



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0003890
(43) 공개일자 2016년01월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 17/12 (2006.01) *A61B 17/22* (2006.01)
A61B 18/26 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61B 17/12022 (2013.01)
A61B 17/12099 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7036014(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2007년09월28일
 심사청구일자 空
- (62) 원출원 특허 10-2009-7008744
 원출원일자(국제) 2007년09월28일
 심사청구일자 2012년09월27일
- (85) 번역문제출일자 2015년12월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2007/079854
- (87) 국제공개번호 WO 2008/042756
 국제공개일자 2008년04월10일
- (30) 우선권주장
 60/848,244 2006년09월29일 미국(US)
- (71) 출원인
 플루로메드, 인코포레이티드
 미국 매사추세츠 우번 올림피아 애브뉴 25-케이
 (우:01801)
- (72) 발명자
 보겔, 장-마리
 미국 01773 매사추세츠 링컨 오크 매도우 로드 5
 월키, 제임스, 에이.
 미국 02176 매사추세츠 멜로즈 빈톤 스트리트 76
- (74) 대리인
 특허법인 남엔드남

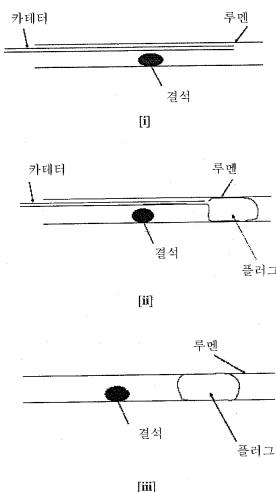
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 쇄석술 동안 결석 및 단편 역류를 방지하는 방법

(57) 요약

본 발명의 일 양태는 생체 해부학적 루멘을 차단하거나 루멘에 존재할 수 있는 결석 (예를 들어, 생물학적 응집물, 예컨대, 요로, 방광 및 췌장 스톤)을 제거할 경우 주위 체조직에 손상을 입힐 위험도를 경감시키는 결석증 치료 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 중합체 플러그를 사용하여 결석 원위의 루멘을 차단시키는 방법으로서, 쇄석술로부터 생성된 결석 단편이 루멘 위로 이동하는 것을 방지하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 이중 루멘 카테터를 사용하여 결석 근위에 두 용액을 주입하고, 상기 용액을 혼합하여 중합체 플러그를 형성시킨다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61B 17/12109 (2013.01)
A61B 17/12186 (2013.01)
A61B 17/12195 (2013.01)
A61B 17/22012 (2013.01)
A61B 18/26 (2013.01)
A61B 2017/22067 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

제 1 조성물을 결석의 원위로 포유동물 루멘에 주입하고;

중합체 플리그를 형성시키고;

상기 결석에 에너지를 가하여 상기 결석을 다수의 단편으로 단편화시키는 단계를 포함하는, 쇄석 (lithotripsy) 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 제 2 조성물을 상기 결석 원위로 상기 포유동물 루멘에 주입하고, 제 2 조성물을 제 1 조성물과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 결석으로부터 상기 플리그까지의 간격이 약 1cm 내지 약 5cm인 방법.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 결석으로부터 상기 플리그까지의 간격이 약 2cm 내지 약 4cm인 방법.

청구항 5

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 결석으로부터 상기 플리그까지의 간격이 약 3cm인 방법.

청구항 6

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 경피 접근 장치 (percutaneous access device)를 통해 상기 루멘으로 주입되는 방법.

청구항 7

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 카테터 또는 주사기를 통해 상기 루멘으로 주입되는 방법.

청구항 8

제 2항에 있어서, 상기 제 2 조성물이 경피 접근 장치를 통해 상기 루멘으로 주입되는 방법.

청구항 9

제 2항에 있어서, 상기 제 2 조성물이 존재하며, 카테터 또는 주사기를 통해 상기 루멘으로 주입되는 방법.

청구항 10

제 7항 또는 제 9항에 있어서, 카테터가 사용되며, 카테터는 이중 루멘 카테터 또는 삼중 루멘 카테터인 방법.

청구항 11

제 7항 또는 제 9항에 있어서, 카테터가 사용되며, 카테터는 1-10 프렌치 (French) 크기인 방법.

청구항 12

제 7항 또는 제 9항에 있어서, 카테터가 사용되며, 카테터는 1.5-3 프렌치 크기인 방법.

청구항 13

제 7항 또는 제 9항에 있어서, 카테터가 사용되며, 카테터가 중합체 용액 이외의 또는 중합체 용액에 더하여 하

나 이상의 유체를 분배하는데 사용되는 방법.

청구항 14

제 7항 또는 제 9항에 있어서, 주사기가 사용되며, 주사기는 1-100cc 주사기인 방법.

청구항 15

제 7항 또는 제 9항에 있어서, 주사기가 사용되며, 주사기는 1-50cc 주사기인 방법.

청구항 16

제 7항 또는 제 9항에 있어서, 주사기가 사용되며, 주사기는 1-5cc 주사기인 방법.

청구항 17

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 제 1 조성물의 상기 주입이 수동으로 또는 자동 주사기 푸셔 (pusher)에 의해 수행되는 방법.

청구항 18

제 2항에 있어서, 제 2 조성물의 상기 주입이 수동으로 또는 자동 주사기 푸셔에 의해 수행되는 방법.

청구항 19

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 에너지가 어쿠스틱 충격파 (acoustic shock wave), 공압 진동 (pneumatic pulsation), 전동 유압 충격파 (electrical hydraulic shock wave) 또는 레이저 빔인 방법.

청구항 20

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 루멘이 신장, 담낭, 요관, 방광, 췌장, 침샘, 소장 또는 대장이거나 이의 일부인 방법.

청구항 21

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 루멘이 요관 또는 신장이거나 이의 일부인 방법.

청구항 22

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 결석이 신장 스톤, 췌장 스톤, 침샘 스톤, 또는 담낭 스톤인 방법.

청구항 23

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 결석이 신장 스톤인 방법.

청구항 24

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 방법.

청구항 25

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 조영제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 26

제 2항에 있어서, 상기 제 2 조성물이 조영제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

제 25항 또는 제 26항에 있어서, 상기 조영제가 방사선 불투과성 물질, 상자성 물질 (paramagnetic materials), 중원자, 전이 금속, 란탄족, 악티늄족, 염료 및 방사성 핵종 함유 물질로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 28

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 음이온, 양이온 또는 비이온성 가교 중합체를 포함하는 방법.

청구항 29

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 알부민, 프로타민, 피브린, 피브리노겐, 케라틴, 릴린, 카세인 또는 이들의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 30

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 히알루론산 또는 키토산, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 31

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 알기네이트, 페틴, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 이들의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 32

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 알긴산, 나트륨 알기네이트, 칼륨 알기네이트, 나트륨 젤란, 칼륨 젤란, 카르복시메틸셀룰로오스, 히알루론산, 폴리비닐 알코올 또는 이들의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 33

제 2항에 있어서, 상기 제 2 조성물이 포스페이트, 시트레이트, 보레이트, 숙시네이트, 말레이트, 아디페이트, 옥살레이트, 칼슘, 마그네슘, 바륨, 스트론튬, 또는 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 가교제를 포함하는 방법.

청구항 34

제 33항에 있어서, 상기 중합체 플러그중의 상기 가교제의 농도 (w/w)가 약 1% 내지 약 0.005%인 방법.

청구항 35

제 33항에 있어서, 상기 중합체 플러그중의 상기 가교제의 농도 (w/w)가 약 0.5% 내지 약 0.005%인 방법.

청구항 36

제 33항에 있어서, 상기 중합체 플러그중의 상기 가교제의 농도 (w/w)가 약 0.1% 내지 약 0.005%인 방법.

청구항 37

제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 알긴산, 나트륨 알기네이트, 칼륨 알기네이트, 나트륨 젤란 또는 칼륨 젤란을 포함하고, 상기 제 2 조성물이 칼슘, 마그네슘 또는 바륨을 포함하는 방법.

청구항 38

제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 알긴산, 나트륨 알기네이트 또는 칼륨 알기네이트를 포함하고, 상기 제 2 조성물이 칼슘을 포함하는 방법.

