施加器或其一部分(如施加器的远端)可以是透明的;可选地或额外地,施加器可以包括靠近远端的视觉化装置,如光纤、相机等,用于在装置施加涂层材料之前或施加过程中将子宫颈的外宫颈视觉化。

[0014] 任意这些方法还可以包括将溢出的涂层材料移回施加器设备中。正如下文中更详细描述的那样,这些装置可以包括溢流返回路径(如通道),多余的涂层材料可以,例如,通过施加真空,移入所述溢流返回路径。

[0015] 一般来说,施加涂层可以包括从施加器设备的杯状端通过杯状端内表面上的一个或多个孔施加涂层。如前所述,所述孔和施加器可以构造为不使涂层材料直接施加至宫颈管内。例如,所述一个或多个孔的位置可以相对于内表面偏离中心,以防止涂层材料直接施加至宫颈管内。施加器的杯状部分一般构造为以预定方式配合在子宫颈上的形状并且适用于以预定方式配合在子宫颈上。例如,施加器远端可以包括将其置于外宫颈中心的侧壁或

其它部分,从而使杯子内表面的中心区域位于进入宫颈管的宫颈口的相对侧。通过将孔设置在施加器内表面的中心区域外,可以防止涂层材料直接(并且具有施加压力地)施加至宫颈口,从而使宫颈口仅承受材料的低压、间接施加。这样可以防止涂层材料任何长距离地进入宫颈管,使施加器施加涂层材料破坏或驱逐粘液栓的可能性最小化。在一些变型中,中心区域不包括任何用于施加涂层材料的孔。

[0016] 除输送孔(通过设置在中心区域外)从宫颈管径向偏离外,可选地或额外地,所述孔可以定向为防止装置将涂层材料从孔直接施加至宫颈管内。例如,当施加器设置在子宫颈上方时,所述孔可以定向为与宫颈口面垂直($+/-45^{\circ}$, $+/-30^{\circ}$, $+/-25^{\circ}$, $+/-20^{\circ}$, $+/-15^{\circ}$ 等)。所述孔可以定向为使孔的开口倾斜,从而使从孔喷射的流体沿指向远离宫颈口的方向施加力。在一些变型中,中心区域上方设置有导流板或结构(其后面可以包括一个或多个孔),中心区域将设置为与宫颈口相对;导流器可以防止以任何大的力(压力)将涂层材料施加至宫颈口内。

[0017] 可以施加任意合适厚度的涂层材料。例如,施加的涂层材料的厚度可以在约0.5毫米~1厘米之间(如约0.75毫米~1厘米之间、约1毫米~1厘米之间、约2毫米~1厘米之间、约3毫米~1厘米之间、约4毫米~1厘米之间等;大于0.5毫米、大于1毫米、大于2毫米、大于3毫米、大于4毫米、大于5毫米、小于2厘米、小于1.5厘米、小于1厘米、小于0.9厘米、小于0.8厘米、小于0.7厘米、小于0.6厘米、小于0.5厘米或其之间的任意范围)。

[0018] 涂层可以定期重新施加,如每周、每1.5周、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周、每7周、每8周等(如1-8周之间、1-7周之间、1-6周之间、1.5-8周之间、1.5-7周之间、1.5-6周之间、2-8周之间、2-7周之间、2-6周之间等)。

[0019] 可以用施加器以任意合适方式施加涂层材料。当从施加器的孔中施加出来时,涂层材料可以是液体或者可以是蒸汽(如喷雾器)。例如,涂层材料可以喷雾喷射。因此,孔可以包括喷嘴或微喷嘴,用于雾化涂层材料。

[0020] 一般来说,施加器设备可以经阴道插入,远端可以接触外宫颈。施加器可以包括可调节(如可弯曲、可倾斜等)头和/或颈部区域,以允许(如杯状)远端定向为位于子宫颈的外宫颈上,在一些变型中甚至位于外宫颈上方。施加器可以将外宫颈与使用施加器设备的阴道机械隔离。例如,杯状施加器可以设置在外宫颈上方,从而使施加器的内表面与子宫外口相对;杯状施加器的壁可以接触子宫颈,从而适配在杯状端形成的腔/开口内。

[0021] 上述任意方法均可以通过装置执行,包括一般设备或系统。系统可以包括一起操作但不一定互相连接或总是互相接触的部件。

[0022] 例如,用于向子宫颈的外宫颈输送微生物屏障的装置(如设备)可以包括:细长主体,其包括构造为承载涂层材料的第一输送腔;近端区域,其包括手柄;施加器,其位于所述细长主体远端,构造为在所述外宫颈上方与所述外宫颈对齐,所述施加器包括内表面,其具有中心区域,所述中心区域构造为当所述施加器在所述外宫颈上方与之对齐时,设置为与所述外宫颈上进入宫颈管的开口相对;以及一个或多个输送孔,其穿过所述内表面,设置在所述中心区域外,其中,所述一个或多个输送孔构造为将涂层材料从所述第一腔输送至所述外宫颈。

[0023] 本文描述的装置可以是用于向子宫颈的外宫颈输送微生物屏障而不破坏宫颈管内宫颈粘液栓的设备。例如,所述设备可以包括细长主体,其包括第一输送腔;近端区域,其

包括手柄和用于涂层材料的腔室,其中,所述腔室与所述第一输送腔相连续;杯状施加器,其位于所述细长主体远端,构造为适配在所述外宫颈上方并在所述外宫颈上施加所述涂层材料但不施加至所述宫颈管内,所述杯状施加器包括内表面,其具有中心区域,所述中心区域构造为当所述杯状施加器位于所述外宫颈上方时,设置为与进入所述宫颈管的开口相对;以及穿过内表面的一个或多个输送孔,其中,所述输送孔位于所述中心区域外,或当所述杯状施加器位于所述外宫颈上方时,所述输送孔定向为防止垂直于所述中心区域发射涂层材料并发射至所述宫颈管内。

[0024] 本文描述的用于向子宫颈的外宫颈输送微生物屏障而不破坏宫颈管内宫颈粘液栓的任意设备可以包括:弯曲或折叠的细长主体,其包括第一输送腔;近端区域,其包括手柄和用于涂层材料的腔室,其中,所述腔室与所述第一输送腔相连续;杯状施加器,其位于所述细长主体远端,构造为适配在所述外宫颈上方并在所述外宫颈上施加所述涂层材料但不施加至所述宫颈管内,所述杯状施加器包括内表面,其具有中心区域,所述中心区域构造为当所述杯状施加器位于所述外宫颈上方时,与所述外宫颈上进入宫颈管的开口相对;一个或多个输送孔,其穿过所述内表面,设置在所述中心区域外,其中,所述输送孔构造为将涂层材料从所述第一腔输送至所述外宫颈而不破坏所述宫颈管内的宫颈粘液栓。

[0025] 一般地,所述用于输送微生物屏障的装置(如设备)构造为以施加、附接、密封、固定或其它方式将微生物屏障连接至子宫颈,尤其是连接至子宫颈的外宫颈上方,包括或围绕子宫外口。如前所述,输送可以包括喷雾、喷射、涂绘或施加涂层材料以形成微生物屏障。输送屏障可以覆盖宫颈口,或者可以围绕宫颈口。所述屏障可以是抗菌屏障,如包含可以植入屏障上或内的抗菌剂,如抗生素。因此,可以以高度本地化且可控的方式释放抗菌剂。施加的屏障可以略微延伸至子宫颈内,但通常不会出现在大部分宫颈管内。图1为解剖示意图,其示出阴道和子宫颈101的外宫颈,中央宫颈口103位于宫颈管105内。子宫的外口(或外宫颈)是子宫颈阴道部分圆形末端一个很小、扁平、略呈圆形的区域。在本文中,外宫颈可以包括子宫颈一直到与阴道(阴道穹)壁的交汇点为止所有面向阴道的部分。因此,外宫颈可以包括子宫外口。外宫颈是子宫颈的阴道部分,其通常是凸出的、椭圆形,且突起至前阴道穹和后阴道穹之间的子宫颈内。外宫颈的圆形部分上有一个小的扁平外口,其将子宫颈与阴道相连。外宫颈和外口(子宫外口)的尺寸和形状可能会随着年龄、激素状态、是否有自然或正常分娩而有所不同。对于没有经历过阴道分娩的女性来说,外口较小且呈圆形,对于经历过阴道分娩的女性来说,外口为狭缝状。平均来说,外宫颈的长度为3厘米(1.2英寸),宽度为2.5厘米(1英寸)。任意所述装置(如杯状远端)可以构造并适用为至少部分包围外宫颈。

[0026] 如前所述,在本文描述的任意方法和装置中,堵塞元件中可以包含抗菌剂。例如,可以包含下述一个或多个抗菌剂:洗必泰、洗必泰-磺胺嘧啶银、葡萄糖酸洗必泰、洗必泰二葡萄糖酸盐或其它洗必泰基或含洗必泰的试剂;银、氟化银、银-锌沸石、银离子或其它银基、银离子基或含银试剂;酸化磷酸盐氟化物、氟化钠、氟化亚锡、氟化铵、六氟硅酸铵、六氟硅酸铵与氯化十六烷基吡啶联合或其它氟基或含氟试剂;氧化锌、水合硫酸锌、含水硫酸钙、硅藻土、邻苯二甲酸二丁酯共聚物和聚氯乙烯之一或其组合;锌基或含锌试剂;利福平-咪康唑、米诺环素利福平或氟康唑。

[0027] 在插入堵塞结构(堵塞元件)的情况下,可以包括具有抗菌特性的材料或材料组

合。例如,可以使用具有抗菌特性的下述一种或多种材料或材料组合:几丁质、壳聚糖、葡聚糖、透明质酸、硫酸软骨素或聚葡聚糖醛和聚乙烯亚胺的混合物。

[0028] 一般地,宫颈管内不存在形成微生物屏障的涂层材料,并且在本文所述的方法中,可以排除或防止涂层材料大量施加至宫颈管内。大量排除或防止施加至宫颈管内的意思是,涂层可以限制为(通常是被动地)通常从阴道侧施加少于宫颈管20%(如少于15%、少于10%、少于5%等)的长度。理想地,宫颈管完全不涂覆,但一些女性的宫颈管相对呈锥形,因此随着涂层在宫颈口桥接(可以在不破坏宫颈粘液栓的情况下实现),涂层材料可能会进入宫颈管一小段距离。

[0029] 微生物屏障可以由堵塞材料形成。本文中更详细地说明堵塞材料的示例和堵塞材料的特性。

[0030] 一般地,本文描述的方法和装置可以适用于防止破坏宫颈粘液栓。宫颈粘液栓,即囊盖,是怀孕期间填充并密封宫颈管的栓塞。所述栓塞是预防感染的天然屏障,但其可能还有其它益处。破坏所述栓塞可以指逐出(如移动、开封等)、破坏(如切割、撕扯等)等。在一些变型中,本文描述的方法和装置构造为不与宫颈粘液栓(如,或栓塞通常所在的宫颈管区域)接触,或将与粘液栓的接触(如,仅靠近、面向阴道的一侧)最小化。

[0031] 如前所述,本文描述的任意装置可以包括杯状远端。杯状远端通常包括外宫颈可以适配在其中的腔。杯状可以是凹入的,或者可以是圆柱形或其它形状。杯状可以具有圆形口,或者可以是椭圆形。杯状远端区域通常包括一个或多个孔,用于将涂层材料从施加器装置输送至外宫颈。杯状远端可以铰接或接合,以允许相对于细长主体的更近端调整杯状远端的位置。例如,杯状远端可以通过可弯曲关节附接,以允许远端相对于设备的细长主体弯曲和/或旋转。可以使用一个或多个操纵机制(如腱、线等)控制弯曲(如弯曲或防止弯曲)。

[0032] 一般地,孔可以是穿过内表面的开口,其连接至(如从与设备近端,如手柄,连通的腔室)承载涂层材料的输送腔。孔可以相对于内表面定向,从而相对于内表面大体(有一个基本力矢量)呈角度地引导从孔喷射的材料(而不是简单地垂直于孔所在的内表面部分)。本文描述的任意孔可以包括喷嘴或尖端,用于涂层材料流的成型、形成或从装置将涂层材料流引导出来。

[0033] 虽然包括多个孔,但不同的孔可能是不同的。例如,与至少两个不同输送孔相关的输送路径的长度、直径或流阻力可以不同,从而在施加涂层材料的某个或某些阶段,从至少两个不同输送孔喷射的涂层材料的累积量也不同。在所述至少两个不同输送孔之间喷射材料可以实现材料输送至外宫颈的期望进度。在一些实施例中,期望进度可以防止空气或体液滞留在材料中。

[0034] 相似地或额外地,所述装置可以包括两个或多个腔(如通道、通路等),其沿装置的细长主体的长度自近端向远端延伸。在装置近端保持涂层材料的腔室和与输送孔相连续的两个或多个输送腔之间可以保持连续性,从而使注入的涂层材料不同时地(在不同时间)实现连续性。这一步骤可以促进将材料输送至外宫颈的期望进度。在一些实施例中,所述进度防止空气或体液滞留在材料中。

[0035] 穿过杯状施加器内表面的任意孔可以相对于内表面内凹,从而在材料达到接近涂覆目标组织的量之前减小注入涂层材料的压力。在一些实施例中,涂层材料逐步输送至外宫颈,从杯状施加器的内表面的中心区域(通常对应于子宫颈上跨越宫颈管开口的位置)开

始,逐步到达远离中心区域的位置(如对应于宫颈管的开口)。该过程可以防止空气滞留在宫颈管的开口附近。如前所述,涂层材料可以直接或相切(如相对于宫颈管开口呈角度)地施加,以防止将涂层材料驱动至宫颈管内。

[0036] 可选地或额外地,所述一个或多个输送孔可以设置在更靠近宫颈管开口的位置,涂层材料可以在输送至更加远离开口的位置之前先输送至所述位置,以防止空气滞留在更靠近开口的位置。

[0037] 任意这些设备还可以包括位于施加器上或穿过施加器的溢流通道。溢流通道可以与穿过细长主体的第二腔(如返回腔)相连续。额外地或可选地,本文描述的任意装置可以包括放气腔。例如,在施加涂层材料时,放气腔可以设置在靠近宫颈管开口的位置,并在涂层材料到达放气腔开口后移除,以防止空气在涂层材料施加过程中滞留。放气腔可以是装置的结构部件。

[0038] 如前所述,本文描述的任意变型可以包括挡板,其构造为减小从一个或多个输送孔喷射的涂层材料的流体压力。挡板可以是,例如,位于施加器内表面上或内的导流器、导流板和/或海绵状挡板,构造为减小从一个或多个输送孔喷射的涂层材料的流体压力。

[0039] 一个或多个输送孔可以是围绕内表面中心区域设置的多个输送孔;这种布置可以防止涂层材料通过所述一个或多个输送孔喷射至宫颈管内。

[0040] 一般地,细长主体可以在近端(如手柄)和施加器远侧尖端(如杯状施加器)之间延伸。细长主体的长度可以是4~24英寸之间(如4~18英寸之间、5~15英寸之间等)。细长主体可以是直的,也可以是弯的或可弯曲的。

[0041] 施加器(如杯状施加器)可以利用可调节颈部区域附接至细长主体,所述可调节颈部区域构造为允许调节杯状施加器相对于细长主体的角度。一般地,施加器(如杯状施加器)的远端可以包括间隙或通道,其构造为当杯状施加器位于外宫颈上方(和/或外宫颈上)时,允许空气放出。

[0042] 本文描述的任意装置可以包括限压器,其构造为限制通过一个或多个输送孔施加的涂层材料的压力。限压器可以是有源限压器(如调压器)或无源限压器。

[0043] 进一步地,任意所述装置可以构造或适用为允许在涂层材料施加前后及施加过程中成像。例如,任意所述装置可以构造为,例如,施加器在至少部分施加器上方是透明的,以允许通过所述部分使外宫颈可视化。

[0044] 应当理解的是,本文中描述的发明、实施例、特征和目的(包括第I部分和第II部分中单独描述的)可以互相结合使用。在非限定性示例中,用于移除放置在女性生殖系统中的大体预成型设备的设备和方法也可以用于移除放置后大体成型的材料。在另一非限定性示例中,用于将女性生殖系统中的一个区域与女性生殖系统中的另一区域隔离的设备和方法也可以用于输送治疗剂。

[0045] 虽然本文描述的许多变型都涉及施加涂层材料,但任意所述变型也可以用于支架等植入物和/或除堵塞涂层材料外的堵塞植入物。例如,堵塞材料可以在支架或增强结构(材料)上或周围输送,或者支架或强化材料在输送后施加至堵塞材料。此外,在一些变型中,可以在已有或“旧”涂层上施加“新”涂层材料层。

附图说明

[0046] 本发明的创新性特征在权利要求书中具体列出。说明书中列出了利用本发明原理的一些描述性实施例,其中包括本发明利用的原理,结合说明书和附图,可以更好地理解本发明的特征和优势,其中:

[0047] 图1示出本文所述的人类女性生殖系统的相关解剖图。

[0048] 图2为子宫、阴道和宫颈管的另一解剖示例,其示出堵塞植入物插入阴道腔中。如本文中详细描述,这种植入物可以包含子宫颈阴道部屏障(如涂层);可选地,子宫颈阴道部屏障可以是此类植入物的优选实施例,可以防止扰乱宫颈管和粘液栓。

[0049] 图3、图4、图5、图6、图7、图8、图9、图10、图11分别示出可以使用的屏障植入物(堵塞植入物或元件)示例。

[0050] 图12示出用于屏障植入物的插入工具的一个示例,所述插入工具可以用于将堵塞植入物插入宫颈管内。

[0051] 图13示出用于插入和/或定位输送鞘管的工具的一个示例,所述工具可以与本文描述的任意变型一起使用。

[0052] 图14示出鞘管延伸的图13所示装置。

[0053] 图15示出用于插入和/或定位输送鞘管的工具的另一示例的截面图,与图13和图14所示的工具相似,所述工具可以与本文描述的任意变型一起使用。

[0054] 图16和图17示出处于近端收缩(图16)和近端延伸(图17)构造的输送鞘管工具的另一变型,该过程可逆,且可以用于配置/移除套筒。

[0055] 图18和图19示出配置工具及可以从该工具配置的屏障植入物的一个示例的截面图,屏障植入物处于未配置状态(图18)和配置状态(图19)。

[0056] 图20示出插入患者解剖部位的施加器装置(用于向子宫颈外宫颈输送微生物屏障的设备)的一个示例,其中,涂层材料已经施加至外宫颈。

[0057] 图21与图1相似,是部分阴道、子宫颈和子宫解剖的另一示例。

[0058] 图22示出施加至外宫颈,具有植入结构的微生物屏障涂层的一个示例,所述植入结构随后可以从涂层移除或留在原地。

[0059] 图23示出施加至外宫颈,具有植入结构的微生物屏障涂层的另一个示例,所述植入结构随后可以从涂层移除或留在原地。

[0060] 图24示出施加至外宫颈,具有植入结构的微生物屏障涂层的另一个示例,所述植入结构随后可以从涂层移除或留在原地。

[0061] 图25示出用于形成微生物屏障的结构凹形内区的示例。图25所示的内区可以是部分植入物和/或部分施加器设备(如用于形成涂层的装置远端的杯状施加器的内表面)。

[0062] 图26示出用于向外宫颈输送植入物和/或涂层材料的装置示例。

[0063] 图27示出本文描述的输送工具的示例。

[0064] 图28示出植入设备一个变型的示例。

[0065] 图29示出覆盖外宫颈并跨越宫颈管开口的堵塞屏障(涂层)示例。

[0066] 图30示出覆盖外宫颈但不跨越宫颈管开口的堵塞屏障(涂层)的另一示例。

[0067] 图31示出用于选择患者进行本文描述的任意治疗(如形成微生物屏障)的方法的一个示例。

[0068] 图32示出一种如本文所述,用于向外宫颈输送堵塞屏障(如涂层)而不破坏粘液栓

的方法。

[0069] 图33示出女性整个躯干的示意图,其中示出阴道、子宫颈和子宫的侧视图。

[0070] 图34示出一种如本文所述,用于向孕妇的外宫颈输送屏障的方法。

[0071] 图35示出用于在外宫颈上形成微生物屏障的微生物屏障施加器设备的一个变型的操作,其中,施加器包括挡板(如导流器、缓冲器等),用于限制施加至子宫颈,尤其是宫颈通道开口上的压力和/或力,以防止破坏宫颈粘液栓。

[0072] 图36示出用于在外宫颈上形成微生物屏障的微生物屏障施加器设备的另一变型,其包括杯状远端区域,用于形成屏障并防止涂层材料在侧向区域(如阴道穹或阴道壁)内扩散。

[0073] 图37示出用于在外宫颈上形成微生物屏障的微生物屏障施加器设备的另一变型,其包括构造为从多个孔施加涂层材料的杯状远端区域,所述多个孔构造为将涂层材料喷洒(如具有喷雾嘴)到外宫颈上。

[0074] 图38示出用于在外宫颈上形成微生物屏障而不破坏宫颈粘液栓的施加器装置的另一变型;在所述变型中,装置包括多个腔室,用于保持可能在施加前混合的涂层材料组分。

[0075] 图39示出用于向子宫颈的外宫颈输送微生物屏障而不破坏宫颈管内宫颈粘液栓的设备的一个变型。

[0076] 图40示出用于向子宫颈的外宫颈输送微生物屏障而不破坏宫颈管内宫颈粘液栓的设备的另一个变型。

[0077] 图41示出位于用于向子宫颈的外宫颈输送微生物屏障而不破坏宫颈管内宫颈粘液栓的设备远端的杯状施加器的内(凹形)表面的一个变型。

[0078] 图42示出位于用于向子宫颈的外宫颈输送微生物屏障而不破坏宫颈管内宫颈粘液栓的设备远端的杯状施加器的内表面的另一变型。

[0079] 图43示出位于用于向子宫颈的外宫颈输送微生物屏障而不破坏宫颈管内宫颈粘液栓的设备远端的杯状施加器的内表面的另一变型。

具体实施方式

[0080] 本文描述了利用微生物屏障减少或防止微生物通过子宫颈迁移,从而预防早产的方法和装置。例如,本文描述的方法和装置可以施加、插入和/或输送堵塞元件,所述堵塞元件可以是阻塞部件(结构)或在输送完成时或之后不久可以形成堵塞部件的堵塞材料。特别地,本文描述了通过输送涂层材料,在患者子宫颈的外宫颈上形成微生物屏障和/或向外宫颈输送微生物屏障而不破坏宫颈粘液栓的方法和装置。涂层材料通常形成堵塞材料(并且可以称为堵塞材料)。

