



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102908714 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201210129902. 6

(22) 申请日 2012. 04. 08

(30) 优先权数据

61/473, 460 2011. 04. 08 US

13/436, 358 2012. 03. 30 US

(73) 专利权人 萨诺瓦斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 劳伦斯·J·格兰斯

伊尔汗·H·冈代

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 顾峻峰

(51) Int. Cl.

A61M 25/10(2013. 01)

(56) 对比文件

US 6575932 B1, 2003. 06. 10,

US 6485500 B1, 2002. 11. 26,

US 6706013 B1, 2004. 03. 16,

US 2010/0082012 A1, 2010. 04. 01,

US 2006/0189930 A1, 2006. 08. 24,

审查员 严科慧

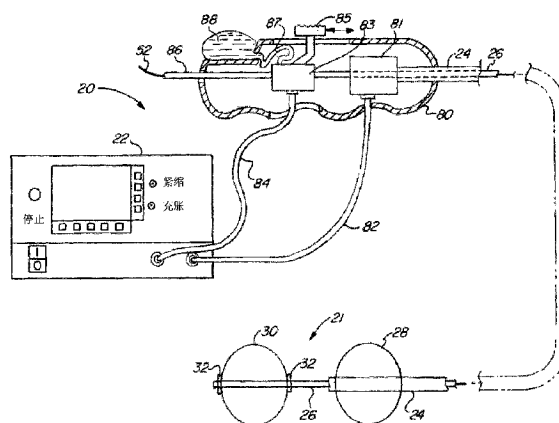
权利要求书2页 说明书11页 附图5页

(54) 发明名称

用于外渗药物递送的可调整的球囊导管

(57) 摘要

本发明公开了用于外渗药物递送的可调整的球囊导管,其大体上包括带有第一球囊的外部导管和带有第二球囊的内部导管。内部导管可移动地安置于外部导管的管腔中使得内部导管相对于外部导管移动,改变在球囊之间的距离。流体源经由导管中的管腔向导管供应空气以使得球囊充胀从而在它们之间形成腔室,且导管中的至少一个具有管腔用于向腔室递送治疗和/或诊断试剂。然后内部导管相对于外部导管移动以减小在球囊之间的腔室大小且降低其中的流体压力使得治疗和/或诊断试剂外渗到周围组织内。在某些情况下,内部导管和其球囊能穿过外部导管的管腔插入。



1. 一种用于向组织递送治疗和 / 或诊断试剂的可调整的球囊导管系统, 包括:

外部导管, 其中具有第一管腔且具有第一球囊和第一球囊供应管腔, 流体通过所述第一球囊供应管腔供应到所述第一球囊以使得所述第一球囊充胀;

内部导管, 其至少部分地安置于所述第一管腔中且具有第二球囊和第二球囊供应管腔, 流体通过所述第二球囊供应管腔供应到所述第二球囊以使得所述第二球囊充胀且在所述第一球囊与第二球囊之间形成腔室, 其中所述内部导管可移动地安置于所述第一管腔中使得所述内部导管相对于所述外部导管移动, 且其中所述内部导管和所述外部导管中至少一个中具有试剂管腔用于向所述腔室递送治疗和 / 或诊断试剂;

促动机构, 所述促动机构通过将所述第一和第二球囊中的至少一个朝向所述第一和第二球囊中的另一个移动来增加所述腔室内的流体压力; 以及

流体源, 其向所述第一球囊供应管腔和所述第二球囊供应管腔提供流体; 以及

其中所述流体源包括:

至少一个传感器, 其用于做出至少一个测量; 以及

处理器, 其至少部分地基于所述至少一个测量来确定生物腔的直径;

其中所述流体源至少部分地基于所述确定的直径来调整供应到所述第一球囊和所述第二球囊中至少一个的流量。

2. 根据权利要求 1 所述的导管系统, 其中所述内部导管具有试剂管腔, 所述内部导管中具有至少一个开口, 所述治疗和 / 或诊断试剂从所述试剂管腔通过所述开口进入所述腔室。

3. 根据权利要求 1 所述的导管系统, 其中所述外部导管具有试剂管腔, 所述外部导管中具有至少一个开口, 所述治疗和 / 或诊断试剂从所述试剂管腔通过所述开口进入所述腔室。

4. 根据权利要求 1 所述的导管系统, 其中所述内部导管具有试剂管腔, 所述试剂管腔与所述第二球囊流体连通, 且所述第二球囊中具有至少一个开口, 所述治疗和 / 或诊断试剂从所述第二球囊通过所述开口进入所述腔室。