청구항 39

제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 나트륨 젤란 또는 칼륨 젤란을 포함하고, 상기 제 2 조성물이 마그네슘을 포함하는 방법.

청구항 40

제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 히알루론산을 포함하고, 상기 제 2 조성물이 칼슘을 포함하는 방법.

청구항 41

제 2항에 있어서, 상기 제 1 조성물이 폴리비닐 알코올을 포함하고, 상기 제 2 조성물이 보레이트를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 결석증은 인체의 통로 (passage)내에 형성된 결석 또는 "스톤(stone)"을 특징으로 하는 일반적인 인간 병 (ailment)이다. 신체내의 거의 모든 통로에서의 스톤이 문서화되어 있고, 신장 결석 (신결석증) 및 담석 (담석증)이 가장 일반적이다. 그러나, 그 위치에 상관없이, 스톤은 일반적으로 스톤이 존재하는 패시지 (예를 들어, 루멘)를 차단하는 매우 경질이고 비생산적인 덩어리이다.

[0002] 요관 또는 신장의 결석 (concretion)은 일반적으로, 신체의 미세한 균형의 파괴로 인해 발생한다. 특히, 신장은 물을 보존하도록 작동되어야 하나, 이들은 낮은 용해도를 갖는 물질도 배설해야 한다. 이러한 반대되는 요건은 식이요법, 기후 및 활성에 적응하는 동안 균형을 이루어져야 한다. 이러한 문제는 소변이 스톤-형성 무기 물의 결정화를 억제하는 물질을 함유하기 때문에 어느 정도 경감된다. 그러나, 소변이 불용성 물질로 과포화되는 경우, 분비율이 과도하고/거나 물 보존이 과도해지기 때문에, 결정이 형성되고, 성장하고 응집되어 스톤을 형성한다.

[0003] 작은 결정은 신장으로부터 소변으로 용이하게 배설되지만, 더 큰 스톤은 종종 신장으로부터 이동되어, 요관에 유입되거나 신우요관 연결부를 차단하여, 폐색 및 통증을 유발한다. 일부 스톤은 최종적으로 요관을 통과하지만, 이들의 통과는 전형적으로, 통증 및 출혈을 초래한다. 일반적으로, 이러한 통증은 너무 심해서, 이를 억제하기 위해 마취성 약물이 요구된다.

[0004] 신장 또는 요관으로부터의 스톤의 제거는 의약적으로, 기계적으로 또는 수술에 의해 수행될 수 있다. 널리 공지된 수술 기법은 방광으로부터 요관 위로 역행 방식으로 가요성 바스켓 (basket)을 통과시키고, 바스켓을 이용하여 스톤을 포획하는 것을 포함한다. 그러나, 바스켓은 포획후 제거되어야 하며, 단지 중간 크기 스톤에 대해서만 작용한다. 수술 기법 또한 신장 스톤 특히, 요관에 위치한 소위 사슴뿔 결석 (staghorn stone)을 제거하는데 사용되었다.

[0005] 또 다른 수술 기법인 경피 초음파 쇄석술은 견고한 방광경형 장치를 옆구리의 작은 절개부를 통해 신우에서 통과시켜야 하며, 스톤이 작은 초음파 트랜스듀서 (transducer)에 의해 파괴된 후, 직접 제거되어야 한다. 또 다른 수술 기법은 요관경을 통한 레이저 쇄석술이다. 이러한 수술 모두는 매우 고통스러울 수 있으며, 에너지 소비적이고, 고가이며, 이들이 스톤 및 단편의 완전한 제거를 항상 유도하는 것은 아니다. 체외 쇄석술로서 공지된 한 비침입성 기법은 신체 외부로부터 고밀도 충격파를 전달하여 신체내에서 스톤을 단편화시키는 것을 수반한다. 그 후, 생성된 스톤 단편은 소변으로 배출된다.

[0006] 스텐트(stent)가 또한, 요관 폐색을 완화시켜, 소변이 신장으로부터 방광으로 배출되게 하는데 사용되었다. 요관내의 스텐트의 존재는 작은 스톤 및 스톤 단편이 요관을 통과하는 것을 도울 수 있는 것으로 인정되었다. 스텐트를 포함하는 전형적 과정에서, 가이드 와이어는 요관을 통해 신우로 이동된다. 그 후, 중공의 가용성 실린더형 스텐트가 푸셔(pusher)에 의해 가이드 와이어로 진행된다. 그 후, 가이드 와이어 및 푸셔는 스텐트 및 신체로부터 배출되어, 소변이 통과할 수 있는 개방된 루멘을 유도한다. 그러나, 실린더형 스텐트에 의해 경계지어진 루멘이 요관 자체보다 더 작기 때문에, 가장 작은 스톤 및 슬러지를 제외한 모든 스톤 및 슬러지가 통과하는 것이 불가능하게 된다. 많은 경우에, 스톤 단편은 종종 개방된 스텐트 통로를 차단한다.

[0007] 스톤 질환에 대해 요관경을 수행하는 모든 비뇨기과의는 원위 또는 근위의 요관 스톤이 머리쪽으로 이동하여 막시야에서 벗어나거나 미치지 않는 곳으로 이동하는 것을 무력하게 보고만 있었던 경험이 있다. 스톤 역류 이동 (retrograde stone migration)은 더 긴 수술 시간, 더욱 침입적인 내시경 및 잔여 스톤의 증가 및 이차 수술의 필요를 초래하여, 더 많은 사망률 및 더 많은 비용을 발생시킨다. 상부 및 하부 요관 스톤에 대한 바람직한 치료법으로서 현재 권고되는 요관경은 수술중 스톤 이동 문제를 증대시킨다.

[0008] 원위 요관 스톤 (즉, 엉덩혈관 또는 그 아래)은 일반적으로 일부 근위 요관 팽창을 초래한다. 요관경 또는 관주, 레이저 파열, 압식 쇄석기 (pneumatic lithotriptor)의 파동, 또는 전동유압 전극 (electrohydraulic electrode)의 스파크에 의한 스톤 제거는 스톤을 머리쪽으로 추진시켜, 반경성 요관경의 연성 요관경으로의 교체, 스텐팅 또는 이차 수술이 요망된다. 표면적으로는 똑바른 원위 요관 스톤은 복잡한 문제로 빠르게 악화될 수 있다. 내시경 전문가에 의해 공개된 데이터에 따르면, 이차 수술이 요망되는 근위 이동은 원위 요관 스톤의

4-5%로 발생한다; 그러나, 일반적인 시술에서 이동하는 스톤의 백분율이 현저하게 더욱 높을 것이다. 게다가, 공개된 데이터는 한번에 성공적으로 치료되었으나, 더욱 침습적인 과정 예컨대, 다른 불필요한 스텐트 또는 연성 요관경 (약 US\$500/사용)의 사용이 요구되는 결석 (calculi)의 이동을 반영하지 않았다. 상부 요관의 결석 (calculi) (즉, 엉덩이 혈관 위)은 요관경검사 동안 머리쪽으로 더욱 이동할 것으로 보인다. 마이오 클리닉 그룹 (Mayo Clinic group)은 근위 요관 스톤의 단지 72%의 성공적인 치료를 보고하였다. 평균 비뇨기과의로부터의 결과는 아마도 이렇게 좋지는 않을 것이다. 베를린의 한 단체는 압식 쇄석기를 사용하여 근위 요관 스톤의 40% 초과의 이동을 보고하였으며, 압식 쇄석기가 중위 또는 근위 요관 스톤에 대해서는 사용되지 않아야 한다고 결론내렸다. 7,000개가 초과하는 압식 쇄석기가 사용되는 것을 고려할 때, 이는 심각한 문제이다. 이러한 문제에 대한 놀라운 해결책이 본원에 기술되어 있다.

[0009] 발명의 요약

본 발명의 일 양태는 결석증의 치료법을 제공한다. 중요하게는, 본 발명은 체내 해부학적 루멘을 차단하거나 다르게는, 루멘내에 존재할 수 있는 결석 (즉, 생물학적 결석, 예컨대, 요로, 담낭 및 췌장 스톤)을 제거할 경우 주위 체조직에 손상을 입힐 위험도를 경감시킨다. 주목하게는, 본 발명은 결석증 치료법을 현저하게 개선시키며, 동시에 조직 손상 위험도를 감소시키고, 처리 시간을 감소시킨다. 중요하게는, 본 발명은 쇄석술 동안 단편의 역류를 방지한다.