[0081] 一般地,本文所述的方法包括插入施加器装置,使施加器设备穿过患者阴道以靠近外宫颈,随后通过在外宫颈上施加涂层材料形成微生物屏障,同时防止涂层材料接触阴道壁,并且同时防止涂层材料突出至宫颈管内、破坏宫颈粘液栓。

[0082] 在一些实施例中,堵塞元件部分或完全设置在阴道、宫颈管和/或子宫内,以将第一区域和第二区域隔离,在第一区域中,第一类型、比例、数量、分布或增殖情况的微生物疑似出现或将要出现,在第二区域中,不期望出现第一类型、比例、数量、分布或增殖情况的微

生物。在一些实施例中，堵塞元件设置为接触阴道、子宫颈和/或子宫，以将第一区域和第二区域隔离，在第一区域中，第一类型、比例、数量、分布或增殖情况的微生物疑似出现或将要出现，在第二区域中，不期望出现第一类型、比例、数量、分布或增殖情况的微生物。堵塞元件可以包括设备、材料或其组合。在一些实施例中，方法和设备可以预防怀孕期间羊膜腔的微生物入侵和/或羊膜腔感染，这些入侵和感染在一些情况下会导致早产。

[0083] 在一些实施例中，堵塞元件部分或完全设置在阴道、宫颈管和/或子宫内，以中断微生物从靠近(此处限定为靠近阴道口)堵塞元件的第一位置到远离(此处限定为远离阴道口)堵塞元件的第二位置的迁移和/或增殖(如通过生殖)。在一些实施例中，方法和设备可以预防怀孕期间的羊膜腔感染，这些感染在一些情况下会导致早产。

[0084] 在一些实施例中，堵塞元件提供对微生物迁移路径和/或增殖路径的完全或部分堵塞。

[0085] 可以对预期患者进行筛选以确定接受堵塞元件治疗的候选人，其中，堵塞元件治疗包括向患者的阴道、子宫颈和/或子宫输送堵塞元件。例如，可以对预期患者的宫颈粘液取样并评估，以确定接受堵塞元件治疗的候选人。在一些情况下，可以根据以下一个或多个标准挑选接受堵塞元件治疗的候选人：有早产史；有流产史；生殖系统中特定类型、比例、数量、分布和/或增殖情况的微生物的检测结果为阳性或阴性；根据已知和/或可疑风险因素，早产风险高；宫颈机能不全；之前做过宫颈手术；至少部分子宫颈腺被移除；患有生殖道感染；患有细菌性阴道病；根据Nugent评分所评估的菌群为中等；阴道PH值高；至少部分生殖系统唾液酸酶水平高；宫颈粘液穿透性高；宫颈粘液成丝情况严重；宫颈粘液有弹性；以及宫颈粘液粘度低。在一些情况下，可以评估预期患者的子宫颈阴道上皮屏障以确定接受本文所述一个或多个实施例治疗的候选人；可以利用荧光测量法和/或阻抗测量法评估上皮屏障的穿透性。

[0086] 在一些情况下，堵塞元件由大体预成型的设备构成。在一些情况下，大体预成型设备在女性生殖系统内占据由身体组织至少部分界定的容积，在一些情况下，身体组织向大体预成型设备施加压力，帮助将预成型设备保持就位。在一些情况下，大体预成型设备的结构、其输送系统和/或大体预成型设备与身体组织之间的互相作用的本质与止血塞相似，包括与缩短止血塞相似。在一些情况下，大体预成型设备由下述一个或多个组件组成：软组件(如接触身体组织的特征)，原因可以包括促进身体组织的一致性(如减少微生物增殖路径)，使身体组织创伤最小化，以及/或提高舒适性；刚性组件，其可以为预成型设备提供结构支撑；提供一定顺应性的组件(如为了便于插入，以及/或呈现柔性以适用于女性生殖系统的一般路径)。在一些实施例中，大体预成型设备包括大体由软组件包围的刚性组件(或提供一定顺应性的组件)。在一些实施例中，大体预成型设备包括涂覆有生长影响剂(如抗生素)的结构。在一些情况下，大体预成型设备为海绵状。

[0087] 在一些实施例中，大体预成型设备构造为输送治疗(如抗生素治疗)。在一些情况下，大体预成型设备洗提化学品或药物。在一些情况下，大体预成型设备包括微生物容器(如从供体移植或从全部或部分源于供体的微生物培养的一批微生物)和/或生长影响剂。在一些情况下，大体预成型设备输送光(如紫外线光)以期望地影响微生物的生长、类型、比例、数量、分布或增殖，以及/或，尤其是在一些情况下，改变波长、密度和/或持续时间。在一些情况下，大体预成型设备提供或促进温度治疗(如热疗或冷疗)。在一些情况下，大体预成

型设备包括一个或多个电池(在一些情况下,一个或多个电池可以电感充电)。在一些情况下,大体预成型设备的特征在于以下一个或多个:PH传感器、温度传感器或化学传感器。在一些情况下,大体预成型设备具有数据储存和/或数据传输(包括无线传输)功能。在一些情况下,在大体预成型设备从女性生殖系统中移除后,可以从大体预成型设备传送数据,之后大体预成型设备可以丢弃、更换或重复使用。在一些情况下,大体预成型设备捕捉微生物种群样品,可以评估所述微生物种群样品以确定微生物的生长、类型、比例、数量、分布或增殖情况(或这些参数的变化)。在一些情况下,大体预成型设备(或凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它地方描述的其它材料)可以响应女性生殖系统内微生物的类型、比例、数量、分布或增殖而改变颜色。

[0088] 在一些情况下,堵塞设备包括凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料,其在输送至阴道、宫颈管和/或子宫内的位置时具有第一粘度(或硬度),并且在输送后变为第二粘度(或硬度)。在一些情况下,第一粘度(或硬度)小于第二粘度(或硬度)。在一些情况下,设备或材料占据至少部分由阴道、宫颈管和/或子宫的内部界定的容积形状。在一些情况下,设备或材料在阴道、宫颈管和/或子宫内的粘度或硬度过渡不需要医疗技术人员的进一步行动或接收设备或材料即可发生。在一些情况下,所述过渡可以通过下述一种或多种方法实现并/或加速:添加一种或多种化学品、暴露在光下(如紫外线光),暴露于热量(如体热)、冷却、暴露于体液以及暴露于其它流体。在一些情况下,第一粘度(或硬度)大于第二粘度(或硬度),在一些情况下,这样可以在输送及输送后适用于围绕解剖部位的过程中便于控制。

[0089] 在一些情况下,凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料包括下述一种或多种:生物相容性聚合物、角蛋白、氰基丙烯酸酯、次硝酸铋(在一些情况下为油基)、生物可吸收材料、溶解在二甲基亚砷中的乙烯乙烷基共聚物、聚乙烯(乙酸乙烯酯-乙烯)共聚物、透明热塑性塑料、聚氨酯、聚乙烯、PTFE、粘土、高岭石、藻酸盐、丝绸和层压热塑性塑料。在一些情况下,将两种或多种化学品混合以在临床使用前不久制备凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料,从而使凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料在期望时间硬化。

[0090] 在一些情况下,凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料经过处理以实现从第一状态到第二状态的过渡,插入阴道、宫颈管和/或子宫内,并允许向第三状态过渡。在一些情况下,凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料在第一和第三状态下比在第二状态下软;在一些情况下,所述处理为冷却。在一些情况下,凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料在第一和第三状态下比在第二状态下硬;在一些情况下,所述处理为加温。在一些情况下,所述处理为机械压缩,并且至少部分凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料呈现出粘性;在一些情况下,机械压缩允许更轻松地输送至阴道、宫颈管、子宫和/或输送系统内。在一些情况下,所使用的材料为热塑性塑料。

[0091] 例如,本文描述的可以施加以形成堵塞结构(如微生物屏障)的涂层材料可以基于、来源于或包含下述一种或多种材料或材料种类:白蛋白、醛交联剂白蛋白、牛血清白蛋白、几丁质、壳聚糖、壳聚糖-邻苯二酚、与DOPA(L-3,4-二羟基苯丙氨酸)混合的壳聚糖、氰基丙烯酸酯、n-正丁基-2-氰基丙烯酸酯、n-正丁基-2-氰基丙烯酸酯与甲基丙烯酰氧基环

丁砒联合、2-辛基-氰基丙烯酸酯和丁基乳酰氰基丙烯酸酯、2-辛基-氰基丙烯酸酯、纤维蛋白、明胶、明胶-凝血酶、明胶-间苯二酚-甲醛、明胶-间苯二酚-甲醛-戊二醛、明胶-聚(L-谷氨酸)、戊二醛-白蛋白、贻贝模拟材料、海洋粘合蛋白、藻类模拟材料、赖氨酸、L-赖氨酸、聚(丙烯酸)、聚(甘油癸二酸酯)、可光交联聚(甘油癸二酸酯)衍生物、聚(乙二醇)、多巴胺官能化聚(乙二醇)、多糖类水凝胶、葡聚糖、透明质酸、硫酸软骨素、聚酯、多聚赖氨酸、 ϵ -聚赖氨酸、氨基甲酸酯、聚(乙二醇)联合三赖氨酸胺和N-羟基琥珀酰亚胺联合、聚(乙二醇)联合氯化氢和磷酸钠-碳酸钠、聚(乙二醇)联合三赖氨酸胺、聚(乙二醇)联合多聚赖氨酸和酞胺、四琥珀酰亚胺聚(乙二醇)和三赖氨酸胺、丙烯酸酯化聚(乙二醇)联合聚酯底漆和光引发剂、戊二酰琥珀酰亚胺酯联合硫醇封端的聚(乙二醇)、纤维蛋白胶联合抑肽酶、聚(L-乳酸)、聚乙烯醇、酞胺改性聚乙烯醇、纤维蛋白原联合凝血酶、纤维蛋白原联合钎光催化剂、牛胶原联合凝血酶、明胶和N-羟基琥珀酰亚胺-酯官能化聚(L-谷氨酸)或二琥珀酰亚胺酒石酸、光可交联明胶粘合剂、明胶联合微生物转谷氨酰胺酶、牛白蛋白和戊二醛、人白蛋白和NHS活化聚(乙二醇)、乳糖酸和叠氮官能化壳聚糖、酞胺改性壳聚糖联合HPR和过氧化氢、含硫醇壳聚糖和含马来酰亚胺 ϵ -聚赖氨酸、含醛葡聚糖和含胺聚(乙二醇)或聚赖氨酸交联剂、含醛硫酸软骨素和聚(乙烯醇-共-乙基胺)、丙烯酸酯和醛官能化硫酸软骨素、NHS活化硫酸软骨素和含胺聚(乙二醇)、聚(L-谷氨酸)。

[0092] 使用的涂层材料可以在本文描述的涂层材料施加至外宫颈以形成微生物屏障的变型中特别有用。在此类应用中,可以选择或改进涂层材料以使其具有完全适合该用途的材料特性(包括粘度、杨氏模量等),从而避免患者不适及长期使用。例如,基于白蛋白的材料可以具有约1400~1500KPa之间的杨氏模量;基于几丁质或基于壳聚糖的材料可以具有约0.5KPa~6GPa之间的杨氏模量;基于氰基丙烯酸的材料可以具有约200~1200MPa之间的杨氏模量;基于纤维蛋白的材料可以具有约20~150KPa之间的杨氏模量;基于明胶的材料可以具有约5~75KPa之间的杨氏模量;贻贝模拟材料可以具有约1500~4500KPa之间的杨氏模量;基于聚(丙烯酸)的材料可以具有约20~40KPa之间的杨氏模量;基于聚(甘油癸二酸酯)的材料可以具有约50~1380KPa之间的杨氏模量;基于聚乙烯-乙二醇的材料可以具有约20~200KPa之间的杨氏模量。

[0093] 在一些情况下,注射设备(可以包括注射器)可以暂时插入阴道、宫颈管和/或子宫内,并用于注射凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料。

[0094] 在一些实施例中,注射设备或其它输送设备可以追踪使用情况(如下述一个或多个使用情况:累积和/或单次给药使用的堵塞材料数量;使用日期、时间和/或频率;设备相对于解剖部位的定位;注射速度;设备是否正确操作)。在一些实施例中,可以存储使用信息并传输至独立接收器,如手机。在一些实施例中,接收的信息可以经过处理并/或向设备用户、医疗技术人员和/或其他人显示。在一些实施例中,移动手机应用可以用于推荐设备的正确使用,并/或提供健康和/或怀孕有关的额外指导。

[0095] 在一些情况下,凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料提供为无菌的。

[0096] 在一些情况下,患者可以相对于地球引力方向定向为使注入或以其它方式引入的凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料沿期望方向迁移,或不会沿不期望方向迁移。例如,患者可以定向为使注入或以其它方式引入的凝胶、液体、混合物、胶

质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料在近侧沿重力方向朝阴道口拉动。

[0097] 在一些情况下,凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料部分或全部围绕为凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料提供结构支撑的组件。例如,所述组件可以是由正在移除的人或工具轻松得到或抓住的系绳。在一些情况下,所述组件可以作为用于凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料被注入身体时的导管;例如,所述组件的特征可以在于进入体内的一个或多个端口,凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料经由所述端口从组件流入体内,以及进入导管的一个或多个端口,凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料经由所述端口进入导管。在注射完凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料后,导管的近侧部分可以移除。

[0098] 在一些情况下,堵塞元件利用输送系统输送。输送系统可以构造为在最大程度地减少不期望微生物引入女性生殖系统的情况下促进输送,并且/或构造为最大程度地减少微生物从女性生殖系统中的第一近侧位置向女性生殖系统中的第二远侧位置的位移。

[0099] 在一些情况下,输送系统包括具有压力限制特征的注射器。例如,注射器可以包括卸压阀,其可以防止密封剂在不期望压力、速度和/或动力下从注射器喷出。在密封剂喷入外宫颈附近时限制密封剂的压力、速度和/或动力,可以防止密封剂破坏宫颈粘液栓、损坏子宫颈上皮,以及/或朝宫颈管转移微生物群。输送系统可以进一步包括溢流容积,经由压力限制特征从注射器喷出的密封剂被限制在所述溢流容积中。例如,溢流容积可以防止经由压力限制特征从注射器喷出的密封剂接触患者的组织。

[0100] 在一些情况下,输送系统包括自动分配系统,其包括注射器、致动器和开关。在一些实施例中,致动器为线性致动器。操作者可以按压开关,使致动器驱动注射器的柱塞进入筒体,从而分配堵塞元件。这样,分配堵塞元件的流体流参数可以与操作者的动作分离。此外,自动分配系统可以包括压力限制特征。例如,自动分配系统可以包括压力传感器和闭环控制系统设计为防止注射器筒体内的压力超过目标值。

[0101] 在一些情况下,输送系统包括具有负压腔或腔室的部件,其吸入原本可能会位移至更远侧位置的粘液和/或流体(如体液或提供的流体)。负压腔或腔室可以连接至至少部分外负压源,如注射器(负压可以通过外负压源手动提供,或者利用蓄能弹簧提供)。

[0102] 在一些情况下,输送系统包括卸压特征和输送腔。在一些实施例中,卸压特征为腔。在一些实施例中,卸压特征为细长主体外表面上的通道。在一些情况下,当输送系统的远侧尖端设置为靠近子宫颈的子宫外口时,密封剂可以经由输送腔输送至子宫颈的外宫颈,并且空气和/或体液可以进入卸压特征。在密封剂输送过程中,卸压特征可以降低子宫颈的子宫外口附件的压力。

[0103] 在一些实施例中,输送系统包括吸入腔和输送腔。操作者可以利用输送系统吸入宫颈粘液(如从宫颈管),之后将输送部件或全部堵塞元件吸入至之前由吸入的宫颈粘液占据的至少部分容积。

[0104] 在一些情况下,输送系统包括输送鞘管,其以下述方式推进至阴道、宫颈管和/或子宫内:最大程度地减少或防止输送鞘管在阴道、宫颈管和/或子宫的壁的第一近侧区域接触所述壁的给定部分随后接触壁更加远侧的第二区域。在一些情况下,推进通过向输送鞘管施加压力执行。例如,输送鞘管可以联接至注射器,其中,注射器的压缩通过气体或液体

向输送鞘管施加压力。输送鞘管可以包括外翻结构,如外翻气囊,其在受到压力时通过外翻、不外翻、铺开或展开向远侧推进。在一些情况下,输送腔联接至推进的输送鞘管远端,从而使堵塞元件可以经由推进的输送鞘管输送。

[0105] 在一些情况下,输送鞘管利用铺开、展开和/或不翻转输送鞘管的力传递特征推进。

[0106] 在一些实施例中,在推进输送鞘管后,操作者可以输送堵塞元件。例如,操作者可以向子宫颈的外宫颈输送包括纤维蛋白粘合剂的堵塞元件。堵塞元件的输送可以通过手动压缩包含堵塞元件的注射器实现,其中,注射器可以联接至延伸穿过输送鞘管远侧部分的输送腔。

[0107] 输送鞘管可以包括下述一种或多种:容器、囊状物、袋和衬管。在一些实施例中,在施压加力之前,输送鞘管呈现折叠、卷曲、外翻、翻转、卷起和/或成束构造,其可以促进或允许施压过程中的远侧移动。在一些情况下,推进通过在输送鞘管内推进结构执行。在一些情况下,推进率或程度由联接至输送鞘管(一些情况下,在推进式联接至其远端内侧)的系绳限制和/或控制。在一些情况下,推进率或程度由联接至输送鞘管的回复特征限制和/或控制。在一些情况下,在输送鞘管设置在女性生殖系统中后,组件和/或材料设置在输送鞘管中,可以使输送鞘管径向扩张以改善与阴道、宫颈管和/或子宫壁的并置。在一些情况下,在衬管移除过程中,组件和/或材料的位置可以在沿远侧方向被推动时大体保持不变;在一些情况下,输送鞘管可以保持设置在阴道、宫颈管和/或子宫中。

[0108] 操作者可以通过改变女性生殖系统区域内的微生物群来准备所述区域以接受堵塞元件治疗。在一些实施例中,准备所述区域包括用盐溶液冲洗所述区域。例如,操作者可以将灌注导管插入患者阴道内,并将导管推进至使导管远端靠近子宫颈。操作者可以将填充了盐溶液的注射器联接至导管,并手动压缩注射器,从而将盐溶液输送至围绕子宫颈子宫外口的组织。冲洗所述区域可以降低所述区域内不期望细菌的数量。之后,灌注导管可以用于输送堵塞元件。在一些实施例中,输送系统包括用于准备女性生殖系统区域以接受堵塞元件治疗的设备和/或材料。

[0109] 在一些实施例中,准备所述区域包括向所述区域输送包含抗菌剂的流体。例如,操作者可以向所述区域输送包含聚维酮碘的水溶液。在一些实施例中,准备所述区域可以包括向所述区域输送益生菌。

[0110] 在一些实施例中,操作者在输送堵塞元件之前、输送堵塞元件过程中或输送堵塞元件之后中的至少一个时间使用设备和方法改变所述区域的微生物群。

[0111] 在一些实施例中,准备所述区域包括对堵塞元件治疗的受体进行抗生素、益生菌、微生物群转移或其它治疗,以在将堵塞元件治疗放置于受体生殖系统内之前,在受体生殖系统内达到期望类型、比例、数量、分布或增殖情况的微生物。

[0112] 向患者输送堵塞元件可以通过成像进行,如经皮超声波。用于输送堵塞元件的输送系统可以包括可视化特征。例如,用于输送堵塞元件的导管可以包括联接至观察系统的光纤。输送系统可以包括光源。例如,用于输送堵塞元件的导管可以包括联接至光导的光源,其中,来自光导的光在设备远端和/或其附近发出。

[0113] 在一些实施例中,相机、示波器和/或光纤集成在堵塞元件输送系统内或与堵塞元件输送系统联合使用,以实现输送系统和/或堵塞元件的正确定位。在一些实施例中,光源

集成在堵塞元件输送系统内或与堵塞元件输送系统联合使用。

[0114] 在一些实施例中,可以采用直接可视化用于堵塞元件的输送。在一些实施例中,可以使用窥镜用于堵塞元件的输送。在一些实施例中,堵塞元件可以按照使用子宫镜的程序输送。例如,在输送堵塞元件之前,可以将用于输送堵塞元件的导管推进穿过子宫镜的工作通道。

[0115] 本文描述的任意装置可以集成窥镜、子宫镜等另一装置。例如,设备或用于设备的输送系统可以联接至窥镜。联接至窥镜的输送系统可以通过联接至窥镜的限制,部分而不完全推进;例如,输送系统可以限制为沿窥镜的插入主轴,朝向或远离子宫颈移动,这在一些实施例中可以使操作者能够在远离子宫颈的外宫颈的期望距离设置输送孔,用于施加涂层材料。

[0116] 在一些实施例中,堵塞元件和/或涂层材料可以设计为在超声成像上可射线透射。在一些实施例中,堵塞元件和/或涂层材料可以设计为在超声成像上表现为无回声的或低回声的。在一些实施例中,堵塞元件和/或涂层材料可以设计为促进超声联接和/或传输。

[0117] 在一些实施例中,输送系统包括导管,其中,导管包括细长主体、输送腔和定位特征。例如,定位特征包括锥形或圆形尖端,操作者可以通过推进导管,然后将尖端抵靠子宫颈的外宫颈设置,以相对于子宫颈的外宫颈准确定位导管。操作者可以将堵塞元件从联接至导管的注射器输送至宫颈管内。在另一示例中,其中,定位特征包括锥形和圆形导管尖端,操作者可以将导管尖端推进至宫颈管内,并将堵塞元件从导管输送至宫颈管内。

[0118] 在一些实施例中,定位特征可以包括定位表面,其在执行输送堵塞元件的步骤过程中围绕子宫颈的至少部分外表面。例如,定位表面可以包括柔性凹入件。在一些实施例中,定位表面可以是固定的。在其它实施例中,定位表面可以是可伸展的,如包括可伸展远侧尖端。

[0119] 在一些实施例中,导管的定位特征可以包括可伸展远侧尖端。操作者可以在可伸展远侧尖端处于收缩位置的情况下将导管推进至阴道内,例如,其中,远侧尖端具有与导管近侧部分的外径大体相似的外径。之后,操作者可以将可伸展远侧尖端设置在子宫颈的子宫外口附近,并且可以伸展可伸展远侧尖端。操作者可以将可伸展远侧尖端设置为围绕部分子宫颈。之后,操作者可以将堵塞元件从联接至导管的注射器经由输送腔输送至子宫颈的外表面。输送腔的远侧口可以从可伸展远侧尖端的远端凹入。