일 구체예에서, 본 발명은 중합체 플러그를 이용해 결석으로부터 원위의 루멘을 폐색시켜, 쇄석술로 인한 결석 단편이 루멘 위로 이동하는 것을 방지하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 본 방법은 통상적인 쇄석술에 대한 대안으로서 사용된다. 특정 구체예에서, 이중 루멘 카테터를 사용하여 두 용액을 결석 근위에 주입하며, 상기 용액이 혼합되어 중합체 플러그가 형성된다.

중요하게는, 본 발명의 조성물 및 방법은 시중의 재료와는 구별되는 이점을 갖는다 (예컨대, 보스톤 사이언티픽 스톤 콘 (Boston Scientific's Stone Cone) 및 쿡스 N-트랩 (COOK'S N-Trap)). 모든 제품이 어느 정도는 스톤 전방 이동을 방지하지만, 본 발명의 독특한 설계는 적출하기에는 너무 큰 스톤을 방출시키고, 스톤 단편 (직경이 1mm 미만인 스톤을 포함)의 분산을 억제하는데 이상적이다. 또한, 다른 방법과 달리, 본 방법에서는, 스톤의 앞에 아무 것도 놓이지 않으며; 따라서, 단편화 공정이 방해되지 않는다. 끝으로, 특정 구체예에서, 레이저에 의해 절단되지 않는 사용된 조성물의 강건함이 추가적인 이점을 제공한다.

도면의 간단한 설명

도 1 및 2는 신체내 쇄석술 동안 결석 (예를 들어, 스톤)의 역류 이동을 방지하는 방법에서 다양한 단계를 나타내고 있다. 요지: [i] 결석 뒤에 주입하기 위해 카테터를 위치시킨다; [ii] 본 발명의 조성물을 주입하여 플러그를 형성시킨다; [iii] 카테터를 회수하여 작업 공간을 확보하한다; [iv] 쇄석을 진행한다; [v] 플러그로 쇄석 동안 형성된 단편의 이동을 차단한다; 및 [vi] 염수로 관주하여 플러그를 용해시킨다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 개요

본 발명은 결석 뒤에 일시적 플러그를 주입함으로써 쇄석술의 성공률을 현저하게 증가시키고, 조직 손상 위험도를 감소시켰다 (체내 쇄석술). 본 발명은 체내 해부학적 루멘을 차단할 수 있거나 다르게는, 루멘내에 존재할 수 있는 물질 (즉, 생물학적 결석, 예컨대, 요로, 담낭 및 췌장 스톤)을 제거하기 위해 쇄석술을 수행할 경우 주위 체조직에 손상을 입힐 위험도를 경감시켰다.

본 발명의 일 양태는 하나 이상의 조성물 (특정 구체예에서, 두 조성물)을 루멘에 주입하여 플러그를 형성시켜 체외 또는 체내 쇄석술 동안 결석 또는 이의 단편의 이동을 차단하는 것에 관한 것이다. 일 구체예에서, 본 발명은 단편화 과정 동안 생성된 결석 단편의 상향 이동을 차단한다. 특정 구체예에서, 루멘은 염수로 린싱함으로써 세척되며, 염수는 플러그를 용해시킨다. 용해된 플러그의 분해 및 플러싱은 또한 루멘으로부터 결석 단편을 플러싱시킨다. 특정 구체예에서, 사용된 조성물은 조직-접착 특성을 갖지 않는다. 즉, 이들은 배치되는 루멘에 불가역적으로 결합되지 않는다. 또한, 이러한 물질은 특정 조건하에서만 상변화되기 때문에, 상기 물질은 원래 위치에서 "경화"되지 않는다.

중요하게는, 본 발명은 주위 조직의 외상을 최소화시키면서 에너지의 결석, 및 이의 생성 물질 또는 기타 생물학적 및 비생물학적/이종 물질로의 반복되거나 연속적인 적용을 가능하게 한다. 본 발명은 쇄석술의 성공률을

현저하게 증가시키며, 조직 손상율을 저하시키고, 처리에 필요한 시간을 감소시킨다.

[0018] 정의

[0019] 편의를 위해, 본 명세서, 실시예 및 첨부된 청구범위에 사용된 특정 용어를 여기에 기록하였다.

[0020] 단수 형태는 문법적 대상의 하나 또는 하나 초과 (즉, 하나 이상)을 나타내고자 본원에 사용된다. 예를 들어, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소들을 의미한다.

[0021] 용어 "조영제"는 포유동물 피검체에 주입 동안에 예를 들어, 라디오그래피 또는 플루오로스코피에 의한 모니터링 및 검출 방법에 의해 모니터링될 수 있는 물질을 의미한다. 조영제의 한 예로는 방사선 불투과성 물질이 있다. 방사선 불투과성 물질을 포함하는 조영제는 수용성 또는 불수용성일 수 있다. 수용성 방사선 불투과성 물질의 예로는 메트리즈아미드, 아이오파미돌, 아이오탈라메이트 나트륨, 아이오도마이드 나트륨, 및 메글루민을 포함한다. 불수용성 방사선 불투과성 물질의 예로는 금속 및 금속 산화물 예컨대, 금, 티타늄, 은, 스테인레스 강철, 이의 산화물, 산화알루미늄, 산화지르코늄 등을 포함한다.

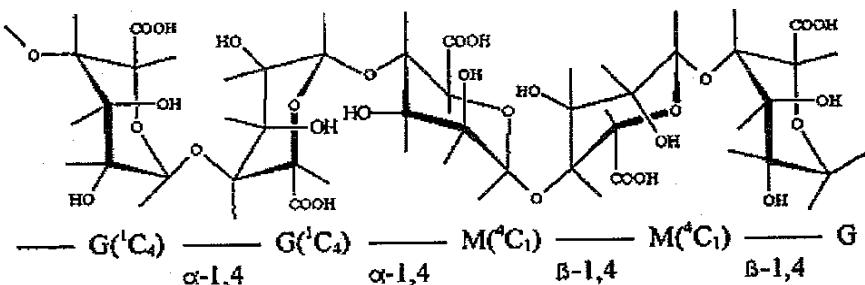
[0022] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "중합체"는 2개 이상의 올리고머 유닛의 화학적 결합에 의해 형성된 분자를 의미한다. 화학적 유닛은 일반적으로, 공유 결합에 의해 연결된다. 중합체에서 두개 이상의 조합 유닛은 동일할 수 있으며, 이 경우, 중합체는 동종중합체 속한다. 이들은 또한 상이할 수 있으며, 따라서, 중합체는 상이한 유닛의 조합물일 것이며, 이러한 중합체는 공중합체에 속한다.

[0023] 본원에 사용된 바와 같은 "가교"는 개별적 중합체 사슬이 공유 결합 ("화학적 가교") 또는 이온 결합 ("이온 가교")에 의해 연결되어 삼차원 네트워크를 형성하는 경우를 말한다. 특정 중합체에서, 이러한 종류의 과정은 젤 생성 효과를 갖는다.

[0024] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "생체적합성"은 살아있는 조직에 독성, 손상 또는 면역 반응을 유도하지 않아 생체에 적합한 성향을 갖는다는 것을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비-조직 접착제"는 생물학적 조직에 접착되지 않는 물질 (예를 들어, 중합체 플러그)를 의미한다.

[0025] 본원에 사용된 바와 같은 "겔라틴"은 피부, 골, 연골, 인대 등으로부터 추출된 콜라겐의 부분 가수분해에 의해 생성된 단백질 생성물에 관한 것이다. 젤라틴에서, 개별 콜라겐 가닥 사이의 천연 분자 결합은 더욱 용이하게 재배열되는 형태로 파괴된다. 가열되는 경우 젤라틴은 용융되며, 다시 냉각되면 고형화된다. 물과 함께 반고형 콜로이드 젤을 형성한다.