[0120] 在一些实施例中,输送系统包括细长主体和插入限制特征。插入限制特征可以包括位于细长主体尖端附近的部件,其具有大于怀孕期间典型宫颈管宽度的宽度。插入限制特征可以使操作者能够将细长主体的尖端设置为靠近子宫颈的外宫颈而不意外破坏宫颈粘液栓和/或宫颈管的上皮。在一些实施例中,插入限制特征可以防止输送系统插入宫颈管内。在一些实施例中,插入限制特征可以将输送系统插入宫颈管内的深度限定为预定深度。在一些实施例中,细长主体包括联接至注射器的施加器尖端。

[0121] 在一些实施例中,从堵塞元件输送设备照射到子宫颈阴道组织上的光指示堵塞元件将要喷洒或以其它方式施加到其上或内部的区域、部分区域或区域附近。在一些实施例中,所述光为激光。在一些实施例中,所述光为LED光。在一些实施例中,光图案大体形成为环、间断环或围绕区域、部分区域或区域附近的其它表示边界的路径。在一些实施例中,所述光可以被引导至宫颈管(如宫颈内膜)的开口上,或集中在宫颈管上,以正确地瞄准堵塞

元件的输送。在一些实施例中,光的焦距可以设置为下述方式:当照射在目标组织上的光聚焦时,达到输送设备和目标组织之间的期望距离。

[0122] 在一些实施例中,输送系统包括注射器、输送腔和成型特征。例如,堵塞元件可以包括凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液和/或其它材料,并且可以从注射器经输送腔输送至围绕子宫颈的子宫外口的组织,并在输送过程中由成型特征在空间上限制。成型特征可以包括围绕输送腔远侧口的凹入表面,并且可以在堵塞元件的粘度和/或硬度,如因化学反应,发生转变时,在空间上将堵塞元件限制为期望形状、厚度和/或位置。在移除输送系统后,至少部分堵塞元件可以包括由成型特征形成的形状。成型特征可以使操作者能够以均匀厚度输送堵塞元件。

[0123] 输送系统可以包括下述一个或多个:远侧软尖端、球状尖端、柔性轴、回声尖端、回声轴、用于机械防止过度插入的特征,以及便于确定插入深度的沿轴标记。

[0124] 在一些情况下,在输送系统和/或部分输送系统设置在女性生殖道中之前,堵塞元件和/或用于形成堵塞元件的一个或多个材料预填充至输送系统内。

[0125] 在一些实施例中,堵塞元件包括外科粘合剂和/或外科密封剂。例如,堵塞元件可以包括下述一种或多种:纤维蛋白密封剂、氰基丙烯酸粘合剂、水凝胶、聚乙二醇聚合物和明胶-凝血酶密封剂。堵塞元件可以包括从下述一种或多种中衍生的材料:纤维蛋白密封剂、氰基丙烯酸粘合剂、水凝胶、聚乙二醇聚合物和明胶-凝血酶密封剂。堵塞元件可以构造为从患者体内溶解、再吸收和/或被患者身体吸收。堵塞元件可以构造为在容积上增加预定阈值百分比,并且/或在容积上增加超过预定阈值百分比。堵塞元件可以构造为附接至患者女性生殖系统的上皮。

[0126] 在一些实施例中,旨在接触堵塞元件的患者女性生殖系统目标区域在输送堵塞元件之前准备好。例如,可以从目标区域移除流体,以增强堵塞元件的粘附,其中,堵塞元件包括外科密封剂。

[0127] 在一些实施例中,堵塞元件可以为女性患者的生殖系统提供机械支撑。例如,包括外科密封剂的堵塞元件可以为宫颈机能不全的患者的子宫颈提供机械支撑。在一些实施例中,堵塞元件与机械支撑元件联合使用,支撑元件用于为女性患者的生殖系统提供机械支撑。例如,堵塞元件可以与硅胶宫颈子宫托联合使用。

[0128] 在一些实施例中,堵塞元件可以作为从输送系统远端喷洒的喷雾输送。在一些实施例中,堵塞元件包括液体和/或凝胶,其可以从输送系统远端喷射。在一些实施例中,推动注射器的柱塞可以推进并/或喷射包括液体和/或凝胶的堵塞元件。在一些实施例中,输送系统的远侧套管可以收缩以暴露堵塞元件。在一些实施例中,堵塞元件包括液体和/或凝胶,其可以通过打开堵塞元件和预加压腔室之间的阀门推进和/或喷射。

[0129] 在一些实施例中,堵塞元件由下述一种或多种组成:生物相容性聚合物、角蛋白、氰基丙烯酸酯、次硝酸铋(在一些情况下为油基)、生物可吸收材料、溶解在二甲基亚砷中的乙烯乙烯基共聚物、聚乙烯(乙酸乙烯酯-乙烯)共聚物、透明热塑性塑料、聚氨酯、聚乙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯、硅胶、聚砷、聚酰胺粘土、高岭石、藻酸盐和层压热塑性塑料。

[0130] 在一些实施例中,堵塞元件促进形成改变和/或维持阴道、宫颈管或子宫内微生物的类型、比例、数量、分布或增殖的条件。例如,堵塞元件可以包括成长影响材料、药剂或几何结构(如成长促进剂、材料或几何结构,或成长抑制剂、材料或几何结构)。在一些情况下,

与其它微生物组相比,成长影响剂、材料或几何结构不成比例且/或相反地影响第一组微生物。

[0131] 在一些实施例中,在输送堵塞元件后,操作者堵塞元件在提供堵塞方面的功效。在一些实施例中,可以使用基于流体的评估。例如,操作者可以向患者阴道内输送含有吲哚菁绿的溶液,然后利用荧光成像,通过评估堵塞元件远侧和近侧荧光的相对水平来确定堵塞元件是否提供期望水平的堵塞。在另一个示例中,操作者可以向患者阴道内输送超声造影剂,然后利用超声成像确定堵塞元件是否提供期望水平的堵塞。

[0132] 在一些实施例中,可以使用基于非流体的评估。例如,堵塞元件可以包括纤维蛋白密封剂和荧光化合物。在输送堵塞元件后,操作者可以通过在堵塞元件上照射激发荧光化合物的光,检查荧光化合物发出的光,确定堵塞元件是否提供对目标解剖部位的足够遮挡来评估堵塞元件提供的堵塞。在一些实施例中,堵塞元件包含在白光照明下可见的著色剂,其有助于确定堵塞元件是否提供对目标解剖部位的足够遮挡。例如,堵塞元件可以包含生物相容性蓝色着色剂。

[0133] 在一些情况下,输送系统包括可变容器、囊状物、袋或衬管,其由堵塞元件部分或全部填充。在一些情况下,可变容器、囊状物、袋或衬管在第一步输送,堵塞元件在第二步输送。在一些情况下,可变容器、囊状物、袋或衬管以下述方式展开至阴道、宫颈管和/或子宫内:最大程度地减少或防止容器、囊状物、袋或衬管在阴道、宫颈管和/或子宫的壁的第一近侧区域接触所述壁的给定部分随后接触壁更加远侧的第二区域。在一些情况下,展开通过向容器、囊状物、袋或衬管施加压力执行。在一些情况下,展开通过在容器、囊状物、袋或衬管内推进结构执行。在一些情况下,展开率或程度由附接至袋的系绳限制。

[0134] 在一些情况下,设备、材料或其组合提供为无菌的。

[0135] 在一些情况下,堵塞元件和/或输送系统在女性身体中的使用可以从第一孕龄开始,并在下述一个或多个时间结束:达到确定为代表足月怀孕的孕龄;达到确定为超过早产可能发生的孕龄范围之外的孕龄;达到本发明的剩余边际效益不支持或不需要继续使用的孕龄;分娩;确定患者感染导致早产的羊膜腔感染的风险足够低;确定女性生殖系统内微生物的类型、比例、数量、分布或增殖不需要,或不再需要,使用本发明;确定本发明对女性或胎儿造成不可接受的风险,或者导致女性或胎儿不可接受的不良反应;以及确定已经达到生物指标相关标准。

[0136] 在一些情况下,使用可以从孕前,或未怀孕时开始,例如,以达到或保持微生物的期望类型、比例、数量、分布或增殖。在一些情况下,使用可以在达到微生物的期望类型、比例、数量、分布或增殖时结束。

[0137] 在一些情况下,使用可以包括堵塞元件的至少一次位移。在一些情况下,堵塞元件的位移可以不同于被替换堵塞元件的位移,例如,从而调整以适应(如与怀孕相关的)解剖部位的变化,或响应女性生殖系统内的条件变化(如女性生殖系统内微生物的类型、比例、数量、分布或增殖)。

[0138] 在一些实施例中,操作者可以将第一堵塞元件输送至患者的宫颈管。第一堵塞元件输送完成一段时间后,如第一堵塞元件输送完成三周后,操作者可以评估第一堵塞元件,确定第二堵塞元件将是有益的,并将第二堵塞元件输送至患者体内。在一些实施例中,操作者可以移除至少部分第一堵塞元件。在一些实施例中,第一堵塞元件可以保留在患者体内。

在一些实施例中,执行第一堵塞元件输送的操作者不同于执行第二堵塞元件输送的操作者。在一些实施例中,由于至少部分第一堵塞元件的再吸收、溶解和/或吸收,可能需要输送第二堵塞元件。

[0139] 在一些实施例中,随着堵塞元件输送至怀孕患者体内,患者可以通过阴道分娩方式分娩。在一些实施例中,在分娩之前,可以改变并/或移除至少部分堵塞元件。例如,在分娩之前,操作者可以形成穿过堵塞元件的腔。在一些实施例中,在分娩之前,操作者可以向堵塞元件施加溶剂。在一些实施例中,至少部分堵塞元件可以通过以下一种或多种方式改变:剥离、切割、膨胀和抽吸。

[0140] 在一些实施例中,堵塞元件可以具有温度敏感性。例如,堵塞元件的粘度可以随着温度升高而升高。操作者可以向堵塞元件施加冷温度表面,以降低堵塞元件的粘度,使其可以移除。

[0141] 在一些实施例中,改变和/或移除至少部分堵塞元件可以在没有操作者干预的情况下进行。在一些实施例中,堵塞元件可以被患者的身体吸收和/或再吸收。例如,包括纤维蛋白密封剂的堵塞元件可以被患者的身体吸收。

[0142] 在一些情况下,移除辅助件,如线,可以从堵塞元件朝阴道口延伸(并且在一些情况下,延伸超过阴道口)。在一些情况下,可以使用单独工具与堵塞元件啮合以便于移除。例如,当单独工具推进至女性生殖系统内时,单独工具远端或其附近的第一便利移除特征和堵塞元件近端或其附近的第二便利移除特征可以啮合,从而能够在移除单独工具时移除堵塞元件。在一些情况下,第一和第二便利移除特征可以是第一磁体和第二磁体。

[0143] 在一些实施例中,随着堵塞元件输送至怀孕患者体内,患者可以通过剖宫产分娩。在一些实施例中,分娩之后,改变并/或移除堵塞元件。在一些实施例中,分娩之前不久,改变并/或移除堵塞元件。

[0144] 移除后,可以对堵塞元件进行检测以收集关于女性生殖系统内微生物的类型、比例、数量、分布或增殖的信息。移除可以以下述方式进行:允许将堵塞元件在最小污染或无污染的情况下转移至储存容器。例如,储存容器的特征可以在于夹持特征或表面(如袋状或手套状),正在移除的人或工具在一侧的至少一些位置接触所述夹持特征或表面,但在接触辅助移除的堵塞元件组件的另一侧不接触所述夹持特征或表面。

[0145] 在一些实施例中,阴道、宫颈管和/或子宫由腔内凝结物堵塞,以将第一区域和第二区域隔离,在第一区域中,第一类型、比例、数量、分布或增殖情况的微生物疑似出现或将要出现,在第二区域中,不期望出现第一类型、比例、数量、分布或增殖情况的微生物。

[0146] 在一些实施例中,本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料,以及/或本文描述的输送工具,可以由孕妇自己应用或自己插入。

[0147] 在一些实施例中,可以提供包括一个或多个施加器的工具箱。可以根据提供的日历或日程表,或者随着之前应用的堵塞元件整体被认为已经至少部分受损,按照指示频率一次或多次提供说明指导孕妇进行应用。

[0148] 在一些情况下,可以提供包括至少一个堵塞元件输送系统的工具箱。在一些情况下,工具箱可以进一步包括至少下述组件:窥镜、杀菌剂、手套、印刷说明书和手套。

[0149] 在一些实施例中,施加器包括插入阴道内的细长设备,随着操作者进行操作(如压

缩包含在或连接至细长设备的注射器),溶液经由细长设备以喷洒或其它方式从前端释放出来。在一些情况下,操作者或操作者的动作向溶液施压,使其在前端排出。在一些情况下,对溶液预施压,并且操作者的动作导致路径打开,溶液在前端被释放。

[0150] 在一些实施例中,溶液停留在施加器前端,并且在施加器插入阴道时,占据有利于发挥本发明的一个或多个预期功能的位置。例如,施加器推进可以将溶液设置在子宫颈的外宫颈周围。在一些实施例中,溶液和收容设备均可以通过施加器设置,并随着施加移除,在有或没有释放机制的情况下留在后面。

[0151] 在一些实施例中,施加器包括插入阴道的细长设备,大体预成型设备从细长设备释放。在一些情况下,大体预成型设备包括压敏粘合剂,其在接触目标组织后从细长设备释放。

[0152] 在一些实施例中,大体预成型设备包括辅助设备位移和/或重新定位的特征。例如,大体预成型设备可以包括手柄。

[0153] 在一些实施例中,施加器或输送设备包括下述一个或多个:注射器、至少部分围绕注射器的软材料、期望地集中或分散堵塞材料的尖端。

[0154] 本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料可以执行多个功能中的一个或多个。在第一示例功能中,其可以堵塞微生物从女性生殖系统内的一个位置到另一位置(如从阴道经宫颈管到羊膜腔)的上升或增殖路径,并且/或堵塞直接暴露在微生物和子宫颈阴道组织(如子宫颈的子宫外口)之间,可能会引发炎症和/或宫颈重构的路径或位置。在第二示例功能中,其可以形成接触、遮盖(直接或间接)、或隔离的组织层,减小吸收含有微生物或微生物衍生品的流体的可能性(例如,以保持上皮完整性并进而保护间质组织层),并且/或减小接触微生物或微生物衍生品的可能性。在第三示例功能中,其可以在结构上支撑其接触或向其施加力或压力的解剖特征的期望构造、位置或设置(以防止或缓解宫颈机能不全,并/或起到子宫托作用)。在第四示例功能中,其可以容纳检测环境或解剖变化(如怀孕相关状态的改变,如宫颈硬度或尺寸的改变)的组件,或储存或传输信息(如怀孕相关状态变化的相关信息)的组件。在第五示例中,在一些实施例中,其可以响应环境或解剖变化和/或孕龄变化,容纳包含和/或输送治疗(如热疗、冷疗、药物治疗、化学药剂、益生剂和抗生剂)的组件。应当理解的是,本申请中描述的其不同描述和实施例,以及相关输送工具、输送方法、患者选择方案和程序化应用可以以这些示例功能的任意组合或子集为特征应用至实施例。此外,应当理解的是,这些示例功能互相作用,并且在一些情况下互相重叠。

[0155] 在一些实施例中,本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料保留从阴道进入宫颈管内的至少一条路径未堵塞。保留为未堵塞的至少一条路径可以允许养分、分子、体液或材料的迁移;实现对宫颈管或宫颈粘液栓的检查或接近;并且/或便于分娩。在一些实施例中,从阴道进入宫颈管的至少一条路径的堵塞可以暂时调整或搁置。例如,本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料可以部分或全部设置在阴道、宫颈管和/或子宫内,保留从阴道进入宫颈管内的至少一条路径未堵塞,同时将第一区域和第二区域隔离,在第一区域中,第一类型、比例、数量、分布或增殖情况的微生物疑似出现或将要出现,在第二区域中,不期望出现第一类型、比例、数量、

分布或增殖情况的微生物。

[0156] 在一些实施例中,本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料构造为延长而非完全堵塞微生物从阴道向宫颈管迁移或增殖的路径,这样可以允许体液或材料从宫颈管排出。例如,可以阻挡第一组一个或多个迁移或增殖路径,但沿至少部分由第二组一个或多个连续路径形成的表面提供第二组一个或多个连续路径,同时形成或保留体液或材料从宫颈管排出的路径。

[0157] 在一些实施例中,本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料施加至子宫颈的外宫颈,同时设备遮蔽与宫颈管口重叠的区域。例如,设备的特征可以停靠在子宫颈外宫颈的区域上,从而在将溶液喷洒或以其它方式施加至子宫颈的外宫颈上时覆盖宫颈管口。

[0158] 在一些实施例中,本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料的有效堵塞和/或渗透性在不同位置有所不同。例如,与宫颈管口重叠的位置处的渗透性可以小于覆盖或涂覆子宫颈外宫颈位置处的渗透性,以允许体液迁入和/或迁出宫颈管。

[0159] 在一些实施例中,本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料在结构上支撑其接触或向其施加力或压力的解剖特征的期望构造、位置或设置(例如,以防止或缓解宫颈机能不全,并/或起到子宫托作用)。可以利用增加环箍刚度的结构元件强化。堵塞元件提供的子宫颈外宫颈上的压缩力可以调节,例如,通过环绕至少部分子宫颈的外宫颈的紧固丝或带。

[0160] 在一些实施例中,本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料构造为指示是否发生膜破裂。例如,包括密封剂的堵塞元件可以包含基于PH值改变颜色的化学品,如硝嗪。如果发生膜破裂,化学品的颜色可以因暴露于羊水而改变。在一些实施例中,甲胎蛋白、肌氨酸酐、尿素和/或胎盘 α 微球蛋白-1可以用作膜破裂标记。

[0161] 在一些实施例中,本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料包括传感器,用于检测膜破裂标记,以及通讯装置,用于向手持式设备传递膜是否破裂的消息。例如,堵塞元件可以包括联接至信号处理装置的PH传感器、具有模拟数字转换器的处理器,以及蓝牙模块。

[0162] 在一些实施例中,本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料构造为随着接触羊水、降解、分离和/或其它方式,允许羊水到达阴道。例如,包括密封剂的堵塞元件可以在暴露于典型的羊水PH值时降解。

[0163] 在一些实施例中,本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料构造为测量或监测指示怀孕相关状态的宫颈组织、宫颈粘液栓、子宫和/或子宫颈阴道环境的性能。例如,本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料可以构造为测量宫颈组织电阻抗、宫颈组织荧光性和/或子宫电活动。在一些实施例中,储存信息,并且在一些实施例中,将信息传送至接收器(如智能手机)并用于以下一个或多个目的:确定再应用或替换本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合

物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料的需求；以及/或评估早产风险。

[0164] 在一些实施例中，本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料传递可以用于评估其功能水平和/或替换需求的信息。例如，嵌入元件暴露于子宫颈阴道环境，与嵌入材料的再吸收或降解相关联，可以改变包括嵌入元件的电路的有效电阻。电阻的上述改变可能引发信息传递，所述信息可以用于确定本文描述的堵塞元件、大体预成型设备、凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液、悬浮液、设备、系统、工具箱和/或其它材料的再应用或替换需求；或用于评估早产风险。

[0165] 在一些实施例中，评估孕妇宫颈管内自然形成的宫颈粘液栓，并基于所述评估决定治疗方案。

[0166] 所述评估可以基于宫颈粘液栓的一个或多个特征，如长度、渗透性、阻抗、弹性系数、成丝情况、储能模量、损耗模量、透明度和/或颜色。可以利用超声波、光学分析、直接可视化、施加电流、施加化学药剂或其它方式确定特征。可以在活体内进行特征描述，或者可以移除部分宫颈粘液栓并在原位评估。

[0167] 如果认为宫颈粘液栓不足以提供对上行性感染的满意保护，可以做出利用本发明治疗孕妇的决定。

[0168] 一般地，本文所述的与人类女性生殖系统相关的解剖特征和区域的示例在图1中示出，其包括子宫腔101、宫颈管105、子宫外口103和阴道104。外宫颈（在本文中表示子宫颈的阴道面）示出为101；通入宫颈管的开口示出在外宫颈的中间区域中。虽然一般来说，本公开包括在外宫颈101上形成微生物屏障，同时防止破坏阴道腔和粘液栓（未示出），在一些变型中，可以在宫颈管中插入额外或可选的堵塞元件。图2为孕妇的阴道、子宫颈和子宫的解剖示例，其示出设置在宫颈管202内的堵塞元件201。在一些实施例中，堵塞元件201被完全包含在宫颈管202中。在一些实施例中，部分堵塞元件201延伸至阴道203内。在一些实施例中，部分堵塞元件201延伸至子宫腔204内。

[0169] 图3-11示出此类堵塞元件的不同实施例。例如，图3示出具有大体倒圆的端部和大体圆柱形的、横截面为圆形的长区域的堵塞元件实施例。在一些实施例中，堵塞元件可以包括以下一个或多个横截面形状：圆形，椭圆形，接近宫颈管、阴道腔和子宫腔横截面形状的横截面。在一些实施例中，堵塞元件可以包括沿其长度可变的横截面形状。

[0170] 图4示出以加强结构401和软结构402为特征的堵塞元件。加强结构401可以帮助保持堵塞元件的期望形状，同时软结构402可以提高舒适度和/或近似于宫颈管的内部形状。在一些实施例中，加强结构401由以下一种或多种材料制成：生物相容性聚合物、水凝胶、镍钛诺、不锈钢、塑料、织物、泡沫。在一些实施例中，软结构402由以下一种或多种材料制成：生物相容性聚合物、水凝胶、镍钛诺、不锈钢、塑料、织物、泡沫。在一些实施例中，制作加强结构401的材料与制作软结构402的材料基本上相同，但制作加强结构401的材料比制作软结构402的材料密度更大和/或硬度更高。例如，加强结构401可以由具有第一孔隙率的泡沫材料制成，软结构402可以由具有第二孔隙率的相同泡沫材料制成，其中，第二孔隙率可以大于第一孔隙率。

[0171] 图5示出具有移除实现特征501的堵塞元件。移除实现特征501可以是沿阴道口的

大体方向从堵塞元件伸出的线或丝。移除实现特征501可以在堵塞元件植入前、植入过程中或植入后切割成更短长度。在一些实施例中,随着堵塞元件硬化,移除实现特征501变为固定至堵塞元件或部分位于堵塞元件内。在一些情况下,移除实现特征为磁体,其被插入阴道腔内的移除工具上的独立磁体磁性吸引以移除堵塞元件。