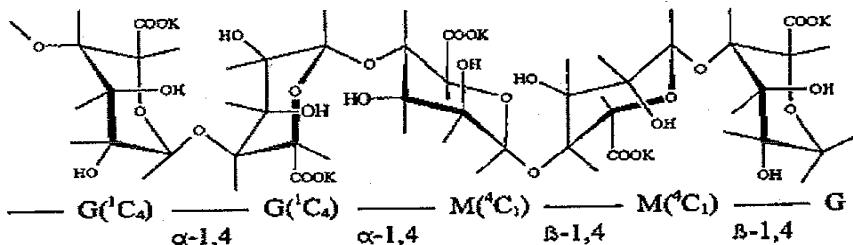
[0026] 본원에 사용된 바와 같은 "알긴산"은 다양한 갈조류 (폐오파세; *Phaeophyceae*)로부터 수득된 천연 친수성 콜로이드 폴리사카라이드이다. 이는 백색 내지 황갈색 섬유, 입상, 과립 또는 분말 형태로 발생한다. 이는 주로 β -1,4-연결된 D-만노론산 및 α -1,4-연결된 L-글루쿠론산의 잔기로 이루어진 선형 공중합체이다. 이러한 단량체는 하기와 같이, 두개의 산성 단량체의 교대 서열을 인접시키는 영역에 의해 분리된 동종중합성 블록에 배열된다:



[0027]

[0028] 구조 유닛의 화학식량은 176.13 (이론상; 실제적 평균은 200임)이다. 거대분자의 화학식량은 약 10,000 내지 약 600,000 (전형적 평균)이다.

[0029] "나트륨 알기네이트" 및 "칼륨 알기네이트"는 알긴산의 염이다. 예를 들어, "칼륨 알기네이트"는 하기에 도시되어 있다:

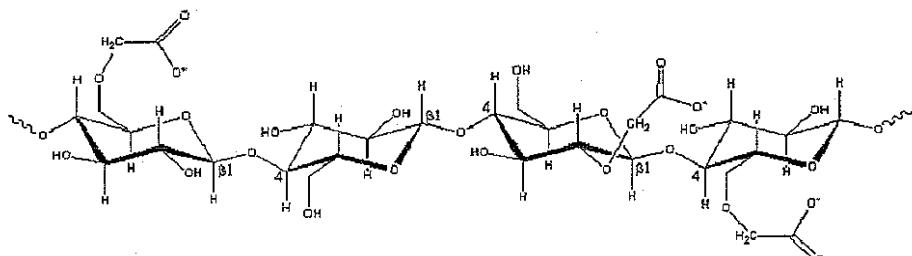


[0030]

"겔란 겸"은 슈도모나스 엘로데아(*Pseudomonas elodea*)에 의한 카르보히드레이트의 순수 배양 발효에 의해 생성되고, 이소프로필 알코올로 회수하여 정제되고, 건조되고 분쇄된 고분자량 폴리사카라이드 겸이다. 고분자량 폴리사카라이드는 주로, 하나의 람노스 (ramnose), 하나의 글루쿠론산, 및 두개의 글루코오스 유닛의 테트라사카라이드 반복 유닛으로 이루어지며, O-글리코시드 연결된 에스테르로서 아실 (글리세릴 및 아세틸) 기로 치환된다. 글루쿠론산은 혼합된 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염에 중화된다. 일반적으로, 이는 발효 과정으로부터 생성된 소량의 질소 함유 화합물을 함유한다. 이의 화학식량은 약 500,000이다. "나트륨 겔란" 및 "칼륨 겔란"은 겔란 겸의 염이다. 겔 줄 전이는 농도에 따라 약 50°C에서 발생한다.

[0032]

카르복시메틸셀룰로오스 (CMC)는 천연 셀룰로오스로부터 유래된 중합체이다. 셀룰로오스와는 달리, CMC는 고도의 수용성을 띤다. CMC 구조는 셀룰로오스의 β -(1,4)-D-글루코파라노스 중합체를 기초로 한다. 하기 도시된 바와 같은 상이한 제조물은 상이한 치환도를 가질 수 있으나, 일반적으로 단량체당 0.6 - 0.95 유도체 범위이다:

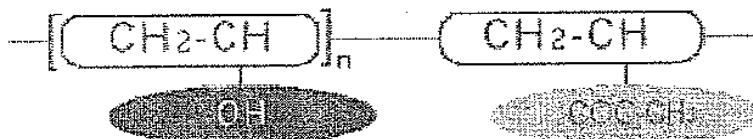


[0033]

CMC 분자는 고치환 및 저치환의 불규칙 유도체화 제공 영역을 갖는 천연 셀룰로오스 보다 평균적으로 다소 짧다. 이러한 치환은 대부분 2-O- 및 6-O-연결되며, 이어서 중요한 순서대로, 2,6-디-O- 이어서, 3-O-, 3,6-디-O-, 2,3-디-O-, 마지막으로 2,3,6-트리-O-연결된다. 치환 과정은 불규칙 공정 보다 약간 조합적 (잔기내에서)이며, 이는 예상된 비치환된 및 삼치환된 영역 보다 약간 더 높은 영역을 제공한다. CMC 분자는 저농도에서 대부분 신장되나 (로드형), 더 높은 농도에서는, 분자는 중복되고 코일링되며, 고농도에서는, 엉클어져 겔을 형성한다. 이온 강도가 증가하고, pH가 감소하면, 점도를 저하시키는데, 그 이유는 이들이 중합체를 더욱 코일링시키기 때문이다. 평균 사슬 길이 및 치환도가 중요하다: 더욱 소수성인 저치환된 CMC는 표면성이나, 더욱 신장되고 더욱 치환된 CMC는 의가소성을 띤다. 낮은 pH에서, CMC는 카르복실산과 유리 히드록실기 사이의 락тон화를 통해 가교를 형성할 수 있다.

[0035]

"폴리 비닐 알코올" (PVA)은 폴리 비닐 에스테르 예컨대, 아세테이트의 가수분해에 의해 합성된 수용성 중합체이며, 섬유의 제조에 사용된다. 열가소성 PVA는 비닐 에스테르 예컨대, 비닐 아세테이트의 전체적인 또는 부분적인 가수분해에 의해 아세틸 기의 일부 또는 전부가 히드록실기로 대체됨으로써 생성된다. 예를 들어:

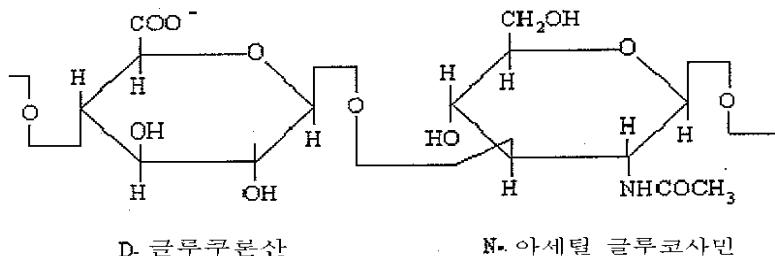


[0036]

특정 구체예에서, 폴리비닐 알코올 (PVA)는 비닐 아세테이트 (VAM)를 중합시킨 후, 폴리비닐 아세테이트 (PVAc) 중합체를 가수분해함으로써 생성된 합성 수지이다. 중합도 (degree of polymerisation)는 분자량 및 용액중의 점도를 결정한다. 가수분해도 (비누화)는 폴리비닐 아세테이트의 폴리비닐 알코올로의 변환 범위를 나타낸다. 예를 들어, n (가수분해도)은 약 68.2 내지 약 99.8mol%일 수 있으며, MW (중량 평균 분자량)은 약 10,000 내지

약 190,000일 수 있다.

히알루론산 (HA)은 글루쿠론산 및 N-아세틸 글루코사민의 반복 이랑체 유닛으로 이루어진 중합체이다. 이는 극도의 고분자량일 수 있으며 (칠백만 달톤에 달하며), 세포외 매트릭스중에 발견된 착물 프로테오글리칸 응집물의 코어를 형성한다. HA는 β -1-3 및 β -1-4 글리코시드 결합에 의해 교대로 연결된 글루쿠론산 (GlcUA) 및 N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc)으로 이루어진 선형의 비분지된 다음이온 디사카라이드 유닛으로 구성된다. 이는 콘드로이틴 설페이트, 테르마틴 설페이트 및 해파란 설페이트를 포함하는 글리코사미노글리칸 패밀리의 구성원이다. 이러한 패밀리의 다른 구성원과 달리, 이는 단백질에 공유적으로 결합하지 않는 것으로 나타났다.



중성 수용액으로 혼입되는 경우, 물분자와 인접한 카르복실 및 N-아세틸 기간에 수소 결합 형성이 발생한다. 이는 중합체에 구조적 강성을 부여하며, 이는 이의 가요성을 제한한다. 수소 결합 형성은 중합체의 독특한 수 결합력 및 보유력을 유도한다. 이는 또한, 수-결합력은 직접적으로, 분자의 분자량과 관련있는 것으로 결론내려 진다. 6리터 이하의 물이 HA 그램당 결합될 수 있다.

HA 용액은 점탄성 (viscoelastic) 및 의가소성 (pseudoplastic)을 특징으로 한다. 이러한 레올로지는 매우 희석된 심지어 중합체 용액에서도 발견되며, 여기서 매우 점성인 젤이 형성된다. 생물질로서의 이의 용도에 있어서 중요한 HA 용액의 점탄성은 HA 사슬의 분자량 및 농도에 의해 조절된다. 상이한 공급원으로부터의 HA의 분자량은 다분산성이며, 10^4 내지 10^7 Da로 매우 다양하다. 세포 막을 통한 생성된 HA의 분출은 자연스러운 중합체 심장을 허용하여 매우 높은 분자량의 분자를 허용한다

용어 "결석 (concretion)"은 함께 성장, 응결, 응축, 응고, 경화 등에 의해 형성된 고형의 하나 이상의 응괴 또는 결절을 의미한다. 일반적 동의어로는 예를 들어, 결석 (caliculi), 스톤, 응괴 (clot), 톤 (tone) 또는 럼프 (lump)가 있다. 종종, 유기체에서, 결석은 중공 기관 또는 관에서 발견된 무기 염의 경질의 럼프이다. 한 구체예에서, 결석은 유기체의 기관 (예를 들어, 심장)내에서 발견된 스톤형 물체를 나타낸다.

용어 "루멘"은 튜브형 구조 또는 중공 기관에 내포된 공간, 예컨대, 동맥, 정맥, 신장, 담낭, 요관, 방광, 췌장, 침샘, 소장 또는 대장의 내부 (즉, 생물학적 시스템내의 개방부, 스페이스 또는 강)를 나타낸다. 루멘은 루멘을 통과하는 물질의 흐름 방향에 기초하여 "유입구" 및 "배출구"를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이, 루멘에서 주어진 물체로부터의 "상류"는 상기 물체와 루멘 유입구 사이를 의미하며, 루멘에서 주어진 물체로부터의 "하류"는 상기 물체와 루멘의 배출구 사이를 의미한다.

본원에 사용된 바와 같은 "쇄석"은 스톤을 조각내거나 부수는 공정, 수술 또는 기법을 나타낸다. 쇄석은 또한 경피적 신해석술 (percutaneous nephrolithotomy)와 같은 절차를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 "결석증"은 인간의 루멘 또는 통로내에 형성된 결석 또는 "스톤"을 특징으로 하는 일 반적인 임상 병증을 나타낸다.

결선

결석은 신체의 특정 부위, 예컨대, 신장, 췌장, 요관 및 담낭에서 발생할 수 있다. 생물학적 결석이 특히, 이들이 무기 염으로 이루어진 경우, 결석 또는 스톤으로서 불려지는 경우는 드물지 않다. 예를 들어, 담즙 시스템에서 발견된 결석은 담석으로 불린다. 방광내에 형성된 것은 종종 방광 결석 또는 방광 스톤, 및 시스톨리쓰(cystolith)으로 공지되어 있다. 신장에서 발생하는 결석은 종종 신장 스톤으로 불린다. 또한, 결석은 요관에서 발생할 수 있다; 이것은 일반적으로 신장에서 발생한 결석이 불완전하게 통과된 결과이다. 방광의 결석은 또한 방광 결석 또는 방광 스톤, 및 시스톨리쓰로 공지되어 있다. 이는 또한, 침샘관 또는 침샘에서 관찰 가능하다.

생물학적 으로 관찰되는 결석에는 주로 4가지 유형이 있다. 결석의 대부분은 약 75%는 칼슘 함유형을 때때로 이

산칼슘과 혼합된 칼슘 옥살레이트로 이루어진다. 또 다른 15%는 마그네슘 암모늄 포스페이트로 이루어진다; 이들 결석은 종종 "삼중 스톤" 또는 녹각석으로 불린다. 대부분의 나머지 스톤은 요산 또는 시스틴으로 이루어진다. 상기 언급된 바와 같이, 결석이 너무 커서 자연스럽게 통과하지 못할 경우, 의학적 개입이 종종 요구된다.

[0049] 쇄석

더 큰 생물학적 결석은 종종 이들의 크기로 인해 체내로부터의 비수술적 제거가 어렵기 때문에 분쇄되어야 한다. 이러한 공정이 쇄석으로서 공지되어 있다. 결석 파괴 (예를 들어, 광, 화학적 또는 물리적 에너지에 의해)는 결석의 원래 위치로부터 생성된 단편을 분산시킬 것이다. 체내로부터 제거되지 않은 단편은 새로운 결석 형성을 위한 핵을 형성할 수 있기 때문에 모든 단편이 제거되는 것이 중요하다. 이러한 제거 과정은, 종종 파괴 공정으로 인해 단편이 체내의 접근불가능하거나 알려지지 않은 영역으로 이동하여 단편을 포획하고 제거하는 것을 저지시키거나 방해하기 때문에 어렵다.

[0051] 체내 쇄석술은 내시경에 의해 전진하고 결석 근처에 위치한 프로브를 이용한다. 단편화에 요구되는 에너지는 프로브를 통해 결석으로 전달되고, 처리 공정은 단편화 동안 가시화된다. 에너지 전달 방식은 다양할 수 있으며, 따라서, 체내 쇄석 기법은 하기 군으로 나누어 진다: 초음파, 레이저, 전동-유압 및 기계적/탄도 충격.

[0052] 마지막 그룹은 예를 들어, 결석 근처에서 폭발물을 폭발시키고, 폭발에 의해 생성된 충격파가 결석에 직접 작용하게 하여 이를 조각으로 분쇄시키는 것을 포함한다. 이러한 기법의 예는 외부 슬랜더튜브내에 삽입된 내부튜브를 포함하며, 폭발성 총 또는 기체-생성 총이 구비된 쇄석기에 대한 U.S. 특허 4,605,003에 기술되어 있다. 폭발총 또는 기체-생성 총의 폭발에 의해, 외부 슬랜더튜브 (outser slender tube) 또는 내부 튜브가 스톤에 충돌하여 이를 파괴한다.

[0053] 기계적 충격 기법의 예는 U.S. 특허 5,448,363에 기술되어 있으며, 여기에는 결석을 주기적으로 두드리는 해머 엘리먼트가 구비된 내시경 쇄석기가 기술되어 있다. 해머 엘리먼트는 공기의 선형 제트에 의해 공기 구동되어 주축 주위로 호를 그리며 진동되어 침골에 충격을 가한다. 기계적/탄도 원리에 기초한 쇄석기가 많은 다른 특허에도 공지되어 있다. 예를 들어, U.S. 특허 5,722,980 및 U.S. 특허 6,261,298.

[0054] 레이저 기법의 예가 레이저 광-탄도 섬유가 구비된 다용도 쇄석기로서, 상기 섬유를 통해 결석을 파쇄하는데 필요한 에너지가 전도되는 쇄석기에 대한 U.S. 특허 4,308,905에 기술되어 있다.

[0055] 초음파 기법은 비교적 인기가 있으며, 이의 안정도 및 유용성으로 인해, 널리 허용되고 있다. 이러한 원리에 따르면, 초음파 프로브는 결석에 직접 노출시 봉괴 효과를 갖는 고주파 초음파 에너지를 방출한다. 초음파 쇄석술이 유효하게 하기 위해서는 프로브 팁과 스톤의 직접적인 접촉이 필수적이다. 이러한 기법은 예를 들어, U.S. 특허 6,149,656에 기술된 바와 같은 많은 쇄석기에 이행된다.