[0172] 图6和7示出具有沿堵塞元件长度改变的横截面形状的堵塞元件。在一些情况下,所述改变包括交替地增大和减小至少部分限定横截面的横截面面积、直径或其它关键参数。所述改变可以沿堵塞元件的全长存在,或沿堵塞元件的部分长度存在。

[0173] 图8示出具有至少一个几何特征801的堵塞元件,几何特征801防止堵塞元件沿不期望方向迁移,和/或促进堵塞元件在期望位置迁移。几何特征801可以这样的方式与宫颈管的壁相互作用即,使得在该特征与宫颈管的壁之间形成非垂直地指向宫颈管的大体轴向路径的正交力。

[0174] 图9示出具有位置保留特征901的堵塞元件。在所示实施例中,位置保留特征901在宫颈管的入口或出口处机械干涉人体解剖部位,从而防止堵塞元件不期望地迁移,和/或向植入堵塞元件的个体提供关于堵塞元件位置的反馈。在一些实施例中,位置保留特征901具有以下一种或多种形状,或具有以下包括材料缺失区域的一种或多种形状:锥形、球形、卵形、圆盘形、凸缘状、臂状。在许多实施例中,位置保留特征901在其沿堵塞元件长度的位置形成主尺寸特征,如直径、长度或横截面面积,所述主尺寸特征超过沿堵塞元件的将被包含在宫颈管内的长度的独立位置处的相应尺寸特征。

[0175] 图10示出具有表面1001的堵塞元件,表面1001旨在提高堵塞元件和宫颈管壁之间摩擦力的期望有效系数。在一些实施例中,表面1001的期望质地为平滑的,并且可以例如起到允许更便利地插入宫颈管中的作用。在一些情况下,堵塞元件可以用诸如PTFE的材料涂覆(或制成),以形成光滑的表面1001,或达到表面1001和宫颈管壁之间更低的摩擦系数。在一些情况下,可能需要表面1001以防止迁移或使迁移最小化的方式与宫颈壁相互作用;在这些情况下,可能需要表面1001不是特别光滑的光洁度,和/或表面1001和宫颈管壁之间较高的摩擦系数。光洁度不是特别光滑的表面1001可以通过在堵塞元件至少部分表面上的以下一个或多个特征实现:沟槽、凹入、肋、隆起部、交叉凹槽。表面1001和宫颈管壁之间较高的摩擦系数可以通过用高摩擦材料、如医用橡胶涂覆(或形成)堵塞元件来实现。

[0176] 图11示出构造为能够通过通道、如通道1101来释放材料的堵塞元件。在一些情况下,所述材料可以是旨在预防或减少一种或多种细菌传播的抗生素。在一些情况下,所述材料可以是旨在促进或维持一种或多种细菌传播的益生菌。在一些情况下,所述材料包括从捐献者处转移过来的微生物群。在一些情况下,所述材料储存在至少部分包含在堵塞元件内的容器内。在一些情况下,所述材料至少部分包含在堵塞元件表面上的涂层内。在一些情况下,不需要通道(如通道1101),并且堵塞元件中不存在通道。

[0177] 一般地,图3-11所示的宫颈管屏障植入物自身可以被用于形成微生物屏障,或者可以如本文中详细所述与施加至外宫颈的子宫颈阴道部微生物屏障一起使用。可选地,在一些变型中,子宫颈阴道部屏障(施加至外宫颈的微生物屏障或膜)可以在不将任何东西(尤其是屏障植入物)插入宫颈管内的情况下施用;实际上,可以完全避免宫颈管以防止妨碍可能存在的任何粘液栓和/或子宫。当与子宫颈阴道部屏障一起使用时,在向子宫颈的外宫颈施加微生物屏障之前,可以首先将植入物插入宫颈管中。

[0178] 在一些变型中,屏障植入物作为液态的半固体(如凝胶等)插入,并且允许在插入时硬化。图12示出了堵塞元件1201经由输送部件1202被提供至至少部分位于宫颈管内的位置。例如,在输送前,堵塞元件的至少部分材料为液态的凝胶或软化状态;在一些情况下,材料包含在联接至输送管的注入工具1203(如注射器)中。在一些情况下,输送部件为管。在一些情况下,输送管包括隆起部1204,其在一些情况下,可以防止输送部件过度插入宫颈管中。在一些情况下,隆起部1204将第一区域和第二区域隔离,第一区域是期望堵塞元件存在的区域,而第二区域是不期望堵塞元件存在的区域。在图12所示的本发明变型中,隆起部1204可以设置在输送部件1202上的下述位置:其位于堵塞元件1201从输送部件1202上释放的位置的远侧;在该变型中,隆起部1204防止堵塞元件1201到达位于其期望位置远侧的位置。在一些情况下,隆起部同时设置在堵塞元件期望位置的远侧和近侧,并且在一些情况下,防止堵塞元件占据隆起部的表面的近侧或远侧的位置。在一些情况下,隆起部帮助形成堵塞元件的至少部分形状,在一些情况下,随着堵塞元件的硬化而形成。在一些情况下,隆起部1204为压缩周围组织的软材料。在一些情况下,隆起部1204为可膨胀部件,利用穿过输送部件1202的腔注入的气体或液体而扩张。在一些情况下,输送部件1202上不存在隆起部1204。在一些情况下,利用推进器(图12中未示出)推动堵塞元件穿过输送部件前行,由此不再需要注入工具1203。在一些情况下,图12所示的系统或其变型与以下一个或多个装置联合使用:子宫镜、窥器、组织抓取工具。

[0179] 可以包括至少部分堵塞元件1201的材料可以在输送至宫颈管之前不久准备,在一些情况下,通过混合之前未混合的两种或多种成分准备。在一些情况下,将移除实现特征设置在宫颈管内,之后将形成堵塞元件的材料注入宫颈管内,至少部分封装移除实现特征。如本文所述,本文描述的形成任意堵塞植入物的材料也可以与形成子宫颈外宫颈微生物屏障的材料相同(反之亦然)。

[0180] 输送鞘管可以用于输送堵塞植入物和/或膜。例如,图13和14示出用于将输送鞘管设置在解剖区域——在一些情况下,设置在女性生殖系统内——的设备的截面图。在一些情况下,所述设备防止至少部分输送鞘管1301在接触沿阴道壁或宫颈管的第二远侧位置之前接触沿阴道壁或宫颈管的第一近侧位置,从而通过设置所述设备降低微生物从第一近侧位置向第二远侧位置移动的可能性。在图示实施例中,输送鞘管1301在联接位置1302处联接至组件1303,组件1303的特征在于辅助操作和/或防止组件1303过渡插入阴道或宫颈管的法兰1304中。将力传递特征1305从第一位置(见图13)推进至第二位置(见图14),使输送鞘管1301展开。在一些实施例中,止挡部1306接触组件1303,以防止力传递特征1305过度推进;在其它实施例中,不存在止部器1306。因此,在一些变型中,当堵塞植入物和/或微生物屏障插入子宫颈的外宫颈时,鞘管可以用于保护人体解剖部位。

[0181] 在一些实施例中,将力传递特征1305和输送鞘管1301的相对长度选择成用于防止力传递特征1305延伸超过输送鞘管1301。

[0182] 力传递特征上的标记可以提供关于输送鞘管1301和/或力传递特征1305的穿透深度的指示。

[0183] 联接位置1302可以与图13和14所示的位置不同;例如,联接可以发生在以下一个或多个位置:组件1303的外侧壁、组件1303的内侧壁、组件1303的远端。在一些实施例中,输送鞘管1301可以至少部分机械偏压至展开位置。在一些实施例中,输送鞘管1301可以至少

部分机械偏压至卷起位置。在一些情况下,输送鞘管1301的非远侧延伸构造为以下一个或多个构造:卷绕构造、折叠构造、成束构造、近侧延伸伸直构造。

[0184] 图15示出用于设置输送鞘管的设备的另一视图,其与图13所示设备相似。

[0185] 图16示出处于近侧延伸伸直构造的输送鞘管1601的截面图。可以通过推进力传递部件1602使输送鞘管1601移动至远侧延伸构造(如图17的截面图所示)。可以通过在输送鞘管1601上、例如在第一近侧位置1603或第二近侧位置1604处提供张力,而使输送鞘管1601回复至图16所示的近侧延伸伸直构造。保持力传递部件1602上的压缩力,以及输送鞘管1601上近侧位置、如第一近侧位置1603或第二近侧位置1604处的张力,可以进而保持输送鞘管1601拉紧。在一些实施例中,张紧特征可以联接至近侧位置(如近侧位置1603或近侧位置1604)。在一些实施例中,张紧特征至少部分在力传递特征1602内、周围或沿着力传递特征1602平移。在一些实施例中,力传递特征1602和张紧特征可以是以下一个或多个:同心管;机械限制为沿共轴平移的结构;机械限制为相对于彼此不旋转的结构;彼此可滑动地设置的结构。

[0186] 在一些实施例中,止挡部1605接合组件1606,以防止输送鞘管1601过度推进。在一些实施例中,不存在止挡部1605。

[0187] 图18和19示出用于堵塞元件1801的推进工具的截面图,其包括壳体1802和推进器1803。在一些情况下,推进工具插入阴道和/或子宫颈内。在一些情况下,通过使推进器1803从至少部分位于壳体1802内的第一位置(见图18)移动至壳体1802外侧的第二位置(见图19)来推进和/或释放堵塞元件1801。在一些情况下,推进器1803相对于患者保持在大体恒定位置(如阴道或宫颈管内的大体恒定位置),并且壳体1802收缩,从而释放堵塞元件1801。在一些情况下,推进器凸缘1804机械干涉壳体1802或连接至壳体1802的特征,从而使推进器1803无法过度推进(或壳体1802无法过度收缩)。在一些情况下,没有推进器凸缘1804,且通过壳体1802和推进器1803之间其它地方的机械干涉来防止推进器1803过度推进。在一些情况下,移除特征1806(可以是线)从堵塞元件1801向近侧延伸穿过推进器1803和/或壳体1802。在一些情况下,壳体凸缘1805防止推进工具过度插入阴道或子宫颈,和/或使推进工具的操作更容易。在一些情况下,壳体1802上的远侧特征部分地或完全阻隔堵塞元件1801接触阴道或宫颈组织,直到推进器1803相对于壳体1802被推进。

[0188] 图20示出利用输送系统2006将堵塞屏障2001输送至子宫颈2005的外表面,输送系统2006包括注射器2003,其联接至延伸穿过细长主体2007的输送腔(未示出)。在一些情况下,在插入输送系统2006之前,操作者可以将窥镜或医用镊子插入阴道中。在一些情况下,在输送堵塞元件2001之前,操作者可以重新定位子宫颈2005。操作者可以将输送系统2006的定位特征2004设置为与子宫颈2005的外表面的凸表面相接触,以使输送系统2006居中,用于输送堵塞元件2001。定位特征可以由柔性材料组成,如硅胶,并且可以在插入阴道中的过程中收缩和/或折叠。堵塞屏障2001可以是膜、涂层、层、隔膜等,其作为微生物屏障施加至子宫颈的外宫颈。可选地或额外地,屏障可以是施加至外宫颈上的网、隔膜、框架等。在一些变型中,可以用框架施加涂层;框架可以提供额外支撑,并且/或可以限制或引导涂层的施加,包括保护其他解剖区域,如阴道壁和/或通向宫颈管的开口。如本文所述,子宫颈的外宫颈的该微生物屏障可以作为液体或凝胶施加。例如,在图20中,屏障可以从注射器2003输送的凝胶,其中,堵塞元件2001在离开输送腔后可以因化学反应而增加粘度。在一些情况

下,堵塞屏障2001可以作为从输送系统2006的喷洒尖端(未示出)喷洒的喷雾被输送。装置可以包括杯状施加器头(如可以是凹形特征)2002,以在堵塞元件2001粘度增加时以一段时间限制堵塞元件2001。操作者移除输送系统2006后,部分堵塞元件2001可以包括由凹形特征2002形成的形状。凹形特征2002和/或输送系统2006的其它组件可以包括至少一个表面(如面向组织的内表面),其为非粘性的且可以涂覆或处理为降低对形成在外宫颈上的堵塞涂层2001的粘附性。例如,凹形特征2002可以具有聚四氟乙烯涂覆表面,以使对堵塞元件2001的粘附性最小化,其可以包括密封剂。如本文中更详细所述,任意这些变型也可以包括挡板或其它保护性区域,以防止涂层材料直接施加至宫颈管内。

[0189] 任意这些装置也可以包括一个或多个定位特征,其可以是杯状施加器的延长部(如臂、翼等),或者可以与杯状施加器分离,并且总体上有助于相对于子宫颈(外宫颈)的外阴道面设置施加器。例如,图20中输送装置2006的远侧部分可以包括定位特征2004和凹形特征2002。施加器的任意部分,尤其是远侧杯状区域,可以构造为使得当装置施加至子宫颈时,子宫颈可视化和/或成像。例如,一部分(如杯状壳体)可以是透明的,以在堵塞元件施加过程中使子宫颈可视化。在一些实施例中,用于输送堵塞元件和/或涂层材料的输送系统可以包括至少一个半透明或透明组件。可选地或额外地,装置可以包括用于成像的相机(CCD等)或光路(如光导纤维)。

[0190] 一般地,堵塞材料设置为占据微生物可以沿其到达或朝向不期望微生物出现的解剖区域(如子宫颈、宫颈管和/或子宫)迁移或增殖的路径的至少一部分,例如,以预防与感染和/或炎症相关的早产。因此,设备或材料可以设置在女性生殖系统内。

[0191] 虽然仅在外部面向阴道的外宫颈中设置屏障可能是有益的,但在一些实施例中,堵塞设备/屏障(或形成屏障的材料)部分或完全设置在阴道、宫颈管和/或子宫内,以将第一区域和第二区域隔离,在第一区域中,第一类型、比例、数量、分布或增殖情况的微生物疑似出现或将要出现,在第二区域中,不期望出现第一类型、比例、数量、分布或增殖情况的微生物。设备(包括施加器设备)可以包括以下一个或多个:(a) 接触元件,其向阴道壁和/或子宫颈和外宫颈施加摩擦力和/或正交力,或以其它方式保持在阴道内的位置;(b) 材料,至少一些材料占据微生物沿其到达或朝向不期望微生物出现的解剖区域(如子宫颈、宫颈管和/或子宫)迁移或增殖的路径的至少一部分;(c) 包容区域,其保持至少一些材料;(d) 材料插入位置,其中,在设置设备之前、过程中和/或之后,材料输送至包容区域;(e) 出口位置(如穿过施加器设备的腔),其中,液体、气体或涂层材料可以从设备(如从包容区域)传递;(f) 输送驱动器(如注射器、压力源等),其可以用于将涂层材料输送至包容区域,和/或设置和/或释放设备;(g) 输送工具,用于输送涂层材料和/或设备;以及(h) 手柄或其它操纵特征,用于保持和/或设置设备。

[0192] 上面列出的一些元件可以进行集成和/或组合,并且可以完全或部分彼此没有区别。非限定性示例包括:材料插入位置也可以作为出口位置;接触元件也可以作为包容元件的一部分;以及操纵特征也可以作为包容元件的一部分。

[0193] 在一些实施例中,除了将第一区域和第二区域隔离,设备还提供宫颈子宫托或宫颈环扎术的至少一些已知和/或假设效果和/或益处,其中一些可以预防早产。例如,屏障设备(如膜和/或植入物)可以预防并/或延迟早产或子宫颈的不期望扩张和/或消失,和/或子宫内口呈漏斗状;屏障设备可以促进或保持更封闭的子宫颈;屏障设备可以避免宫颈环扎

术的需求,并防止相关的临床并发症或拆线过程;屏障设备可以有效拉子宫颈和/或向后弯曲子宫颈;屏障设备可以改变宫颈角度,从而有助于防止膜与可能危害膜的结构完整性的其它组织接触;和/或屏障设备可以预防盆腔器官脱垂。

[0194] 在许多实施例中,屏障设备可以多种形状为特征。一些这些形状可以是阴道或宫颈子宫托的典型形状。如本文所述,这种屏障设备尤其可以在除了屏障涂层之外或作为其补充使用。例如,屏障设备可以是,例如,环形、圆盘形、中空环形、圆形、阶梯形、椭圆形、圆锥形、头盔状、杯状、帽状和/或部分为上述形状。屏障设备可以,例如,包括沿其部分轮廓的隆起部,其在组织接触的至少一个区域提供不同于组织接触的至少一个其它区域的力曲线。设备可以,例如,具有孔等区域,其适配在子宫颈的外宫颈周围。设备的形状可以,例如,从至少一个角度观察时,是反曲的。在一些实施例中,设备元件可以追踪路径,所述路径从第一方向观察时大体为圆形或椭圆形,并且从与第一方向正交的方向观察时大体为平面的。

[0195] 在一些实施例中,包容区域至少部分由屏障设备界定,并且至少部分由子宫颈阴道组织限定。例如,材料可以接触包容元件和阴道壁,以及子宫颈的外宫颈。

[0196] 可以将屏障形成材料(涂层材料)输送至阴道内的位置(例如,以向外宫颈施加涂层),并且施加器设备或工具可以随后设置为帮助保持屏障涂层材料的定位。在一些实施例中,将施加器设备输送至阴道内的位置,并随后输送材料(例如,在材料插入位置)。在一些实施例中,在设备放置在阴道内之前,加载或以其它方式将涂层材料放置在设备的包容区域内,并随后将设备输送至阴道内的位置。在一些情况下,设备设置完成后,用涂层材料一次或多次重新填充或加载施加器设备。在本文所述的任意变型中,(在一些情况下,在初次设备输送后几天或几周)可以输送多个涂层和/或植入物。在一些情况下,新设备代替之前放置的设备,或可以将新设备添加至已施加/插入的设备/涂层。

[0197] 在一些实施例中,涂层或植入物形成材料在输送前放置在施加器设备的包容区域中,设备在阴道内的定位导致至少一些材料通过组织(如子宫颈的外宫颈)移位。在一些情况下,在包容区域内将材料和/或包容元件构造成使得至少一些材料的移位发生在设置过程中,这有助于确保材料靠近组织,并且可以更有效地防止微生物从第一区域到不期望出现微生物的第二区域的增殖或迁移。

[0198] 本文描述的装置可以在输送工具,如医用镊子的辅助下输送和/或设置。在一些情况下,医疗技术人员可以输送设备;在一些情况下,设备的佩戴者输送设备。可以使用窥镜(如双瓣阴道窥器)和/或其它妇产科医学工具帮助将装置、植入物和/或涂层放置在期望位置。

[0199] 插入工具/设备、植入物和/或涂层可以有助于可视化的不透射线特征或组件为特征。

[0200] 如前所述,材料可以部分或完全设置在阴道、宫颈管和/或子宫内,以将第一区域和第二区域隔离,在第一区域中,第一类型、比例、数量、分布或增殖情况的微生物疑似出现或将要出现,在第二区域中,不期望出现第一类型、比例、数量、分布或增殖情况的微生物。特别地,涂层可以仅施加至阴道内子宫颈的外面(如外宫颈)。在一些实施例中,材料(如植入物材料和/或涂层材料)增加了微生物为了从第一区域迁移或增殖至第二区域必须迁移或增殖必须跨越的距离。在一些实施例中,材料包括抗菌剂或具有抗菌特性,其削弱或杀死

至少一些微生物。例如,材料可以包括银离子和/或双氯苯双胍己烷。在一些实施例中,材料部分地、基本上地和/或全部地填充阴道的至少部分容积。在一些实施例中,所述部分容积位于阴道的远离阴道口的远端;在一些实施例中,所述部分容积更靠近阴道口。

[0201] 在一些实施例中,在将材料输送至阴道和/或设备中之前,通过混合至少两种物质制备材料。在一些实施例中,至少两种物质(如两种化学品)停留在至少两个启动腔内(如两个注射器),并且在注入共用腔、通路和/或容积中时混合。在一些实施例中,共用腔、通路和/或容积被构造为能够促进至少两种物质的混合。在一些实施例中,至少两个启动腔和/或共用腔或通路是输送系统的一部分。在一些情况下,在材料输送至阴道内之前不久制备材料(例如,混合至少两种物质以制备材料)。

[0202] 在一些实施例中,设备包括用材料浸泡或以其它方式包含材料的结构,并且设备设置在阴道内。所述结构在阴道壁上施加力,以帮助保持设备的期望定位,并且材料打断和/或占据微生物迁移或增殖的潜在路径。在一些情况下,所述结构为海绵状的。

[0203] 在一些实施例中,设备包括数据采集、数据存储和/或数据传输组件,其可以测量温度、PH值、湿度、张力或其它参数,一些或全部参数可以用于追踪患者的健康状况和/或孕期相关指标。

[0204] 在一些实施例中,出口位置防止材料的增压超出期望水平。在一些实施例中,出口位置允许材料迁移至封闭区域内,所述封闭区域扩张、延展、增大或以其它方式容纳材料逐渐增加的容积。

[0205] 在一些实施例中,材料可以包括凝胶、液体、混合物、胶质、泡沫、溶液和/或悬浮液。在一些实施例中,材料可以包括下述一种或多种:生物相容性聚合物、角蛋白、氰基丙烯酸酯、次硝酸铋(在一些情况下为油基)、生物可吸收材料、溶解在二甲基亚砷中的乙烯乙烯基共聚物、聚乙烯(乙酸乙烯酯-乙烯)共聚物、透明热塑性塑料、聚氨酯、聚乙烯、PTFE、粘土、高岭石、藻酸盐、丝绸、水凝胶、聚乙二醇、甘油、甘油聚甲基丙烯酸酯、丙二醇、瓜尔胶、石蜡、液体石蜡、凡士林、矿物油、丙三醇、乙二醇硬脂酸酯、羊毛脂和硅胶基凝胶。在一些实施例中,材料可以同时包括油基和水基组分。

[0206] 在一些情况下,材料呈现至少部分由阴道、宫颈管和/或子宫的内部界定的容积的形状。在一些实施例中,材料可以具有高粘度,这有助于在输送后将材料保持在期望位置。在一些实施例中,可以选择材料组分的属性以减少或增加材料的吸收和/或再吸收。例如,可以选择至少部分材料的脂溶性、分子量、电子结构、解离常数和/或极性,以限制材料的吸收。在一些实施例中,材料具有高组织顺应性。在一些实施例中,材料附着至子宫颈阴道组织。

[0207] 材料可以包含着色剂。例如,材料可以包含生物相容性蓝色着色剂,以辅助实现材料的可视化。

[0208] 图21示出女性生殖系统的一部分的展示图,包括阴道2101、阴道壁2102、外宫颈2100、子宫颈的子宫外口2103、宫颈管2104和子宫腔2105。