[0056] 또한, 전동 유압 기법이 있으며, 이는 프로내에 배치된 두 전극 사이에 발화된 방전을 이용하여 충격파를 생성시키고, 결석을 둘러싸는 액체상을 통해 결석쪽으로 팽창시킨다. 문헌에서 전동 유압 쇄석은 "파워" 쇄석의 가장 오래된 형태로서 규정되어 있다. 전동 유압 쇄석기는 스톤 옆에 위치한 연성 프로브의 팁의 전극으로부터 고에너지 충격 방전을 방출시킨다. 이는 방광 스톤을 분쇄하는데 매우 효과적인 수단으로 간주되며, 이의 사용이 허용되었다. 전동 유압 쇄석 처리 동안 생성된 충격파는 충분한 에너지이기 때문에, 프로브는 연질 조직에 5mm 이내로 근접해서 사용되어서는 안되며, 그렇지 않을 경우 심각한 손상이 우려될 것이다. 방전이 액체상내에서 수행되기 때문에, 결석은 방전에 의해 초래된 충격파의 에너지, 주위 액체의 유압 및 액체 흐름중의 단편의 충돌의 조합에 의해 파괴된다.

[0057] 쇄석술에서, 에너지가 액체 매질을 통해 결석으로 간접적으로 전달되는 것이 용이하게 평가될 수 있다. 따라서, 단편화에 요구되는 에너지의 양은 에너지가 작업 액체를 통해 전달된 후에도 결석의 단편을 유도하기에 충분하도록 결석의 강도를 넘어서야 한다. 중합체 매트릭스내에 위치에 결석에 있어서는, 더욱 추가적인 에너지가 필요할 것이다. 불행하게도, 충격파 생성에 의해 이렇게 높은 에너지를 방출하는 것은 주위 조직에 해로울 수 있으며, 따라서, 환자에게 잠재적으로 위험할 수 있다.

[0058] 기계적 충격 에너지 또는 충격파를 유도함으로써 결석을 파괴하고자 하는 대부분의 모든 쇄석기의 또 다른 문제는 스톤이 일반적으로 각 전동 에너지에 의해 일반적으로 "변위 (displace)"하여, 이전 위치를 벗어나서 또 다른 위치로 "던져진다 (thrown)". 이러한 이동은 작업을 복잡하게 하며, 주위 조직에 기계적 손상을 초래할 수 있다. 본 발명을 이들 문제점 모두에 대해 논하고 있다.

- [0059] 본 발명의 선택된 중합체 및 방법
- [0060] 본 발명은 쇄석술의 성공률을 현저하게 증대시키고, 결석의 단편화 전에 결석의 뒤에 중합체 플러그를 형성시킴으로써 (체내 쇄석술) 조직 손상 위험도를 감소시킨다. 중요하게는, 본 발명은 쇄석술 동안 단편 역류를 방지한다.
- [0061] 본 발명의 중합체 플러그는 점성 중합체 조성물로부터 형성될 수 있다. 특정 구체예에서, 점성 중합체 조성물은 하나 이상의 물리적 현상 예컨대, pH 변화 및/또는 이온 상호작용에 의해 원래 위치에서 생성된다. 또 다른 구체예에서, 점성의 중합체 조성물은 생체외에서 생성된 후, 포유동물의 루멘으로 주입된다. 특정 구체예에서, 생성된 중합체 플러그는 조직 비접착제이다.
- [0062] 특정 구체예에서, 본 발명의 중합체 조성물은 예를 들어, 콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 알부민, 프로타민, 피브린, 피브리노겐, 케라틴, 릴린 (reelin), 카세인 또는 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된다. 사용될 수 있는 또 다른 유사한 단백질은 당업자에게 널리 공지되어 있다.
- [0063] 특정 구체예에서, 본 발명의 중합체 조성물은 히알루론산 또는 키토산, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0064] 특정 구체예에서, 본 발명의 중합체 조성물은 예를 들어, 알기네이트, 펩틴, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 합성 물질을 포함한다.
- [0065] 특정 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용된 중합체는 가교성 중합체이다. 일 구체예에서, 두 용액 즉, 중합체 용액과 가교제 용액은 각각 (예를 들어, 이중 루멘 카테터를 통해) 생물학적 루멘으로 주입되고, 여기서 이들은 젤화되어 중합체 플러그를 형성한다. 상기 중합체 용액은 음이온성 중합체, 양이온성 중합체 또는 비이온성 가교성 중합체를 포함할 수 있다. 이러한 중합체는 하기중 하나 이상의 포함할 수 있다: 알긴산, 나트륨 알기네이트, 칼륨 알기네이트, 나트륨 젤란, 칼륨 젤란, 카르복시메틸셀룰로오스, 히알루론산, 및 폴리비닐 알코올. 중합체 플러그를 형성시키기 위한 중합체의 가교는 음이온성 가교 이온, 양이온성 가교 이온, 또는 비이온성 가교제로 달성될 수 있다. 가교제는 비제한적으로, 하기중 하나 이상을 포함한다: 포스페이트, 시트레이트, 보레이트, 숙시네이트, 말레이트, 아디페이트, 옥살레이트, 칼슘, 마그네슘, 바륨 및 스트론튬. 중합체와 가교제의 예시적 쌍은 음이온성 중합체 단량체와 음이온 예컨대, 예를 들어, 알기네이트와 칼슘, 바륨 또는 마그네슘; 젤란과 칼슘, 마그네슘 또는 바륨; 또는 히알루론산과 칼슘을 포함한다. 비이온성 중합체와 화학 가교제의 예시적 쌍의 예로는 폴리비닐 알코올과 보레이트가 있다 (약알칼리성 pH에서).
- [0066] 본 발명의 일 양태는
- [0067] 제 1 조성물을 결석의 원위로 포유동물 루멘에 주입하고, 임의적으로 제 2 조성물을 상기 결석의 원위로 상기 포유동물 루멘에 주입하고, 제 2 조성물을 제 1 조성물과 접촉시켜 중합체 플러그를 형성시키는 단계; 및
- [0068] 에너지를 상기 결석에 유도하여 상기 결석을 많은 단편으로의 단편화를 유도하는 단계를 포함하는, 쇄석 방법에 관한 것이다.
- [0069] 특정 구체예에서, 본 발명은, 제 2 조성물이 주입되는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0070] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 결석으로부터 상기 플러그까지의 간격이 약 1cm 내지 약 5cm인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0071] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 결석으로부터 상기 플러그까지의 간격이 약 2cm 내지 약 4cm인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0072] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 결석으로부터 상기 플러그까지의 간격이 약 3cm인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0073] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 경피 접근 장치 (percutaneous access device)를 통해 상기 루멘으로 주입되는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0074] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 카테터 또는 주사기를 통해 상기 루멘으로 주입되는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0075] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 2 조성물이 경피 접근 장치를 통해 상기 루멘으로 주입되는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

- [0076] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 2 조성물이 카테터 또는 주사기를 통해 상기 루멘으로 주입되는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0077] 특정 구체예에서, 본 발명은, 카테터가 이중 루멘 카테터 또는 삼중 루멘 카테터인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0078] 특정 구체예에서, 본 발명은, 카테터가 1-10 프렌치 (French) 크기인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0079] 특정 구체예에서, 본 발명은, 카테터가 1.5-3 프렌치 (French) 크기인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0080] 특정 구체예에서, 본 발명은, 카테터가 중합체 용액 이외의 또는 중합체 용액에 더하여 하나 이상의 유체를 분배하는데 사용될 수 있는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0081] 특정 구체예에서, 본 발명은, 주사기가 1-100cc 주사기인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0082] 특정 구체예에서, 본 발명은, 주사기가 1-50cc 주사기인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0083] 특정 구체예에서, 본 발명은, 주사기가 1-5cc 주사기인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0084] 특정 구체예에서, 본 발명은, 제 1 조성물의 상기 주입이 수동으로 또는 자동 주사기 푸셔 (pusher)에 의해 수행되는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0085] 특정 구체예에서, 본 발명은, 제 2 조성물의 상기 주입이 수동으로 또는 자동 주사기 푸셔에 의해 수행되는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0086] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 에너지가 어쿠스틱 충격파, 공압 진동, 전동 유압 충격파 또는 레이저 범인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0087] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 루멘이 신장, 담낭, 요관, 방광, 췌장, 침샘, 소장 또는 대장이거나 이의 일부인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0088] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 루멘이 요관 또는 신장이거나 이의 일부인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0089] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 결석이 신장 스톤, 췌장 스톤, 침샘 스톤, 또는 담낭 스톤인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0090] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 결석이 신장 스톤인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0091] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 포유동물이 인간인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0092] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 조영제를 추가로 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0093] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 2 조성물이 조영제를 추가로 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0094] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 조영제가 방사선 불투과성 물질, 상자성 물질, 중원자, 전이 금속, 란탄족, 악티늄족, 염료 및 방사성 핵종 함유 물질로 구성된 군으로부터 선택되는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0095] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 음이온, 양이온 또는 비이온성 가교 중합체를 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0096] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 알부민, 프로타민, 피브린, 피브리노겐, 캐라틴, 릴린, 카세인 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0097] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 히알루론산 또는 키토산, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0098] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 알기네이트, 페틴, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0099] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 알긴산, 나트륨 알기네이트, 칼륨 알기네이트, 나트륨 젤란, 칼륨 젤란, 카르복시메틸셀룰로오스, 히알루론산, 폴리비닐 알코올 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0100] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 2 조성물이 포스페이트, 시트레이트, 보레이트, 숙시네이트, 말레이트,