[0209] 图22示出设置在阴道2101中的植入物2201和涂层2206,用于防止阴道2101中的微生物迁移和/或增殖至宫颈管2104和/或子宫腔2105内,和/或以不期望方式与宫颈或子宫组织相互作用。在图22所示的实施例中,植入设备2201包括接触元件2202、包容元件/区域2203、包容区域2204、操纵特征2205和涂层材料2206。接触元件/区域2202向阴道壁2102的

区域施加正交力和/或摩擦力,从中产生施加在接触元件/区域2202上的相反的正交力和/或摩擦力,以阻止设备2201朝阴道2101的开口迁移,和/或帮助植入设备2201在阴道2101远侧区域稳定就位(在一些情况下,在接近、靠近或围绕子宫颈的外宫颈的位置就位)。设备的包容元件/区域2203用于维持涂层材料2206靠近或围绕子宫颈的外宫颈定位。包容元件/区域2203可以成形为形成包容区域2204,涂层材料2206至少部分停留在包容区域2204中。操纵特征2205可以辅助植入设备2201的输送、调节和/或移除,和/或涂覆。涂层材料2206可以打断、减缓或防止微生物从阴道2101到宫颈管2104和/或子宫腔2105内、和/或到接触宫颈或子宫组织的位置的迁移和/或增殖。

[0210] 图23示出植入设备2201和涂层材料的另一示例,其中,植入物的接触区域2202向子宫颈2103的外宫颈施加正交力和/或摩擦力,从而产生施加在接触元件2202上的相反的正交力和/或摩擦力,以防止植入设备2201朝阴道2101的开口迁移,和/或支持植入物2201在阴道2101远侧区域内稳定就位(在一些情况下,在接近、靠近或围绕子宫颈的外宫颈的位置就位)。植入物的包容区域2203可以成形为形成包容区域2204,涂层材料2206至少部分停留在包容区域2204中。

[0211] 图24示出组合的植入物和涂层材料的另一示例。在图24中,植入物2201包括接触区域2202,其向阴道壁2102的区域施加正交力和/或摩擦力,从而产生施加在接触区域2202上的相反的正交力和/或摩擦力,以防止植入物2201朝阴道2101的开口迁移,和/或支持设备2201在2101远侧区域稳定就位(在一些情况下,在接近、靠近或围绕子宫颈的外宫颈的位置就位);并且,也可以向子宫颈2103的外宫颈施加正交力和/或摩擦力,从而产生施加在接触元件2202上的相反的正交力和/或摩擦力,以阻止设备2201朝阴道2101的开口迁移,和/或支持植入物2201在阴道2101远侧区域稳定就位(在一些情况下,在接近、靠近或围绕子宫颈的外宫颈的位置就位)。

[0212] 图25示出包容插入件2203的一个示例,其特征在于材料插入位置(孔2501)和出口位置2502。材料插入位置2501为一个或多个端口、孔和/或通路,涂层材料2206可以通过材料插入位置2501输送至包容区域2204。在该示例中,出口位置2502可以是一个或多个端口、孔或通路,空气、气体、体液、引入的液体和/或涂层材料2206可以穿过出口位置2502。在一些实施例中,材料插入位置2501的尺寸或构造可以设计为与注射器、管(如导管)或其它部件接合,材料2206可以从所述注射器、管或其它部件传递至包容区域2204。涂层材料插入位置2501可以包括挡板、导流器或其它结构,从而使涂层材料从插入位置以相对垂直的角度喷射,以避免(如在任何力/压力作用下)直接将材料注入宫颈管内。例如,在此类示例中,插入位置(孔2501)可以在导流器/挡板(2509,虚线)后凹入。在一些实施例中,出口位置2502位于距离插入位置2501一定距离(测量的绝对距离,或与材料2206通过材料插入位置2501插入的路径的相对距离)处,所述距离延迟材料2206的排出,直到包容区域2204期望地(如完全或接近完全)填充,这样可以促进包容区域2204更多地填充。例如,出口位置2502可以位于包容元件2203的周边上或其附近,同时材料插入位置2501可以位于包容元件2203的中心或其附近。在一些实施例中,出口位置2502通往由可膨胀材料和/或收缩材料界定的封闭容积,所述材料可以膨胀和/或展开,以容纳排出的空气、气体、体液、引入的液体和/或材料2206。空气、气体、体液、引入的液体和/或材料2206通过出口位置2502排出可以满足一个或多个目的。例如,材料2206排出可以提供指示,指示期望数量的材料2206已经输送至包容区

域2204(例如,足够填充包容区域2204期望比例,如接近全部或全部包容区域2204的量),和/或所述指示可以提供关于还需要额外输送多少材料2206(例如,不需要额外的材料2206)的反馈。在其它示例性目的中,空气、气体、体液、引入的液体和/或材料2206的排出可以用于:(a)解除空气、气体、体液、引入的液体和/或材料2206在包容区域2204的加压状态;和/或(b)允许空气、气体、体液、引入的液体和/或材料2206在包容区域2204内的位移,(b)是在将设备2201设置在阴道中的过程中,随着(c)材料2206插入包容区域2204(例如,通过材料插入位置2501),和/或(d)阴道2101、子宫颈或子宫的组织(如子宫颈的外宫颈)占据部分或全部包容区域2204而发生。在一些情况下,解除空气、气体、体液、引入的液体和/或材料2206的增压状态具有防止材料2206迁移至宫颈管2104和/或子宫内不期望位置、和/或防止破坏宫颈粘液和/或羊膜组织的作用。

[0213] 在一些变型中,图24和25所示的植入物不植入,而是集成在施加器设备中(如形成装置远端处的部分或全部杯状施加器头)。

[0214] 图26示出用于输送涂层材料的输送装置的一个示例,其包括注射器2601,可以用于将植入物2201和/或如图23-25所示的涂层材料输送至阴道内外宫颈上方的位置。在图26所示的实施例中,输送注射器2601包含材料2206,并联接至设备2201的材料插入位置2501。一旦设备2201输送至期望位置(例如,远侧阴道内的位置,其中子宫颈的外宫颈占据至少部分包容区域2204),涂层材料2206便可以通过材料插入位置2501而被注入包容区域2204中。

[0215] 图27示出输送工具2701,其可以手动操作以夹持设备2201。在图27所示的实施例中,输送工具2701夹持操纵特征2205。一旦设备2201输送至期望位置(例如,远侧阴道内的位置,其中子宫颈的外宫颈占据至少部分包容区域2204),输送工具2701便可以操作为释放操纵特征2205。在一些情况下,在将设备2201输送至阴道内的期望位置之前,将材料2206设置在设备2201的包容区域2204中;在一些情况下,在将设备2201输送至阴道内的期望位置之后,将材料2206输送至设备2201的包容区域2204中。输送工具2701的一些实施例与医用镊子相似,和/或以类似于医用镊子的方式操作,而输送工具2701的一些实施例用于缺乏明显操纵特征2205的输送设备2201的实施例。

[0216] 图28示出植入设备2201的实施例。在图28所示的设备2201的实施例横截面中,植入设备2201为环形。

[0217] 图29示出覆盖外宫颈2906的堵塞元件2904。一般地,堵塞植入物和/或涂层可以在阴道2905和子宫腔2901之间形成机械屏障。在一些实施例中,堵塞植入物和/或涂层2904利用粘合剂附着至外宫颈2906。在一些实施例和方法中,操作者可以选择在配置堵塞元件2904之前将宫颈粘液栓2903留在宫颈管2902内。如前所述,可选地,在一些实施例和方法中,操作者可以选择在配置堵塞涂层和/或植入物2904之前修改、移动和/或移除至少部分宫颈粘液栓2903。这可以有利于防止堵塞元件2904阻碍外宫颈2906和/或女性生殖道其它特征的视觉评估。在一些实施例中,至少部分堵塞元件和/或涂层材料可以设计为半透明或透明的。

[0218] 在一些变型中,植入物可以不涂覆或覆盖形成进入宫颈管的开口的外宫颈的中心区域。例如,图30示出覆盖外宫颈3001的区域的堵塞涂层3004。堵塞涂层3004保留从阴道3005进入宫颈管3002的至少一条路径未堵塞。保留为未堵塞的至少一条路径可以允许养分、分子、体液或材料的迁移,实现对宫颈管3002或宫颈粘液栓3003的检查或接近,和/或者

可以便于分娩。

[0219] 在本文描述的任意变型中,医生或医疗技术人员可以评估患者的健康状况和/或病史,以确定他们是否是所述方法和装置的合适候选人。特别地,尤其对用于治疗未患有先存阴道和/或宫颈感染(如子宫颈阴道感染)的女性是有益的。图31示出决策流程图,其可以用于评估是否使用本文描述的一个或多个实施例治疗病人。这些装置和方法可以用于孕妇。例如,在步骤3101中,可以选择患者为孕妇。接下来,可以在步骤3101中评估患者的绒毛膜羊膜和/或子宫颈阴道微生物群。例如,可以用标记绒毛膜羊膜破裂的非侵入性标记,如甲胎蛋白,评估患者的绒毛膜羊膜。可以评估患者的子宫颈阴道微生物群以确定患者是否患有生殖道感染。如果患者的绒毛膜羊膜是完整的,和/或者患者的子宫颈阴道微生物群评估没有指示患有生殖道感染,就可以在步骤3104中将患者标记为候选人。如果患者的绒毛膜羊膜是不完整的,和/或者患者的子宫颈阴道微生物群评估患有生殖道感染,就可以在步骤3103中将患者标记为非候选人。之后,可以按照本文指示施加涂层材料(和/或者可以施加植入物)。

[0220] 图32示出堵塞元件3207(如微生物屏障涂层和/或植入物)的输送。操作者将输送装置3201插入患者的阴道3211内,输送装置3201包括用于涂层材料的腔室(如注射器3202)、以输送腔(未示出)为特征的细长主体3203、和杯状施加器头(构造为定位特征3204)。定位特征3204可以用于使输送系统的远端相对于外宫颈3208、宫颈管3210和/或宫颈粘液栓3209居中。在一些情况下,堵塞元件3207包括密封剂。操作者可以压缩注射器3202以将密封剂输送至部分密封容积3206内。输送系统3201远端中的一个或多个流出物端口3205可以实现堵塞元件3207、空气、气体、体液和/或引入的流体流出部分密封容积3206。在一些情况下,通过一个或多个流出物端口3205排出的堵塞元件3207的流出物、如密封剂可以指示期望数量的堵塞元件3207已经输送。在其它示例性目的中,空气、气体、体液、引入的流体和/或堵塞元件3207可以具有以下作用:(a)解除空气、气体、体液、引入的流体和/或堵塞元件3207在部分密封容积3206内的增压状态,和/或(b)随着堵塞元件3207插入部分密封容积3206中,允许空气、气体、体液、引入的流体和/或堵塞元件3207在部分密封容积3206内移位。杯状远侧施加器头的凹形特征3212可以限定部分密封容积3206的一部分,并且可以在堵塞涂层材料3207硬化过程中限制堵塞涂层材料3207。在一些情况下,凹形特征3212可以防止堵塞涂层材料3207从外宫颈3208跨越穹窿3213到达上阴道壁3214。堵塞元件3207从外宫颈3208跨越穹窿3213到达上阴道壁3214可能是不期望的,因为这会降低外宫颈3208的移动性,和/或者可能增加患者在日常活动中对堵塞元件3207的知觉。

[0221] 图33示出孕妇躯干的横截面示意图,其示出子宫3301、膀胱3302、阴道3303、外宫颈3304、直肠3305、子宫颈3306的外宫颈、阴道穹窿3307、宫颈管3308、宫颈粘液栓3309和胸部3310。宫颈管3308可以大体不与阴道3303共线。在一些情况下,当操作者试图例如利用窥镜(未示出)观看外宫颈3304时,可能很难定位外宫颈3304。

[0222] 因此,可以通过下述方式来预防感染相关的孕期并发症(如早产):将子宫颈的外宫颈和阴道相对于彼此重新定向;在靠近子宫颈的外宫颈的位置处设置堵塞设备和/或涂层输送设备;确认宫颈管的开口位于由堵塞元件输送设备和/或堵塞元件输送设备的位置至少部分确定的施加区域内;以及,输送堵塞元件(在一些变型中,保护宫颈管的开口以防止破坏宫颈粘液栓)。

[0223] 将子宫颈的外宫颈和阴道相对于彼此重新定向可以包括改变宫颈管和阴道之间的角度。

[0224] 在一些实施例中,将子宫颈的外宫颈和阴道相对于彼此重新定向减小了阴道一般路径和子宫颈外宫颈的指向方向之间的角度。在一些实施例中,重新定向可以通过直接或间接向阴道穹窿的一个或多个区域施加力实现。在一些实施例中,重新定向通过直接向子宫颈的外宫颈施加力实现。在一些实施例中,重新定向通过向阴道壁的一个或多个区域施加力实现;可以利用窥镜、医用镊子、堵塞元件、输送设备和/或压缩空气施加力和/或保持力。

[0225] 在一些实施例中,在靠近子宫颈的外宫颈的位置处设置堵塞元件输送设备在直接可视化环境下执行。在一些实施例中,用内窥镜进行设置。在一些实施例中,通过堵塞元件输送设备的机械特征辅助设置,所述机械特征与解剖部位有益地相互作用或干涉,从而用于例如防止过度插入,和/或用于将堵塞元件的喷出位置设置为靠近子宫颈的外宫颈和/或宫颈管的开口。在一些实施例中,通过堵塞元件输送设备上的一个或多个标记辅助设置。

[0226] 在一些实施例中,确认宫颈管的开口位于堵塞材料的施加区域内可以通过检查由子宫颈的外宫颈和堵塞元件输送设备至少部分界定的区域来至少部分确定。在一些实施例中,直接进行检查;在一些实施例中,利用内窥镜进行检查。在一些实施例中,确认宫颈管的开口位于至少部分由堵塞元件输送设备确定的施加区域内是通过检查施加区域外的区域以确认宫颈管的开口和/或子宫颈的外宫颈靠近宫颈管开口的区域不在该施加区域外的区域中来实现的。在一些实施例中,不需要确认步骤。在一些变型中,施加器装置放置在外宫颈上(如可以由杯状施加器和/或施加器设备的任意朝向引导/部分所限定的那样)可以可靠地相对于宫颈口定向装置;一般地,宫颈口相对于外宫颈设置在中央。所述设置可以通过目测来构造。相对于宫颈口定向施加器装置可以有助于确保任意挡板和/或导流(如输送装置中的孔/开口)不会在任何力/压力作用下将涂层材料施加至宫颈管内以及潜在地扰乱或破坏宫颈粘液栓,如前所述的。

[0227] 这些方法和装置可以构造为包括使子宫颈的外宫颈和阴道相对于彼此重新定向,将堵塞元件输送设备设置在靠近子宫颈的子宫外口的位置,确认宫颈管的开口位于由堵塞元件输送设备和/或堵塞元件输送设备的位置至少部分确定的施加区域内,以及输送本申请中其它地方描述的堵塞元件。

[0228] 图34示出孕妇骨盆的横截面示意图图,还示出输送装置3410的一个变型,其包括注射器3411和设置为用于在阴道3403内输送的分配/施加器尖端3412。在这个示例中,分配尖端3412的远端设置为靠近外宫颈3404和宫颈粘液栓3409,以输送堵塞材料(如元件或涂层材料,未示出)。分配尖端3412的远端包含圆周模式的输送端口3413,用于输送堵塞元件。在一些情况下,操作者可以压缩注射器3411,通过输送端口3413喷射包括密封剂的堵塞元件。圆周模式的输送端口3413有利于用堵塞元件遮挡开阔区域,以及/或用堵塞元件遮挡难以到达的几何结构;例如,在宫颈管3408与阴道3403不共线的情况下,圆周模式的输送端口3413有利于用堵塞元件遮挡外宫颈3404和宫颈粘液栓3409。在一些情况下,输送系统可以包含分配尖端3412上的、相对于分配尖端3412径向布置的一个或多个输送端口;在一些情况下,这些径向输送端口不以圆周模式取向。在一些情况下,输送系统可以包含与分配尖端3412成一条直线(如相对于分配尖端3412轴向定向)的至少一个输送端口。在本文所述的任

意输送装置中,远端区域(如分配尖端3412)的特征可以是至少一个弯曲部、枢转点、铰接点灯,其有利于将输送系统导向至目标位置和/或将堵塞元件输送至目标位置。图34同样示出子宫3401、膀胱3402、直肠3405、子宫颈3406的子宫外口,以及阴道穹窿3407。

[0229] 图35示出输送装置3501的另一示例,包括注射器3502、以输送腔(未示出)为特征的细长主体3503、支撑部件3504和诸如海绵的挡板3505。输送装置包括具有杯状施加器的远端,其内腔形成设置有挡板的凹部。细长主体(可以屈曲或弯曲)在远端和手柄区域之间延伸,手柄区域包括用于保持涂层材料的腔室(此处示出为注射器)。腔在远端在所述腔室和施加器之间延伸。在一些情况下,操作者可以将输送系统3501的远端插入阴道3508,并将海绵3505设置为接触外宫颈3507和/或宫颈粘液栓3509。操作者可以压缩注射器3502,将例如包括密封剂的堵塞材料喷射到海绵3505内。之后,堵塞元件可以从海绵流到外宫颈3507和/或宫颈粘液栓3509上。支撑部件3504可以使操作者能够抵靠目标区域,如外宫颈3507和/或宫颈粘液栓3509来压缩海绵3505。经由海绵输送堵塞元件可以实现以下一个或多个效果:覆盖难以接近的目标位置,厚度一致地输送堵塞元件,以及可重复地输送堵塞元件。在一些情况下,输送系统可以包含海绵,其在插入患者体内之前用堵塞元件预浸渍。在一些情况下,施加至患者后,堵塞元件经历从低粘度到高粘度的过渡。例如,包括光敏密封剂的堵塞元件可以通过暴露于光而固化。

[0230] 图36示出输送系统3606,其设置为靠近患者的外宫颈3609。在一些实施例中,被隔离的容积3601由包容臂、通道或壁3602和用于涂层3603的组织(如外宫颈)至少部分界定。涂层材料(未示出)通过输送系统3606的一个或多个进入端口3604进入所述容积。涂层材料经过输送腔3608到达进入端口3604。容积3601由涂层材料充分填充。多余的涂层材料通过排出端口3605从容积流出进入一个或多个排出腔3607内。包容元件3602可以保持在原位一段时间,以防止周围组织在涂层足够固化之前破坏或粘附涂层。

[0231] 为了在排出之前实现充分填充,排出端口3605可以(a)相对于进入端口3604定位,从而使容积3601必须在排出发之前充分填充,或者(b)具有充分的流体阻力(涂层材料的粘度及排出端口3605的几何结构和材料的功能),使容积3601必须在排出之前以涂层材料的给定速率和压力充分填充。

[0232] 在一些情况下,医生可以决定对外宫颈之前曾涂覆过涂层材料的孕妇进行宫颈检查。防止涂层材料阻碍子宫颈的人工评估可以是有益的。例如,防止涂层材料过硬至妨碍下面宫颈组织的触诊可以是有益的。在一些实施例中,涂层材料设计为具有小于ShoreA-100的硬度;在一些实施例中,涂层材料设计为具有小于ShoreA-40的硬度。防止涂层材料过软至妨碍下面宫颈组织的触诊可以是有益的。在一些实施例中,涂层材料设计为具有大于Shore00-5的硬度;在一些实施例中,涂层材料设计为具有大于Shore00-20的硬度。在一些实施例中,涂层材料设计为具有与孕期子宫颈相似的硬度。这样可以有利于防止涂层材料过厚而妨碍子宫颈的触诊。此外,防止涂层材料过厚至限制子宫颈在日常活动/定期活动中的移动可以是有益的;防止涂层材料过厚至使患者例如在日常活动/定期活动中会觉察到涂层材料的存在可以是有益的;使涂层材料更薄从而使可能触发炎症反应的材料的容积更小可以是有益的。可以根据涂层材料所包括的下述一个或多个的特性选择涂层材料的厚度:涂层材料硬度、涂层材料疲劳特性以及涂层材料是否预成型。在一些实施例中,涂层材料的厚度可以小于2厘米;在一些实施例中,涂层材料的厚度可以小于1厘米;在一些实施例

中,涂层材料的厚度可以小于5毫米。厚度可以垂直于施加有涂层材料的组织、如子宫颈阴道部组织来测量。厚度可以指涂层材料子部分或整体的平均厚度、最大厚度或最小厚度。涂层材料至少具有最小厚度可以是有益的。例如,由硬度为Shore00-30的可生物降解水凝胶组成的涂层材料可以施加为足够厚度,以提供有效的、可持续的微生物屏障,和/或使出现机械故障的可能性最小化,如人工检查子宫颈时或患者移动过程中的内聚破坏。在一些实施例中,涂层材料的厚度可以选择为大于1微米;在一些实施例中,涂层材料的厚度可以选择为大于10微米;在一些实施例中,涂层材料的厚度可以选择为大于1毫米。在一些实施例中,涂层材料可以包括堵塞元件。

[0233] 图37示出输送系统3712,其设置为靠近患者的外宫颈3713。在一些实施例中,被隔离的容积3701由输送系统3712的包容元件3702和用于涂层的组织3703至少部分界定。通过包容元件3702中的一个或多个喷洒端口3705向组织3703喷洒涂层材料3704,喷洒端口3705经由输送腔3706连接至涂层材料3704的加压容器(未示出),或连接至在组件的加压容器和喷洒端口3705之间组合以形成涂层材料3704的组件(未示出)。包容元件3702可以包含排气口3707,其(a)允许空气从包容元件3703内排出至阴道3708或输送系统延伸至阴道3708外侧的通道3711内,或者(b)收集或排出多余的涂层材料3704。包容元件3702还可以包括护罩3709,其防止涂层材料3704到达包容元件3702接触组织的接触位置3710,到达包容元件3702进入可以由固化涂层材料3704轻松桥接的组织距离内的区域,或堵塞喷洒端口3705。喷洒端口3705可以构造为实现涂层材料3704在组织上的期望分布。喷洒端口3705可以构造为避免堵塞组织的期望视角。在一些情况下,即:(a)允许早期层至少部分固化后,或(b)包括具有不同程度的不同目的(如附接至组织、微生物通道屏障)的不同材料时,可以施加多层涂层材料3704。使包容元件3702和组织之间的接触最小化,并且使包容元件3702进入可以由固化涂层材料3704轻松桥接的组织距离内的区域最小化,可以防止包容元件3702和组织间的不期望附着。这可以通过使位于包容元件3702的至少部分凹部处的表面相对于接触位置3710附近的组织表面迅速分离来实现。输送系统3712的远侧部分,如包容元件3702,可以是透明的,以在涂层材料施加过程中使子宫颈可视化。在一些实施例中,用于输送堵塞元件和/或涂层材料的输送系统可以包括至少一个半透明或透明的组件。

[0234] 图38示出输送装置3808,其设置为靠近患者的外宫颈3817。在一些实施例中,输送系统3808可以在引入阴道并推进,直到输送系统3816的远端停靠在穹窿3804深处或实现与外宫颈3817的干涉配合。可以隔离容积3801,其由输送系统3808的剥离包容元件3802和用于涂层的组织3803至少部分界定。所述容积由涂层材料(未示出)充分填充,所述涂层材料允许至少部分固化。之后,从固化涂层材料上剥下剥离包容元件3802,从穹窿3804更深处的固化涂层材料边缘开始,朝更靠近子宫外口3805尖端的位置进行;这可以通过拉动张力结构3806实现,张力结构3806在穹窿3804更深的位置联接至剥离包容元件3802,并且还联接至细长输送部件3807,涂层材料通过细长输送部件3807注入。张力结构3806在第一联接区域3814联接至细长输送部件,但在第一联接区域3814,剥离包容元件3802不联接至细长输送部件3807或张力结构3806。张力结构3806在输送系统3816远端联接至剥离包容元件3802。涂层材料可以由注射器3809中的两种组分形成,注射器3809包括连接柱塞3811的联接元件3810,以保持注入组分的期望比例。当涂层材料的组分从注射器筒体3812中射出时,可以进入具有混合特征3813的导管。在一些实施例中,涂层材料预填充至剥离包容元件

3802中,而不是通过细长输送部件3807注射。在一些实施例中,张力结构3806可以帮助限定或支撑剥离包容元件3802的期望形状。它们可以是单独的张力部件3806,或者可以是一个杯状结构(如类似于一个纵向的半个蛋壳)。在一些实施例中,输送系统3808的特征在于端口3815,其防止内部区域3818内出现真空,内部区域3818在剥下剥离包容元件3802时由剥离包容元件3802和张力部件3806界定。在一些实施例中,输送系统3816的远端和组织之间的交界处可以存在间隙,空气可以从该间隙中逸出,或者交界处的配合可以足够松以从中推出空气。在一些实施例中,从沿限定结构的形状的路径穿过气密层中的空缺均存在涂层材料。在一些实施例中,输送系统3808包括单个注射器3809,而不是多于一个的注射器。在一些实施例中,张力结构3806可以辅助限定由剥离包容元件3802作衬的容积3801的形状。输送系统3808的远侧部分、如包容元件3802,可以是透明或半透明的,以在涂层材料施加过程中使子宫颈可视化。

[0235] 在一些情况下,产科医生可以在妊娠早期评估孕妇的产科史,并根据之前的早产史确定孕妇是否有高早产风险。产科医生可以在孕13-14周之间决定是否向孕妇的外宫颈施加涂层材料。选择这一时机是因为阴道流血在妊娠早期比较常见,这样可以有利于在阴道流血常见期后施加涂层材料。此外,在孕16周之前,微生物群可以从阴道上升至子宫,因此这样可以有利于尽早施加涂层材料。

[0236] 在13周孕期产检时,产科医生可以评估孕妇施加涂层材料的候选人资格。例如,产科医生可以评估孕妇的绒毛膜羊膜是否已经破裂,以及孕妇是否患有生殖道感染。如果产科医生发现孕妇的绒毛膜羊膜没有破裂,并且孕妇未患有生殖道感染,那么产科医生可以选择继续进行手术。

[0237] 对于手术,可以针对盆腔检查来设置孕妇的位置,即双脚在镗具中的背部截石位。产科医生可以将窥镜插入阴道中,使子宫颈可视化。外宫颈可以在施加涂层材料之前做好准备。例如,产科医生可以用盐水喷雾冲洗外宫颈,可以用药签将碘酒溶液施加到外宫颈,和/或可以轻轻地施加药签以从目标组织移除粘液。涂层材料可以设计为具有与孕期外宫颈相似的硬度。产科医生可以使用输送系统输送涂层材料。输送系统可以包括双筒体注射系统,其包括涂层材料组件、混合室和细长输送部件。产科医生可以在直接可视化环境下在阴道内引入细长输送部件,并朝外宫颈推进位于细长输送部件远端的半球定位特征。定位特征可以促进输送系统和外宫颈对齐,并且可以是透明的,以便于视觉化。产科医生可以推进输送系统直到定位特征与外宫颈形成干涉配合。之后,产科医生可以通过视觉确认输送系统和目标组织对齐。产科医生可以压缩双筒体注射系统,通过混合室将涂层材料的组分喷射至细长输送部件的输送腔内,并从喷洒口喷出至由外宫颈、宫颈管和细长输送部件的远端限定的容积内。细长输送部件远端的凹形模制特征包括限定所述容积并使涂层材料成形的表面。空气、多余的涂层材料和其它物质可以通过凹形模制特征中的排出口排出所述容积,然后流经细长输送部件的排出腔,流出输送系统的近端,进而流至阴道外。一旦所述容积中填满涂层材料,产科医生可以停止压缩双筒体注射系统,并将输送系统保持在原位三十秒,以待涂层材料固化呈由凹形模制特征部分限定的形状。凹形模制特征可以促进施加厚度为1毫米~1厘米之间的涂层材料。之后,产科医生可以移除输送系统并检查涂层材料,以确保施加的屏障已横跨宫颈管。涂层材料可以包含蓝色着色剂,以辅助评估涂层材料的覆盖情况。

[0238] 涂层材料施加后,产科医生可以周期地重复施加涂层材料。例如,每4周一次直到孕34周,产科医生可以重新评估孕妇重复施加的候选人资格,包括评估孕妇的绒毛膜羊膜和评估孕妇的生殖道感染情况。如果产科医生确定孕妇为再施加的候选人,则产科医生可以执行如下手术:人工分离或移除覆盖孕妇外宫颈的涂层材料,外宫颈准备好进行再施加,并且将涂层材料施加至外宫颈。在一些情况下,涂层材料可以包括堵塞元件。在一些情况下,涂层材料的初次施加可以发生在孕1周~37周之间,如孕8周~孕20周之间。

[0239] 图39和40示出如前所述用于向子宫颈的外宫颈输送微生物屏障而不破坏宫颈管内宫颈粘液栓的设备的示例。在图39中,装置包括具有手柄3915的近端,手柄3915包括腔室(如注射器),用于保持涂层材料。腔室通过延伸穿过细长主体3909的输送腔(不可见)连接。在这个示例中,细长主体在关节3911处为弯曲或可弯曲的;所述弯曲可以调节或固定,并且适用于允许设备设置为穿过阴道,从而使远端(杯状远端3907)可以配合在外宫颈上和/或与外宫颈相对。因此,装置可以包括细长主体远端的施加器3907,其构造为在外宫颈上方与之对齐。施加器可以包括具有中心区域的内表面,当施加器在外宫颈上方与之对齐时,所述内表面构造为能够设置成与外宫颈上进入宫颈管的开口相对(参见图41-43)。装置还包括一个或多个输送孔,其穿过内表面,设置在中心区域外,其中,所述一个或多个输送孔构造为将涂层材料从第一腔输送至外宫颈。

[0240] 图40与图39所示的变型相似,但同样包括弯曲或可弯曲的颈部区域4007,杯状施加器在颈部区域4007附接至装置的细长主体。该区域可以包括关节,其允许远端区域弯曲。

[0241] 虽然在这些示例中,杯状远端区域示出为连续的凹形结构,但在本文描述的装置变型中,所述杯状也可以包括间隙或开口,和/或可以由形成杯状的多个(如2个及以上、3个及以上、4个及以上)臂或部件形成,涂层材料可以从所述臂或部件施加。例如,三个及以上臂可以从屈曲或弯曲形状的细长部件径向向外延伸,形成杯状。

[0242] 图41-43示出杯状部件的内表面的变型。在图41中,内表面包括中心区域4103(虚线),其构造为能够设置成与宫颈管的开口相对。在该示例中,防止该区域将涂层材料直接施加至管开口内,并且不包括内表面上其它地方(径向偏离)所示的任何孔4105。在该示例中,杯状施加器为椭圆形而不是圆形,这可以更准确地顺应外宫颈的形状;可选地,所述杯状可以是圆形,或者可以具有其它横截面形状。

[0243] 图41和42中所示杯状施加器的外周包括多个返回口(开口、孔等),其可以连接至溢流通道;在该示例中,这些返回/溢流口设置在内表面的周边上,不过它们也可以设置在更径向内侧的位置,包括中心区域附近。

[0244] 图42示出内表面的示例,其包括用于施加涂层材料的输送孔4206,输送孔4206设置在内表面的中心区域4103内,但定向为当杯状施加器位于外宫颈上方时,防止垂直于中心区域射出涂层材料并射至宫颈管内。在该变型中,中心区域内设置有四个孔(或具有四个朝向出口的单个孔),当施加器设置在子宫颈上方时,所述孔具有开口,所述开口沿与宫颈口面正交($\pm 45^\circ$ 、 $\pm 30^\circ$ 、 $\pm 25^\circ$ 、 $\pm 20^\circ$ 、 $\pm 15^\circ$ 等)的方向引导和/或导流涂层材料。这样,装置可以保护宫颈口和宫颈管,防止涂层材料被输送/压迫至宫颈管内,进而破坏/逐出宫颈粘液栓。

[0245] 图43示出杯状施加器内表面的另一变型,其包括穿过内表面的输送孔4305,其中,输送孔位于中心区域外,并且当杯状施加器位于外宫颈上方时,一个或多个孔4302定向为

防止垂直于中心区域射出涂层材料并射至宫颈管内。

[0246] 本文还描述了用于向女性患者的生殖系统内转移人体微生物群和/或人体衍生微生物群的方法和设备。在一些实施例中,微生物群从预筛选供体的女性生殖系统中收集,然后移植到选定受体的女性生殖系统中。在一些实施例中,从预筛选供体收集的微生物群经处理产生人体衍生微生物群,然后将所述人体衍生微生物群转移到选定受体的女性生殖系统中。可选地或额外地,用于转移人体微生物群的任意方法可以与上述用于形成微生物屏障的装置和方法一起使用。

[0247] 筛选预期供体

[0248] 可以在供给供体材料之前、之后、或之前和之后筛选预期供体。以下为可以在筛选中使用以排除预期供体的标准示例:最近、如最近六个月曾暴露于抗生素;免疫功能不全;有自身免疫性疾病史;正在进行免疫调节治疗;正在进行肿瘤治疗;患有女性生殖道慢性疾病,如复发性细菌性阴道炎;之前有不良妊娠结局,如感染导致早产;有性传播疾病史;有高危性行为史;有非法药物使用史;患有已知目前会传染的疾病;代谢条件,如BMI>30。

[0249] 可以检测预期供体的血清,例如,以确保预期供体未患有HIV、甲肝、乙肝、丙肝或梅毒。

[0250] 可以分析预期供体女性生殖系统内的微生物群,例如,以确定微生物群是否达到预定标准。在另一示例中,可以进行所述分析以排除带有难辨梭状芽孢杆菌微生物群的预期供体。用于分析的微生物群样本可以从供体女性生殖系统内的一个或多个位置采集。

[0251] 收集供体材料

[0252] 供体材料包括含有微生物的材料,并且从女性生殖系统和/或妊娠组织和/或胎儿组织和/或胎液中收集。供体材料的非限定性示例包括宫颈粘液、阴道分泌物、阴道溢液、羊水、胎盘和绒毛膜羊膜。收集供体材料的技术的非限定性示例包括抽吸和擦拭。

[0253] 可以在收集供体材料之前准备好女性生殖系统的区域。例如,可以在收集宫颈粘液之前用无菌生理盐水冲洗子宫颈。

[0254] 处理供体材料

[0255] 在移植到受体之前,可以对供体材料进行处理。在一些情况下,供体材料可以与其它材料、如稀释剂结合。例如,供体材料可以与盐溶液结合。所述材料可以在混合器中混合。

[0256] 在一些情况下,供体材料可以在移植之前储存在冷柜或冰箱中。例如,供体材料可以在温度为-10摄氏度和-100摄氏度之间,如-75摄氏度的条件下储存在冷柜中。在一些情况下,在冷藏或冷冻之前,可以将甘油等添加剂与供体材料结合。

[0257] 在一些情况下,处理还可以包括用过滤器筛选供体材料,离心分离供体材料和/或根据尺寸和/或密度分离供体材料。

[0258] 在一些情况下,多个供体材料样本,如一段时间内从单个供体收集的样本,或从多于一个供体收集的样本可以结合。例如,可以利用所述结合达到移植所需供体目标体积。

[0259] 在一些情况下,人体衍生微生物群包括从供体的女性生殖系统收集的样本所衍生的微生物群;在一些情况下,人体衍生微生物群包括从供体除女性生殖系统外的其它区域收集的样本所衍生的微生物群。在一些情况下,从供体收集的样本收集的细菌可以通过培养隔离。可以检测培养菌株对抗菌剂的易感性,任何易感性差的培养菌株都可以从人体衍生微生物群产品中排除。可以选择抗菌剂易感性可以接受的一个或多个培养菌株作为人体

衍生微生物群的成分。如果选择多于一个培养菌株,培养菌株可以以预定比率结合以产生人体衍生微生物群。盐溶液等添加剂可以以预定比率与人体衍生微生物群结合。

[0260] 在一些情况下,人体衍生微生物群包括要同时管理的两个培养菌株和一千个培养菌株之间的混合物,如15个培养菌株。在一些情况下,人体衍生微生物群包括具有来自两类群及以上的菌种混合物。

[0261] 治疗目标

[0262] 治疗目标的非限定性示例包括:改善体外受精相关的结局,如提高移植可能性和/或改善临床妊娠和/或提高活产率;改善怀孕相关结局,如提高足月产可能性和/或降低早产可能性和/或减少早期早产,和/或减少感染导致的早产,和/或减少微生物群相关的早产,和/或减少膜早产破裂;改善女性生殖健康系统相关的结局,如解决复发性细菌性阴道炎和/或慢性子宫内膜炎。

[0263] 选择预期受体

[0264] 可以筛选预期受体接收微生物群转移的资格。例如,可以分析患者的产科史作为部分筛选过程;之前感染导致早期早产可以作为患者入选标准的组成部分。可以作为入选标准组成部分的其它因素包括之前体外受精尝试的不良结局(如移植失败连同草绿色链球菌从胚胎移植导管尖端恢复),和/或女性生殖系统的组成部分感染,如复发性细菌性阴道炎。可以评估患者女性生殖系统内潜在目标位置的微生物群。筛选可以包括分析预期受体的女性生殖系统微生物群,如通过基于培养的方法和/或通过分子方法,如聚合酶链反应测试。根据预定标准确定微生物状况不佳,以及/或根据预定标准确定微生物可以顺应微生物群转移治疗,可以是选择预期受体作为合格受体的先决条件。筛选可以包括预期受体的基因筛查,如评估与预期受体微生物群相关早产风险相关的因素。患有嗜中性白血球减少症的预期患者可以从合格患者中排除。

[0265] 受体材料

[0266] 受体材料包括人体微生物群和/或人体衍生微生物群和/或微生物材料和/或生长促进剂和/或促进微生物群子集生长的药剂和/或生长抑制剂和/或抑制微生物群子集生长的药剂和/或促进期望微生物轮廓形成的材料。受体材料还可以包括盐溶液等稀释剂和/或甘油等添加剂。受体材料的非限定性示例包括供体磁疗和人体衍生微生物群,如前文所述的来自供体的女性生殖系统中的样本经处理产生的人体衍生微生物群。

[0267] 输送至受体的时机

[0268] 在一些情况下,受体材料可以在准备怀孕和/或怀孕期间和/或怀孕后提供至受体。

[0269] 在一些情况下,受体材料可以在体外受精程序进行前和/或进行中和/或之后提供至受体。

[0270] 在一些情况下,受体材料可以在诊断影响女性生殖系统的条件之后提供至受体。

[0271] 在一些情况下,可以在两个及以上环节内将受体材料重复输送至患者体内。

[0272] 向受体输送微生物群

[0273] 输送受体材料可以针对患者女性生殖系统内的特定区域。目标区域的非限定性示例包括阴道、子宫颈和子宫区域。额外地,受体材料可以输送至下述位置:已知或认为微生物群非常有可能从该位置扩散至女性生殖系统内。例如,受体材料可以口服或插入患者的

胃肠道内。

[0274] 受体材料可以旨在在一定时间范围内保持在患者体内。例如,插入患者阴道的大块受体材料可以旨在在患者体内保持至少六小时。更普遍地,大块受体材料可以旨在在患者体内保持1秒~1周的时间。患者可以定向为使过早排出受体材料的可能性最小化;例如,在治疗环节过程中,患者可以背部向下水平平躺。在一些情况下,可以使用设备防止或减少受体材料过早排出。例如,可以在患者的阴道内插入止血栓状设备,以防止或减少受体材料从阴道中过早排出。

[0275] 在一些情况下,输送新的微生物群之前,阴道附近的组织、阴道、宫颈管和/或子宫预内先存的微生物群部分或全部清除。

[0276] 受体材料可以设计为防止或减少受体材料从患者体内过早排出。受体材料可以设计为凝胶;并且/或者可以设计为非牛顿流体,如Bingham塑料;并且/或者可以具有高粘度。受体材料可以设计为流体或凝胶,并且可以具有随着时间改变的粘度;例如,受体材料可以在8个小时的时间内随着激活程序从高粘度变为低粘度。受体材料可以包括药片,其具有可溶解外层和包括微生物群、如人体微生物群和/或人体衍生微生物群的内核。例如,所述药片可以放置在患者阴道内,在阴道内,外层溶解,暴露出内核中的微生物群。受体材料可以体现为随着时间逐渐输送微生物群,如人体微生物群和/或人体衍生微生物群的结构。例如,受体材料可以体现为包括矩阵的药片,所述矩阵在一个星期的时间内逐渐输送微生物群。受体材料可以设计为栓剂。

[0277] 在一些实施例和方法中,用于输送流体受体材料和/或凝胶受体材料的系统可以包括用于限制受体输送至患者的流速的装置和/或限制压力的装置。例如,与输送导管的输送腔流体连通的卸压阀可以将受体材料输送至患者的压力限制为预设阈值。在另一示例中,可以使用输液泵控制受体材料输送至患者的流速。输液泵可以是纯机械地,包括提供已知范围力的压缩弹簧,以及提供已知范围阻力的一定长度的管。在其它实施例和方法中,输液泵可以包括电组件。系统可以包括用于使系统内的受体材料波动最小化,以及/或使患者腔内的受体材料波动最小化的特征。

[0278] 在一些情况下,设置在阴道、宫颈管或子宫中的输送口可以构造为或用于随着输送口从阴道抽回,或沿抽回方向移动输送材料,以防止输送的受体材料比之前输送的受体材料和/或产道内的现存物质朝阴道更深处推进。

[0279] 在一些情况下,堵塞元件可以设置在第一阴道、子宫颈或子宫位置。在将受体材料输送至阴道、宫颈管和/或子宫位置之前,如果需要,可以激活堵塞元件(如可膨胀气囊、在输送装置上增加直径的区域,或包括促进输送设备与周围组织并置的负压口的区域)。堵塞元件可以设置在受体材料输送位置的远侧(如阴道、宫颈管或子宫更深处);例如,输送导管可以包括远侧堵塞元件和堵塞元件近侧的输送口。堵塞元件防止部分或全部输送的受体材料在输送过程中到达阴道、宫颈管或子宫内比堵塞元件更深处的位置,和/或者防止输送将原生微生物推向阴道、宫颈管或子宫更深处。在一些情况下,受体材料的输送在注入的材料到达阴道口时停止。在一些情况下,输送设备为薄型化,以防止在设备插入过程中将材料推入阴道更深的位置。

[0280] 在一些实施例和方法中,用于输送受体材料的导管可以包括流体输送腔,其从导管远侧尖端处或其附近的流体输送口延伸至受体材料的近侧容器,并且进一步包括排出

腔,其从导管远侧尖端处或其附近的排气进气口延伸至导管近端附近的流出容器。流出容器可以包括非密封容器,其排出至周围空气中。导管尖端可以插入患者阴道内,导致受体材料从容器流经流体输送腔,并从流体输送口流出。阴道内的空气和/或流体,包括插入导管之前才进入阴道的空气和/或流体,可以进入排气进气口并流经排出腔。流经排出腔到达流出容器的空气和/或流体流可以防止或最大程度地减少导管插入和/或受体材料输送时阴道内的压力增加。

[0281] 在一些情况下,输送设备构造并利用为下述方式:输送材料在输送位置的容积大体替代输送设备在输送过程中排出的容积,以最大程度地减小或避免可能导致输送材料和/或原生微生物不期望迁移的压力差。

[0282] 在一些情况下,输送设备插入阴道、宫颈管或子宫内,并且其特征在于柱塞,当激活时,柱塞导致材料通过端口流出。在一些情况下,选择端口的尺寸、阻力和位置以促进输送材料在目标解剖部位内的期望分布。例如,端口可以构造为使输送材料大体均匀地设置在目标区域内(例如,通过防止任何端口子集在柱塞激活过程中与包含的材料隔离,或通过利用适合这种隔离的端口尺寸、阻力和位置)。在一些情况下,材料以沿设备或围绕设备可变的数量和/或比例输送,以促进形成期望的微生物群轮廓。例如,可以将具有期望微生物轮廓的微生物材料输送至比第二区域更靠近阴道口的第一区域,生长抑制剂可以输送至第二区域(或输送生长抑制剂输送设备或栓塞或阻塞设备)。

[0283] 在一些情况下,栓塞或阻塞设备可以植入阴道、宫颈管和/或子宫内,以防止微生物上升或迁移。栓塞或阻塞设备可以是生物可降解的。

[0284] 在一些实施例和方法中,受体材料可以输送至包括流体容器的系统,流体容器连接至具有无创尖端的柔性管。柔性管可以包括阀,其可以翻转以根据操作者的喜好阻挡流或允许流。在一些情况下,系统可以由重力提供动力,其中,包含受体材料的流体容器相对于柔性管尖端上升,并且柔性管尖端插入患者的目标位置附近。在一些情况下,系统内的受体材料流可以由泵提供动力。

[0285] 在一些实施例和方法中,包含受体材料的注射器可以联接至输送导管。输送导管可以包括远侧尖端上的流体输送口,其经由流体输送腔连接至注射器。远侧尖端可以由操作者插入患者的阴道内,并推进至目标位置。将流体输送口与目标位置对齐后,操作者可以推进注射器的柱塞,从而将受体材料输送至目标位置。在一些情况下,引导导管与输送导管一起使用。输送导管可以具有比引导导管更柔性的轴。