아디페이트, 옥살레이트, 칼슘, 마그네슘, 바륨, 스트론튬, 또는 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 가교제를 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

[0101] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 중합체 플러그중의 상기 가교제의 농도 (w/w)가 약 1% 내지 약 0.005%인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

[0102] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 중합체 플러그중의 상기 가교제의 농도 (w/w)가 약 0.5% 내지 약 0.005%인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

[0103] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 중합체 플러그중의 상기 가교제의 농도 (w/w)가 약 0.1% 내지 약 0.005%인, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

[0104] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 알긴산, 나트륨 알기네이트, 칼륨 알기네이트, 나트륨 젤란 또는 칼륨 젤란을 포함하고, 상기 제 2 조성물이 칼슘, 마그네슘 또는 바륨을 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

[0105] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 알긴산, 나트륨 알기네이트 또는 칼륨 알기네이트를 포함하고, 상기 제 2 조성물이 칼슘을 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

[0106] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 나트륨 젤란 또는 칼륨 젤란을 포함하고, 상기 제 2 조성물이 마그네슘을 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

[0107] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 히알루론산을 포함하고, 상기 제 2 조성물이 칼슘을 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

[0108] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 제 1 조성물이 폴리비닐 알코올을 포함하고, 상기 제 2 조성물이 보레이트를 포함하는, 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

본 발명의 키트

[0109] 본 발명은 또한 본 발명을 방법을 편리하고 효과적으로 실행하기 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는 본 발명의 조성물 및 본 발명의 방법에 맞게 이의 사용을 용이하게 하기 위한 수단을 포함한다. 이러한 키트는 본 방법이 효과적인 방식으로 실시되게 하는 편리하고 효과적인 수단을 제공한다. 이러한 키트의 적응 수단은 본 발명의 방법의 실시를 용이하게 하는 임의의 수단을 포함한다. 이러한 적응 수단은 설명서, 패키징 및 분배 수단, 및 이의 조합을 포함한다. 키트 요소는 상기 방법의 매뉴얼 또는 부분적으로 또는 전체적으로 자동화된 실시를 위해 패키징될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 이러한 키트의 조성물은 하나 이상의 주사기, 압축 가능한 플라스틱 또는 금속 튜브 (예를 들어, 통상적인 치약 튜브와 유사), 또는 찢어서 개방할 수 있는 패킷에 함유될 수 있다.

[0110] 본 발명을 일반적으로 기술할 것이며, 이는 단지 본 발명의 특정 양태 및 구체예를 설명하기 위해 포함된 것이며, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아닌 하기 실시예를 참조로 더욱 용이하게 이해될 것이다.

실시예 1

[0111] 하기 실시예는 본 발명의 중합체 플러그가 실험관내 모델에서 쇄석동안 스톤 이동을 방지하는데 효과적임을 확인하게 위해 수행될 수 있다.

[0112] 요관을 모방하도록 내부 직경이 0.9cm인 플라스틱 튜브가 선택될 수 있다. 튜브가 부분적으로 염수로 충전될 수 있고, 인간 신장 스톤 (칼슘 옥살레이트)는 튜브 중간에 위치할 수 있다. 가시화를 위해 스톤 근처의 튜브 내에 요관경이 위치할 수 있으며, 본 발명의 조성물은 요관경의 작업 채널을 통해 위치한 표준 단일-루멘 요관 카테터를 통해 튜브에 주입될 수 있다. 전동 유압 쇄석술 또는 레이저 쇄석술을 이용하여 스톤이 단편화될 수 있다.

실시예 2

[0113] 하기 실시예는 생체외 모델에서 정적 (최악의 경우) 조건하에서 염수를 이용하여 본 발명의 중합체 플러그를 용해시키는데 필요한 시간을 평가하기 위해 수행될 수 있다.

[0114] 본 발명의 조성물의 주입 전에 소량의 메틸렌 블루를 첨가하여 가시화될 수 있다. 37°C에서 염수로 덮힌 페트리 디ッシュ (petri dish)에 본 발명의 조성물을 주입한 후, 플러그의 용해를 육안으로 확인할 수 있다. 두개의 상이한 형태의 플러그가 용해 시험에 이용될 수 있다: 최소 표면적을 갖는 구형; 및 가장 높은 표면적을 가지며,

요관내의 중합체 플러그의 형태를 더욱 정확하게 나타낸 스트링형 (string). 중합체 스트링을 페트리 디쉬 바닥으로 압출시키기 위해 20 게이지 주사기가 사용될 수 있다.

[0118] 페트리 디쉬를 교란시키지 않을 것이며, 매번마다 페트리 디쉬를 육안으로 관찰할 것이다. 페트리 디쉬를 소용돌이치게 함으로써 완전 용해가 확인될 수 있다. 완전히 용해되는데 필요한 전체 시간이 기록될 수 있다.

실시예 3

[0120] 하기 실시예는 실험관내 모델에서 정적 (최악의 경우) 조건하에 소변중에 본 발명의 중합체 플러그를 용해시키는데 필요한 시간을 평가하기 위해 수행될 수 있다.

[0121] 새 소변 샘플은 비뇨기과 환자의 무작위 샘플로부터 수득될 수 있으며, 메틸렌 블루를 첨가하여 가시화시킨 본 발명의 중합체 플러그의 용해를 37°C에서 소변 샘플에 중합체를 주입함으로써 시험할 수 있다. 용해 시간이 기록될 수 있다.

실시예 4

[0123] 하기 실시예는 본 발명의 중합체 플러그가 효과적으로 용해되고, 생체외 요관 모델에서 요관으로부터 (염수 관수를 이용하여) 제거될 수 있음을 확인하기 위해 수행할 수 있다.

[0124] 절제한 돼지 요관 (약 25cm 길이)이 트레이에 고정될 수 있고, 37°C로 가열된 수조에서 트레이 캡이 침수될 수 있다. 덮개가 요관에 삽입될 수 있고, 파리스 신장 스톤 (Paris kidney stone)의 작은 (약 5mm) 모방 플라스터 (Plaster)가 스톤 바스켓을 사용하여 스톤을 전진시켜 각 요관내에 위치하게 될 수 있다. 그 후, 요관경이 요관에 위치하게 될 수 있다. 3F 카테터가 스톤 뒤 약 3cm로 요관경의 작업 채널을 통해 전진될 수 있다. 본 발명의 조성물이 카테터를 통해 요관에 주입될 수 있다. 본 실시를 위해, 메틸렌 블루를 사용하여 가시화를 향상시킬 수 있다. 방광경을 사용하여 카테터 및 플러그를 보이게 하고, 카테터의 팁이 플러그내로 전진되게 할 수 있다. 그 부위를 실온 염수 또는 냉수로 관주시켜 중합체 플러그를 용해시키고 플러싱시킬 수 있다.

실시예 5

[0126] 하기 실시예는 본 발명의 중합체 플러그가 생체내에서 효과적으로 용해되고, 요관으로부터 (염수 관주를 이용하여) 제거될 수 있음을 확인하기 위해 수행될 수 있다.