[0286] 在一些实施例和方法中,受体材料可以从子宫镜,例如,经由工作口输送。在一些实施例和方法中,受体材料可以从胚胎移植导管输送。

[0287] 递送导管或其他受体材料输送设备可以包括下述一个或多个:远侧软尖端、球状尖端、柔性轴、回声尖端、回声轴、用于机械防止过度插入的特征,以及便于确定插入深度的沿轴标记。

[0288] 向受体输送微生物群可以在成像,例如,经皮的超声波和/或光导纤维可视化条件下进行。在一些实施例和方法中,可以采用直接可视化,例如,与窥镜一起使用。

[0289] 在一些情况下,将设备设置在解剖部位中之前,受体材料预填充至输送设备内。例如,输送设备可以预填充人体衍生微生物群。

[0290] 在一些情况下,至少部分根据受体特征,如原生微生物分布,选择输送的受体材料

的数量或微生物轮廓。例如,可以根据受体的阴道微生物群分析和/或患者的基因组和/或患者的临床表现选择菌株和/或菌株比率。在另一示例中,特别期望微生物比例较高的受体材料可以输送至原生微生物群中该微生物原生比例过低的患者体内。

[0291] 在一些情况下,输送至患者的材料的微生物分布可以在不同给药之间有所不同。

[0292] 在一些情况下,停留在阴道、宫颈管或子宫内一段延长时间(例如,持续足以在微生物分布中发生可测量变化的一段时间)的第一设备感测条件(如PH值、干燥度或温度)或条件变化。在一些情况下,该信息储存在第一设备中,之后传递至第二设备(如智能手机),并且在一些情况下,传递至并联或串联的附加设备。在一些情况下,第一设备、第二设备或附加设备向人(如以设备的佩戴者或医疗技术人员)提供视觉、听觉或触觉信息,所述信息可以用于确定是否进行行动步骤(如向体内输送微生物材料)。在一些情况下,输送设备(如第一设备)可以相应于感测到的条件或条件变化,向体内输送材料或治疗,以促进形成期望的微生物分布。例如,输送设备可以输送一个或多个受体材料,并且/或者输送设备可以输送光、缓冲溶液(或旨在影响PH值的其它溶液)、冷疗、热疗或其它治疗。

[0293] 在一些情况下,设备在阴道、宫颈管和/或子宫内保持在原位,并促进形成期望的微生物分布。例如,设备可以使微生物群暴露于认为或已知可以促进特定细菌增殖的金属离子。例如,可以存在锰或铁离子以促进乳酸菌的生长。在一些情况下,受体材料可以从设备逐渐释放。在一些情况下,微生物可以以不同于阴道、宫颈管和/或子宫内存在的比例释放,从而使微生物轮廓改变为期望状态。

[0294] 在一些情况下,促进期望微生物分布形成的设备或方法涉及提供波长、持续时间、强度和/或治疗方案能促进微生物的期望生长或生长抑制的光,或存在于微生物群中的一个或多个微生物子集。可以选择光输送参数以防止,例如,因紫外线光暴露和/或热导致的对组织的不期望破坏或破坏风险。

[0295] 在一些情况下,材料容器,如受体材料容器,可以停留在目标微生物群的主位置外,直到根据期望方案输送至微生物群的主位置。在一些情况下,材料容器附接至皮肤或固定至衣服,并且导管从容器延伸至微生物群的主位置。例如,容器可以附接至大腿,并且微控制器可以控制通过管将微生物流体泵入或释放至阴道内。在一些情况下,容器系统的功能与胰岛素泵相似。

[0296] 在一些情况下,促进期望微生物分布形成的设备或方法涉及在微生物群的位置维持期望PH值,例如,已知或认为可以促进传播或数量低于期望的微生物生长的PH值,或在另一示例中,已知或认为可以抑制传播或数量高于期望的微生物生长的PH值。例如,有益于益生菌生长的PH值可以是促进的PH值。在一些情况下,设备有利于立即释放或逐渐释放影响微生物群环境PH值的药剂(如缓冲剂)。

[0297] 在一些情况下,本文描述的设备和方法可以用于将受体材料移植或输送至受体的眼睛、耳朵、泌尿道、胃肠道、口腔、生殖系统和/或呼吸系统。在一些情况下,材料来源于供体相应的解剖部位。

[0298] 应当理解的是,本申请中使用的术语“微生物群”可以指在更大有机体上或内发现的微生物集合或子集,和/或期望在更大的有机体上或内放置、培养或促进的微生物集合或子集。应当理解的是,术语“微生物分布”可以指微生物群中存在的微生物的组分、相对组分和/或数量。

[0299] 在本文中,当特征或元件描述为在另一特征或元件“上”时,其可以直接位于其它特征或元件上,或者也可以存在中间特征和/或元件。相反地,当特征或元件描述为“直接位于”另一特征或元件“上”时,不存在中间特征或元件。同样应当理解的是,当特征或元件描述为“连接”、“附接”或“联接”至另一特征或元件时,其可以直接连接、附接或联接至另一特征或元件,或者也可以存在中间特征或者元件。相反地,当特征或元件描述为“直接连接”、“直接附接”或“直接联接”至另一特征或元件时,不存在中间特征或元件。虽然描述或示意是针对一个实施例,但所描述或所示的特征和元件可以应用于其它实施例。本领域技术人员同样应当理解的是,提到的设置为“靠近”另一特征的结构或特征可以具有与邻近特征重叠或位于其下的部分。

[0300] 本文所用术语的目的仅用于描述特定实施例,并非旨在限定本发明。例如,除非上下文中有明确说明,否则如本文中所使用的,单数形式“一个”、“一”和“所述”旨在同样包含复数形式。应当进一步理解的是,本申请书中使用的术语“包括”和/或“包含”表示存在所述特征、步骤、操作、元件和/或组件,但不排除存在或添加一个或多个其它特征、步骤、操作、元件、组件和/或其组合。如本文中所使用的,术语“和/或”包括列出的相关项目中的一个或多个的任意或全部组合,并且可以缩写为“/”。

[0301] 空间相对术语,如“下”、“下方”、“更低”、“上方”、“更高”等,在本文中可以用于方便描述附图中所示的一个元件或特征与另一元件或特征的相对关系。应当理解的是,空间相对术语旨在包含除附图中所示方位外,设备使用或操作中的不同方位。例如,如果附图中的设备是翻转的,描述为在其它元件或特征“下”或“下面”的元件将随之定向为在所述其它元件或特征的“上方”。因此,示例性术语“下”可以同时包括上下方向。设备可以以其它方式定向(旋转90度或处于其它方位),并且本文使用的空间相对描述也应进行相应的解读。类似地,除非另有明确说明,否则本文使用的术语“向上”、“向下”、“垂直”、“水平”等的目的仅在于解释说明。

[0302] 虽然本文中使用的“第一”、“第二”可以用于描述不同的特征/元件(包括步骤),除非上下文中另有说明,否则这些特征/元件不应被这些术语限制。这些术语可以用于一个特征/元件与另一特征/元件的区分。因此,在不偏离本发明教导的情况下,下文中讨论的第一特征/元件也可以定义为第二特征/元件,类似地,下文中讨论的第二特征/元件也可以定义为第一特征/元件。

[0303] 在整个申请书和权利要求书中,除非上下文另有要求,否则“comprise(包括)”一词及其变化,如“comprises”和“comprising”,意指可以在方法或物品中联合采用的各种组件(如包括设备和方法的组合和装置)。例如,术语“包括”应理解为暗示包含任意所述元件或步骤,但不排除任意其它元件或步骤。

[0304] 如申请书和权利要求中所用的,包括示例中所用的,除非另有明确说明,否则所有数字均可以解读为以“约”或“大约”一词开头,即使术语没有明确表现出来。“约”或“大约”一词可以在描述大小和/或位置时使用,以指示所述值和/或位置在值和/或位置的合理期望范围内。例如,数值可以具有所述数值(或数值范围) $\pm 0.1\%$ 、所述数值(或数值范围) $\pm 1\%$ 、所述数值(或数值范围) $\pm 2\%$ 、所述数值(或数值范围) $\pm 5\%$ 、所述数值(或数值范围) $\pm 10\%$ 等的值。除非上下文中另有说明,否则本文中给定的任意数值同样应当理解为包含约或大约所述值。例如,如果公开的值是“10”,则同样公开了“约10”。本文中列出的

任意数值均旨在包括其中所包含的所有子范围。同样应当理解的是,当公开数值时,按照技术人员的适当理解,“小于或等于”该数值、“大于或等于该数值”以及数值之间的可能范围同时被公开。例如,如果公开了值“X”,则同样公开了“小于或等于X”以及“大于或等于X”(例如,其中,X为数值)。同样应当理解的是,在整个申请中,数据以多种形式提供,并且该数据代表起点和终点,以及数据点的任意组合范围。例如,如果公开了特定数据点“10”和“15”,应当理解为大于、大于或等于、小于、小于或等于以及等于10和15、10~15之间都被公开。同样应当理解的是,两个特定单元之间的每个单元也被公开。例如,如果公开了10和15,则11、12、13、14同样被公开。

[0305] 虽然上文中描述了各种说明性实施例,可以在不偏离权利要求书所描述的本发明范围的情况下对各种实施例进行任意数量的改变。例如,在替代性实施例中经常可以改变所描述的执行各种方法步骤的顺序,并且在其它替代性实施例中,可以完全跳过一个或多个方法步骤。各种设备和系统实施例的可选特征可以包含在一些实施例中,并且不包含在其它实施例中。因此,提供上述描述主要旨在示例性目的,并且不应理解为限制权利要求书中所阐述的本发明的范围。

[0306] 本文中的示例和说明以说明而非限定的方式示出可以实践主题的特定实施例。如前所述,可以使用并从中衍生出其它实施例,从而在不偏离本公开范围的情况下进行结构和合理替换及改变。如果实际上公开了多于一个发明或发明概念,本发明主题的此类实施例可以用术语“发明”单独或共同指代,这样仅仅是为了方便,而非旨在主动将本申请的范围限制为任意单个发明或发明概念。因此,虽然本文示出并描述了特定实施例,旨在实现相同目的的任何布置均可以替代所示的特定实施例。本公开旨在涵盖各种实施例的任意及所有适应性修改或变型。在阅读上述说明的基础上,本文中没有特别描述的上述实施例及其它实施例的组合对于本领域技术人员来说是显而易见的。

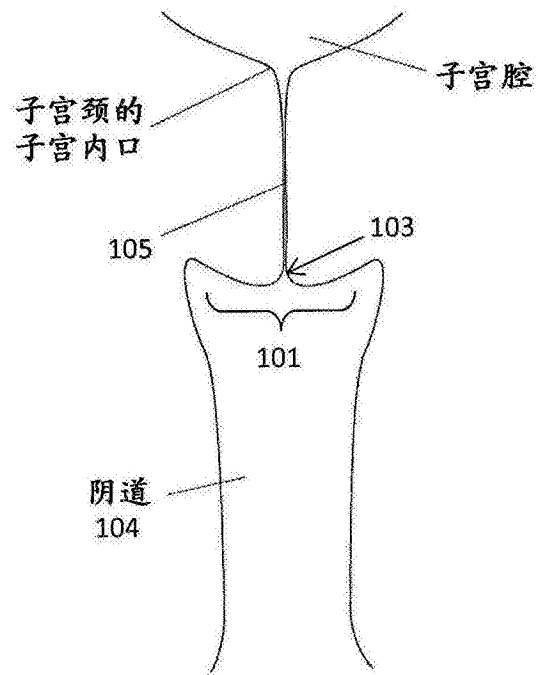


图1

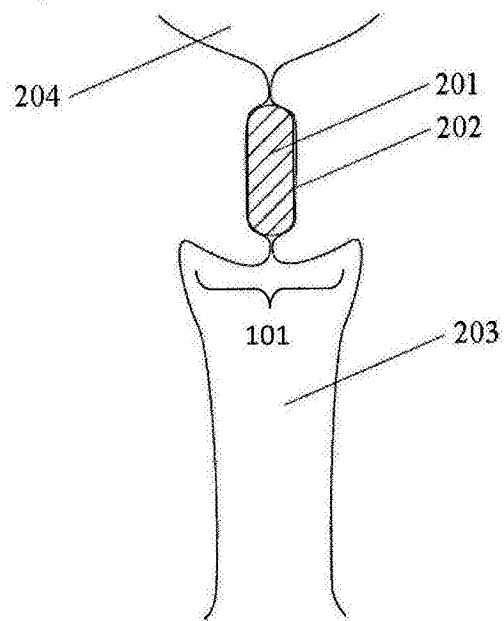


图2



图3

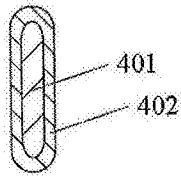


图4

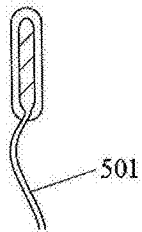


图5

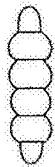


图6

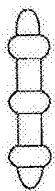


图7

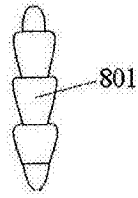


图8

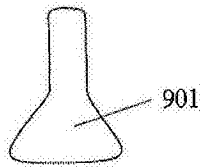


图9

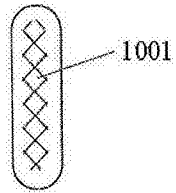


图10

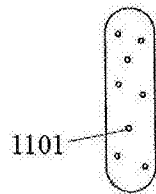


图11

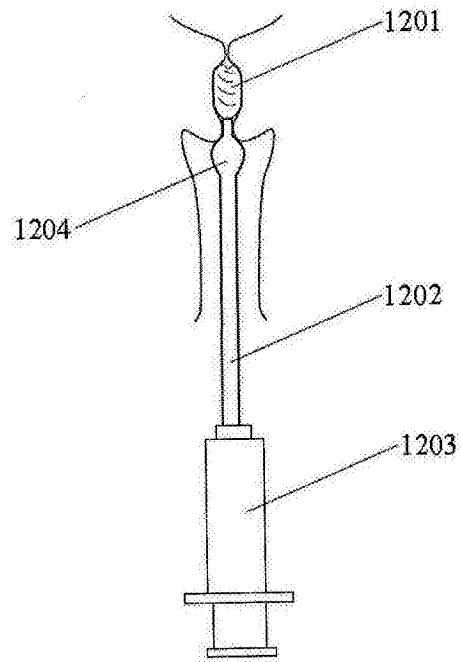


图12

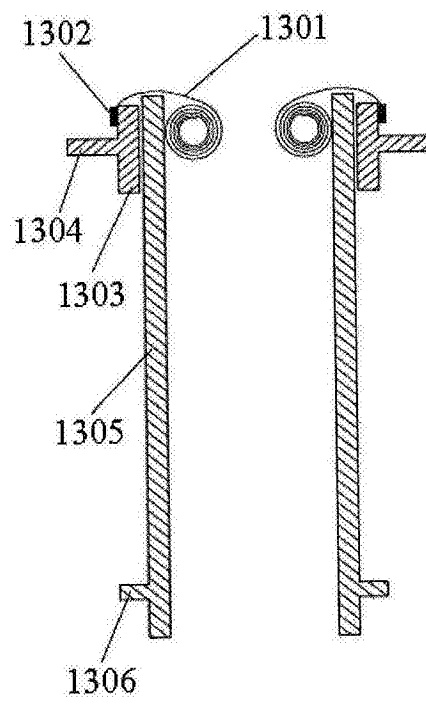


图13

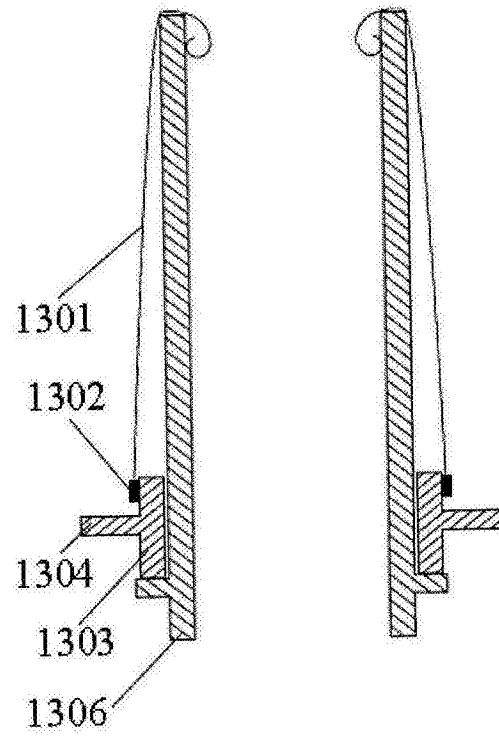


图14

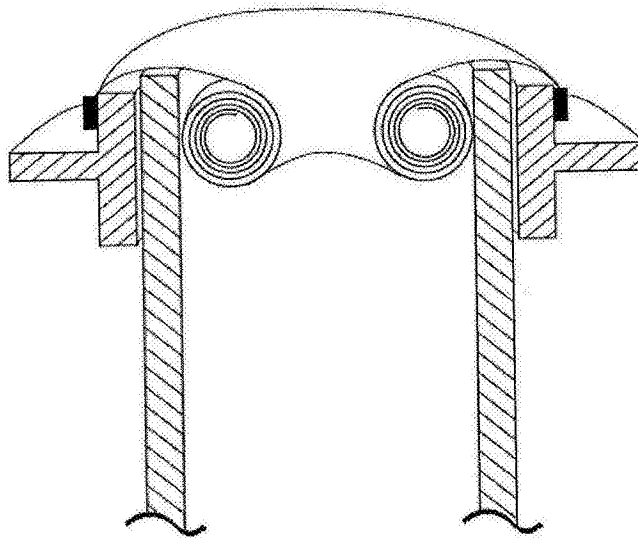


图15

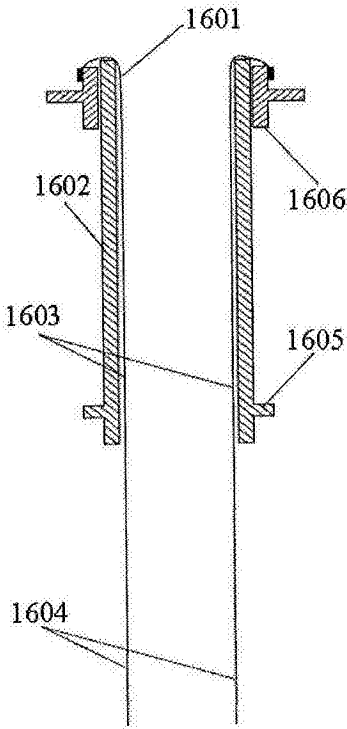


图16

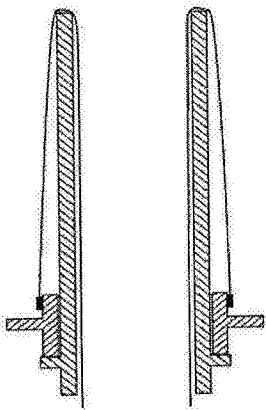


图17

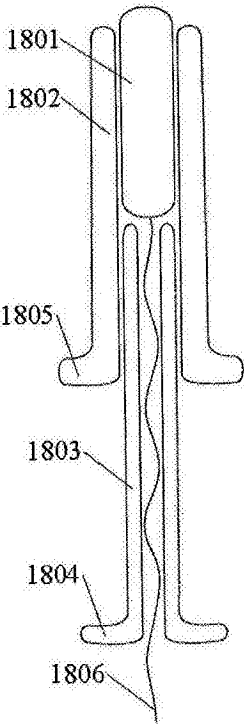


图18

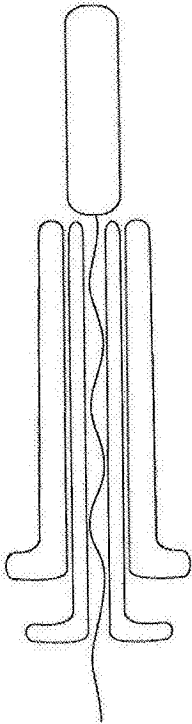


图19

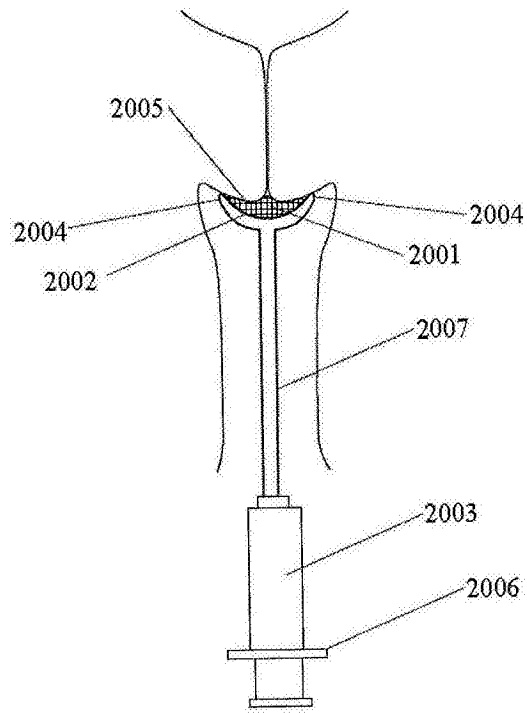


图20

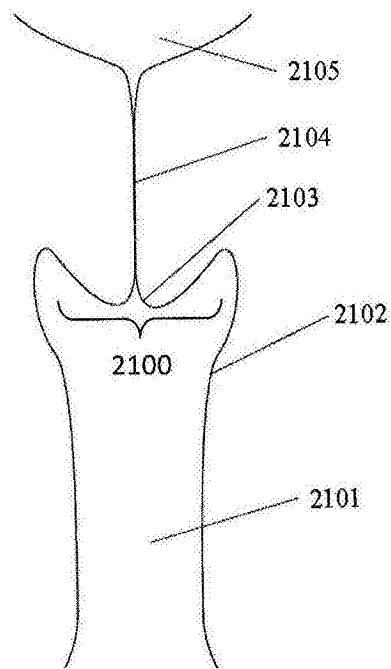


图21

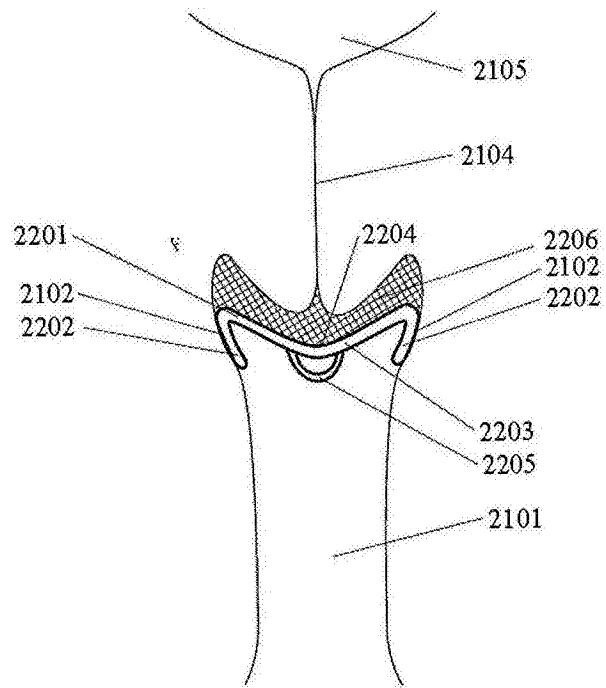


图22

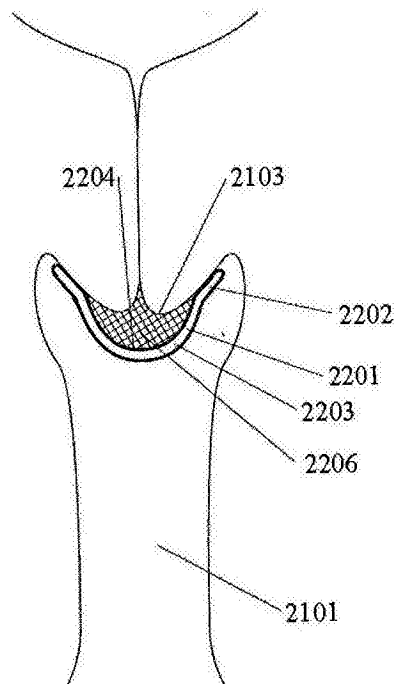


图23

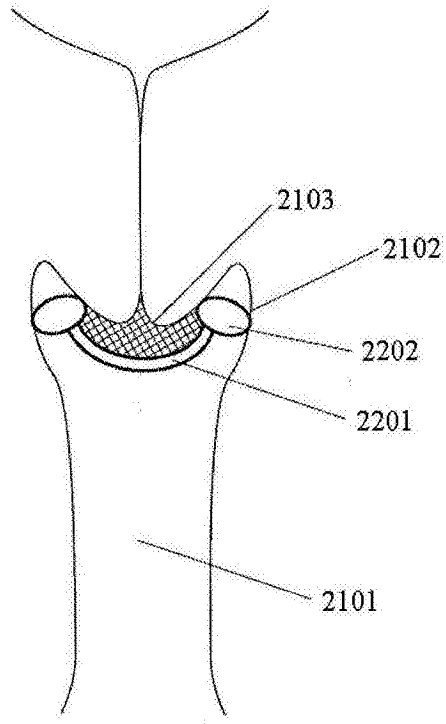


图24

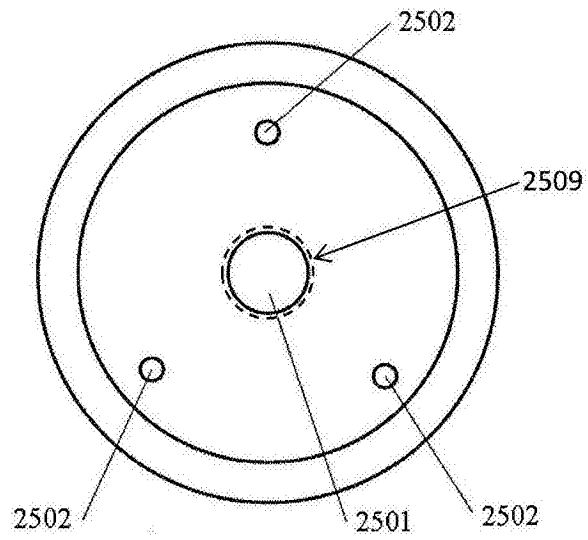


图25

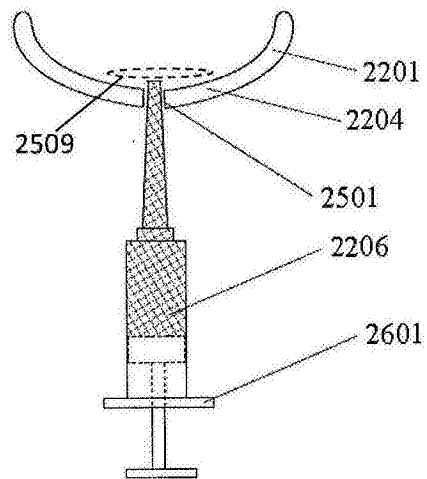


图26

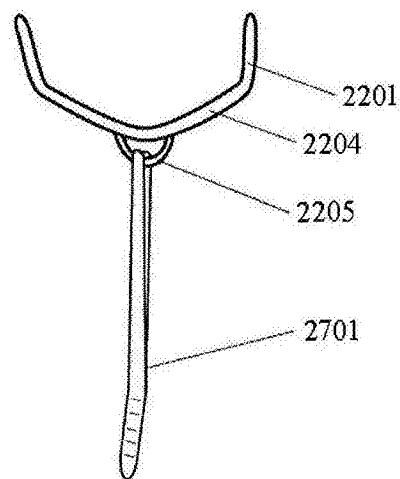


图27

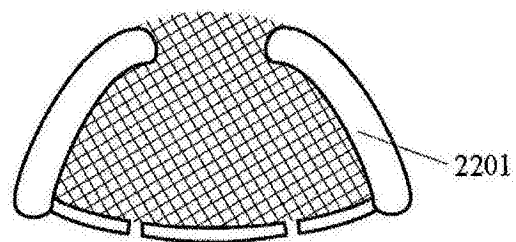


图28

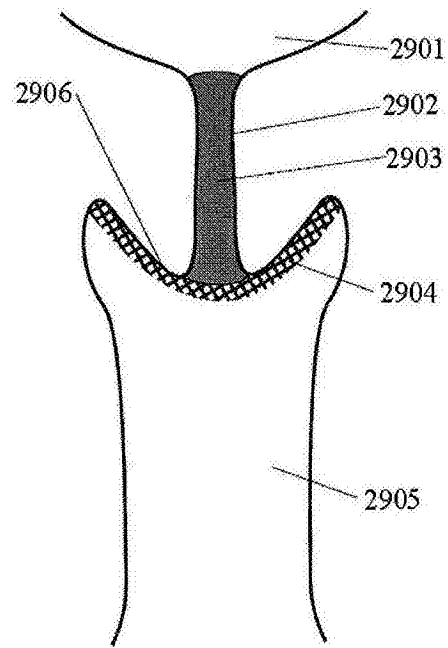


图29

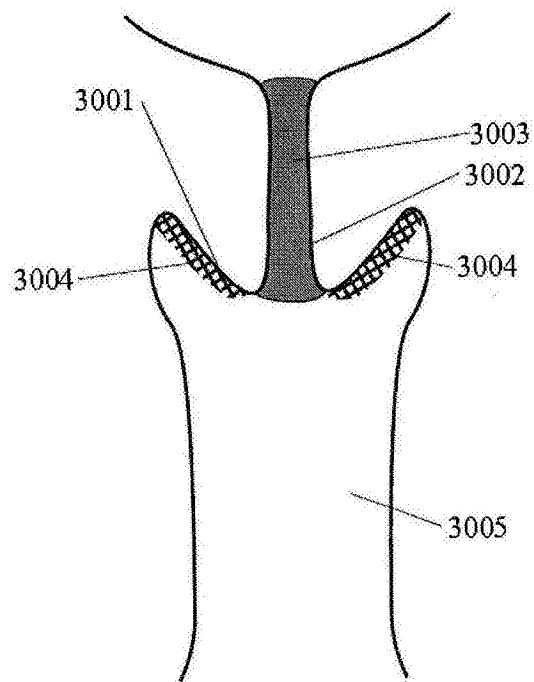


图30

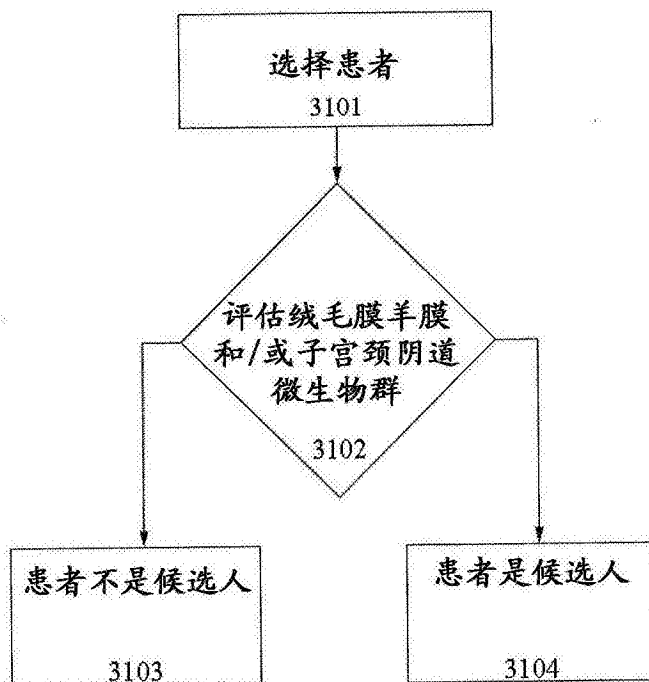


图31

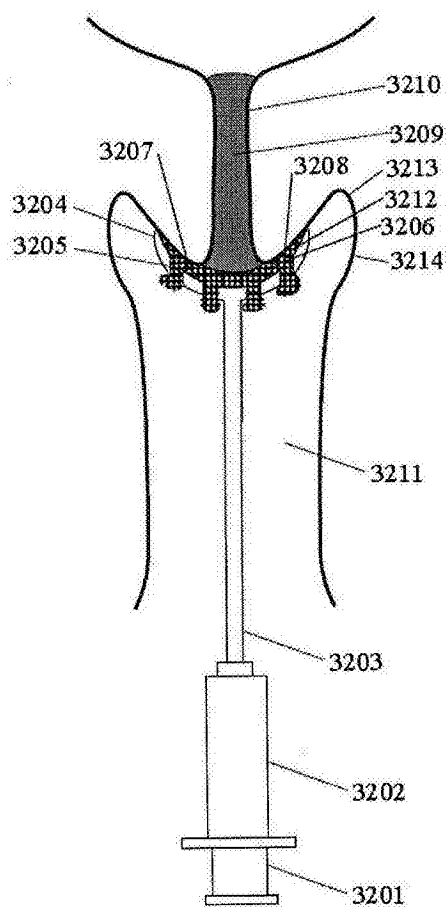


图32

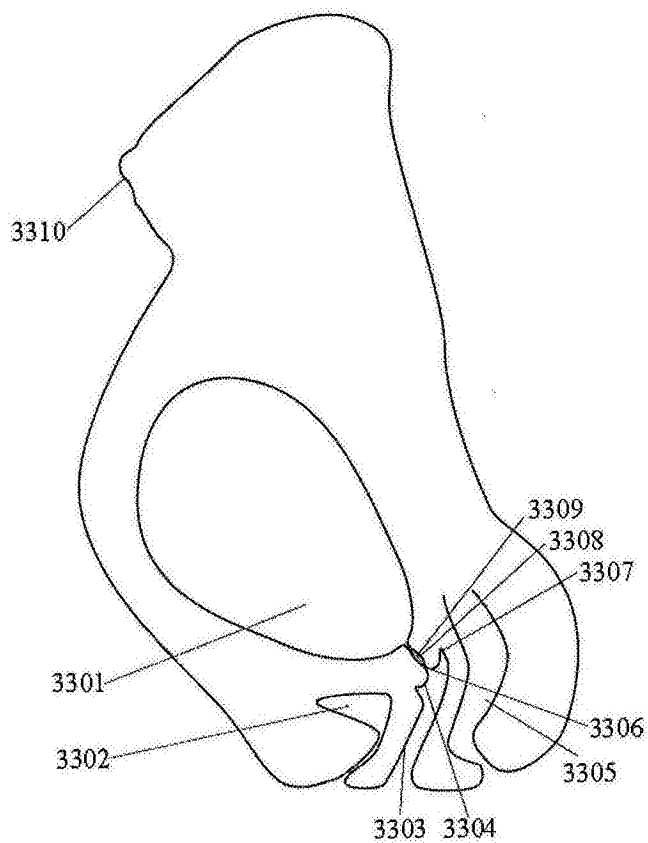


图33

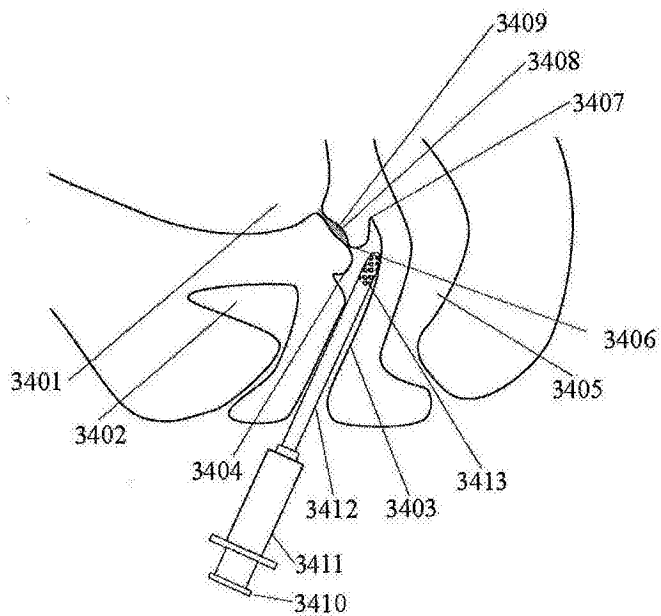


图34

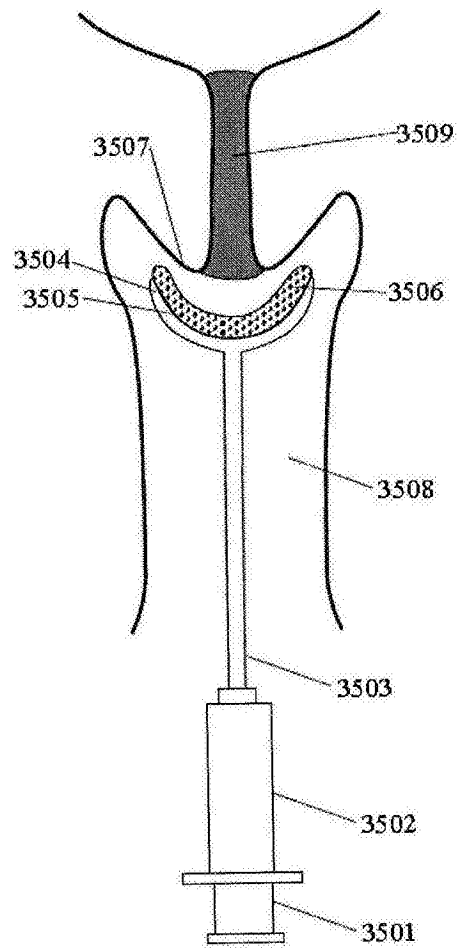


图35

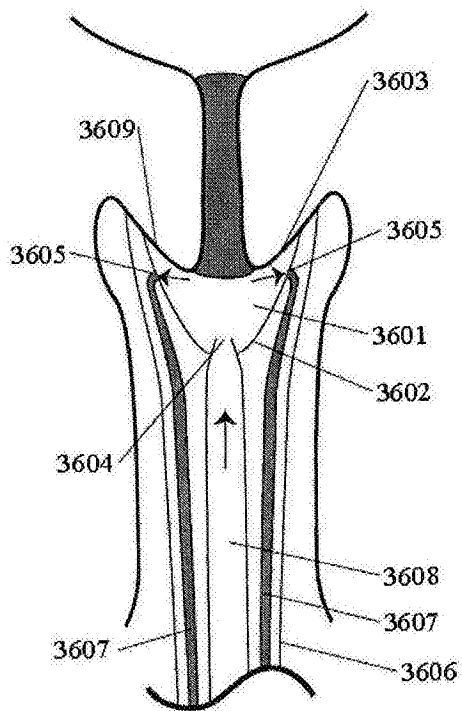


图36

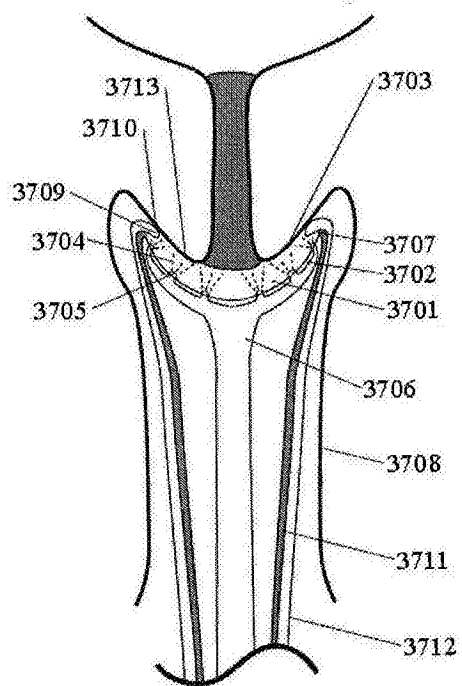


图37

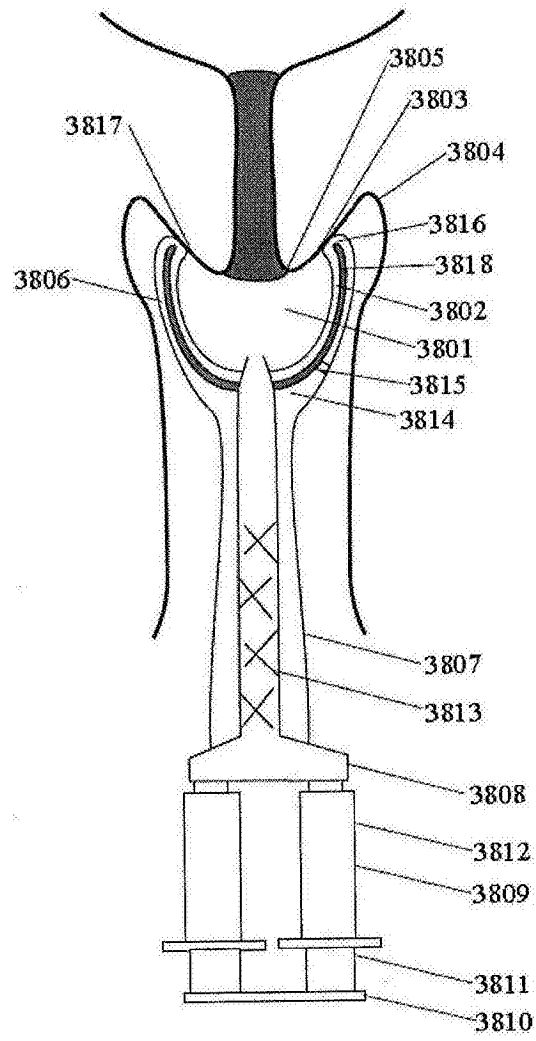


图38

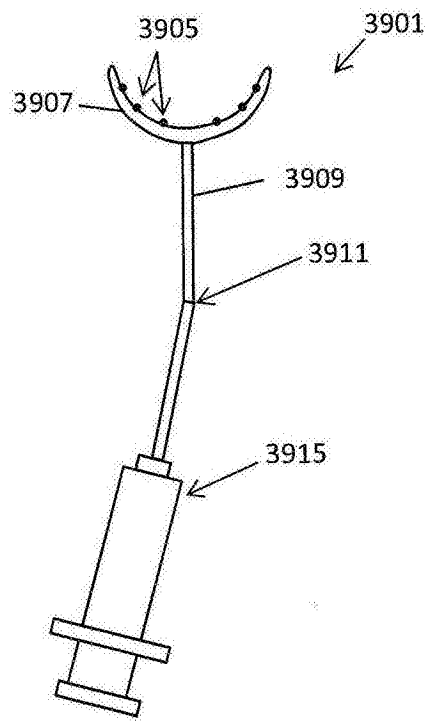


图39

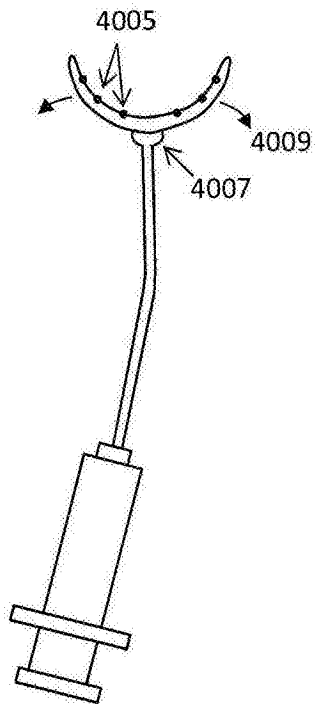


图40

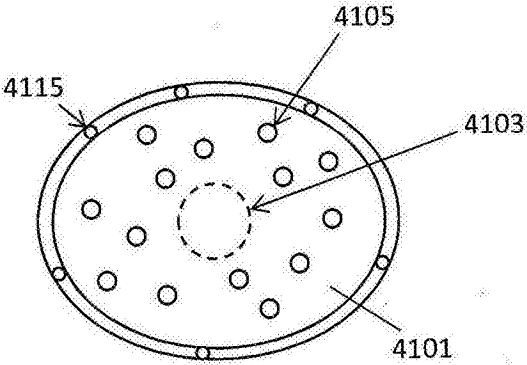


图41

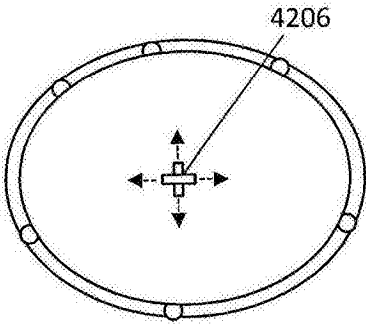


图42

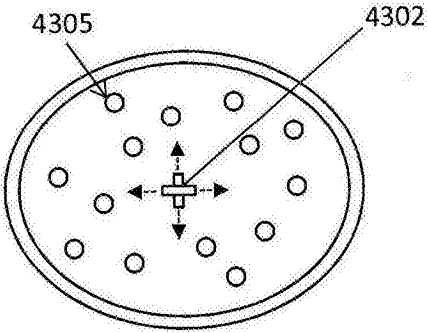


图43