[0127] 성숙한 요크셔 피그 암컷이 마취될 수 있다. 각 동물에서, 치골상부를 절제하여, 오른쪽 요관을 분리하고, 원위 요관절개를 수행할 수 있다. 모의된 파리스 신장 스톤의 플라스터를 요관 절개 위 약 2 내지 3cm에 요관내에 위치시킬 수 있다. 스톤의 크기는 요관 보다 작은 것으로 선택되어, 역류 위험에 노출되게 할 것이다. 반경질 요관경이 요관을 통과하게 할 수 있으며, 스톤이 가시화될 수 있고, 3F 카테터가 요관경의 작업 채널을 통해 스톤 넘어의 카테터의 원위 개구로 통과될 수 있다. 본 발명의 조성물이 카테터를 통해 주입되어 요관 플러그를 형성시킨 후, 카테터가 제거될 것이다. 스톤이 전동 유압 쇄석기를 사용하여 단편화될 수 있다. 냉 염수가 중합체 플러그를 용해시키고 스톤 단편을 제거하는데 사용될 수 있다. 쇄석술 및 플러그 제거 후, 동물이 안락사될 것이며, 요관을 수술에 의해 제거될 수 있다.

[0128] 절제된 요관의 병리학적 시험이 포르말린중에 요관을 고정시킴으로써 수행될 수 있다. 조직이 파라핀에 침수되고, 가로로 절개되고, H&E로 염색될 수 있다. 그 후, 조직은 유능한 병리학전문의를 통해 검사할 수 있다.

실시예 6

[0130] 하기 실시예는 본 발명의 중합체 플러그가 쇄석술 후 스톤 이동을 방지하는데 효과적임을 확인하고, 물질이 효과적이고 제거됨을 확인하고, 준만성 생체내 모델에서 요관 점막의 조직학적 평가를 제공하기 위해 수행될 수 있다.

[0131] 성숙한 요크셔 피그 암컷이 마취될 수 있다. 각 동물에서, 치골상부를 절제하여, 오른쪽 요관을 분리하고, 원위 요관절개를 수행할 수 있다. 3mm 직경으로 측정된 모의된 파리스 신장 스톤의 플라스터가 요관 절개 위 약 2 내지 약 3cm로 요관내에 위치시킬 수 있다. 스톤의 크기는 요관 보다 작은 것으로 선택되어, 역류 위험에 노출되게 할 것이다. 반경질 요관경이 요관을 통과하게 할 수 있으며, 스톤이 가시화될 수 있고, 3F 카테터가 요관경의 작업 채널을 통해 스톤 넘어 약 2cm에서의 카테터의 원위 개구로 통과될 수 있다. 본 발명의 조성물이 카테터를 통해 주입되어 요관 플러그를 형성시킨 후, 카테터가 제거될 것이다. 스톤이 전동 유압 쇄석기를 사용하여 단편화될 수 있다. 냉 염수로 플러싱시키는 대신에, 중합체가 자연적으로 용해되기 시작할 때까지 기다릴 수 있다.

[0132]

췌석술 및 플러그 제거 후, 요관 절개부는 흡수 가능한 미세 봉합사로 밀봉될 것이며, 동물이 회복되게 할 것이다. 1주 후, 이들은 마취되고, 동일한 중간 절개를 통해, 왼쪽 요관 (대조군) 및 오른쪽 요관 (실험군)이 가로 절개되고 캐뉼러될 수 있다. 소변 샘플이 각 요관으로부터 수집될 수 있다. 소변/혈장 (UP) 크레아티닌, UP 우레아 및 과편성 나트륨 배출물이 때맞추어 수거된 소변 수집물에 대해 분석될 수 있으며, 혈장이 표준 병원 실험 방법을 이용하여 분석될 수 있다. 처리된 것과 대조군으로부터의 값이 언페어드 스튜던츠 t-테스트 (unpaired student's t-test)를 이용하여 비교될 수 있다.

[0133]

소변 및 혈장 샘플 수집 후, 신장 및 요관은 병리학적 실험을 위해 채취될 것이며, 동물은 안락사될 것이다. 절개된 조직의 병리학적 시험은 샘플을 포르말린중에 보존하고, 그 후, 파라핀에 침수시키고, 가로 절개하고, H&E로 염색하고 유능한 병리학자에 의해 시험하게 함으로써 수행될 수 있다.

[0134]

참고 문헌

[0135]

본원에 인용된 모든 U.S. 특허 및 U.S. 특허 출원 공개는 본원에 참조로서 통합되었다.

[0136]

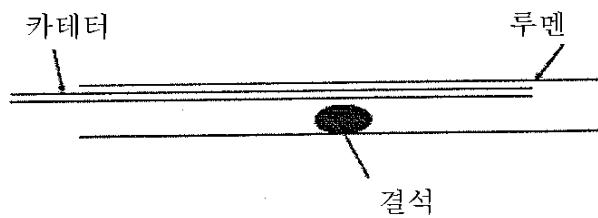
등가물

[0137]

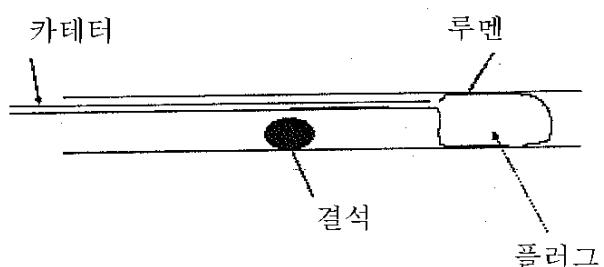
당업자는 단지 통상적인 실험을 이용하여 본원에 기술된 본 발명의 특이적 구체예에 대한 많은 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 의해 포함되는 것으로 간주된다.

도면

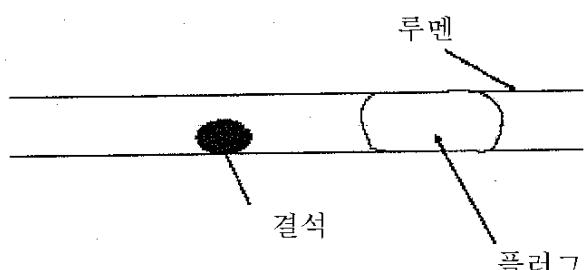
도면1



[i]

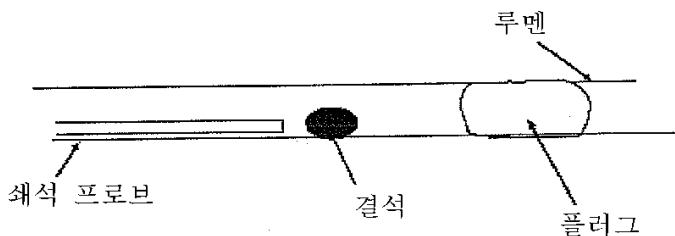


[ii]

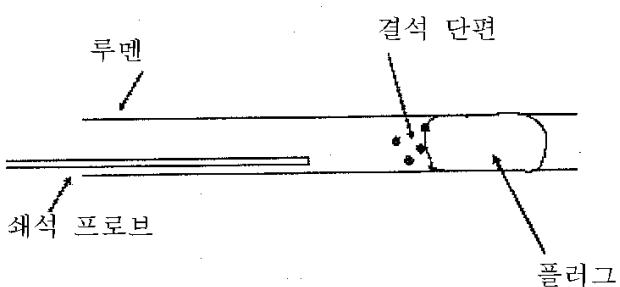


[iii]

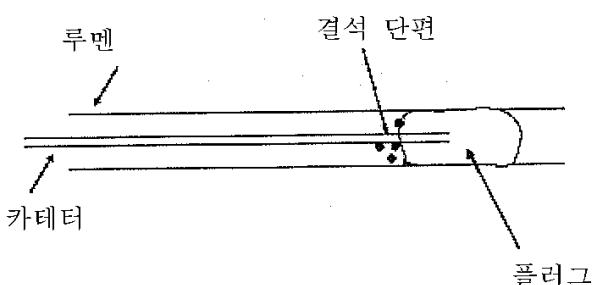
도면2



[iv]



[v]



[vi]