5. 根据权利要求 1 所述的导管系统, 其中所述外部导管具有试剂管腔, 所述试剂管腔与所述第一球囊流体连通, 且所述第一球囊中具有至少一个开口, 所述治疗和 / 或诊断试剂从所述第一球囊通过所述开口进入所述腔室。

6. 根据权利要求 1 所述的导管系统, 其中所述内部导管还包括:

活塞, 其可移动地安置于所述第一管腔中; 以及

额外管腔, 其具有到所述第一管腔内的开口, 流体和真空中的至少一个通过所述开口提供到所述第一管腔内以在所述第一管腔内移动所述活塞使得所述第二球囊相对于所述第一球囊移动。

7. 根据权利要求 1 所述的导管系统, 其中所述内部导管包括: 活塞, 其可移动地安置于所述第一管腔中; 以及

所述外部导管包括: 额外管腔, 其具有到所述第一管腔内的开口, 流体和真空中的至少一个通过所述开口提供到所述第一管腔内以在所述第一管腔内移动所述活塞使得所述第二球囊相对于所述第一球囊移动。

8. 根据权利要求 1 所述的导管系统, 还包括邻近所述第二球囊安装的至少一个成像标

记。

9. 根据权利要求 8 所述的导管系统,其中所述至少一个成像标记包括不透放射的环。

10. 根据权利要求 1 所述的导管系统,其中所述内部导管包括其中具有开口的远顶端和额外管腔,所述额外管腔与所述远顶端中的开口流体连通以通过它来传递体液。

11. 根据权利要求 1 所述的导管系统,还包括成像装置,其安置于所述内部导管和所述外部导管中至少一个中。

12. 根据权利要求 1 所述的导管系统,还包括通过所述试剂管腔传递的药理试剂。

13. 根据权利要求 1 所述的导管系统,还包括通过所述试剂管腔传递的造影剂。

用于外渗药物递送的可调整的球囊导管

技术领域

[0001] 本发明涉及用于向体腔、组织内和附近的具体位置递送治疗和 / 或诊断试剂的方法和系统。更具体而言,本发明涉及用于经由可调整的球囊导管系统来局部递送治疗和 / 或诊断试剂的方法和系统,其便于试剂外渗到体腔和组织的细胞膜和结构壁内。

背景技术

[0002] 在各种体腔和器官疾病的诊断和治疗中,需要向规定位置的器官递送诊断和 / 或治疗试剂。最常见的给药方式包括非侵入式口服(经口);局部给药(经皮)、透粘膜(经鼻,口腔 / 舌下、阴道、眼睛和直肠给药)。但是,一般而言,许多治疗和诊断试剂可能不使用这些方式给药,因为它们可能会易于酶促降解或者由于分子大小和电荷问题而不能高效地吸收到体循环内且因此不能有效地治疗。因此,必须通过注射来递送许多这样的药物。

[0003] 存在与注射过程相关联的几个已知的问题。这样的问题中之一在于诊断或治疗试剂不当地外渗到组织内,这特别地为静注试剂相关的问题。外渗通常指流体从容器泄漏且更具体地指静脉药物从静脉泄漏到周围组织内,导致组织损伤。一旦发生静脉外渗,能持续损害嘴,且涉及到神经、腱和关节。如果延迟治疗,已知不幸后果为外科清创术、皮肤移植和甚至截肢。

[0004] 所有静脉药物都可能发生外渗,但为用于治疗癌症的细胞毒性药物特别显著的问题(例如,在化学疗法期间)。

[0005] 化学疗法为涉及到使用化学试剂来阻止癌细胞生长的任何治疗的泛称。化学疗法能消除离原癌较远距离位点处的癌细胞。因此,化学疗法被认为是全身性治疗。超过半数的诊断患有癌症的人会接受化学疗法。化学疗法方案(治疗计划和安排)通常包括对抗癌症的药物和帮助支持完成癌症治疗的药物。

[0006] 可通过静脉,注射到体腔内或者口服丸剂来进行化学疗法,取决于所用药物。化学疗法通过破坏癌细胞而起作用。不利地的是,其不能区分癌细胞与某些健康细胞。因此,化学疗法不仅消除了快速生长的癌细胞而且也消除了身体中其它快速生长的细胞,包括头发和血细胞。某些癌细胞生长缓慢而其它癌细胞生长快速。因此,不同类型的化学疗法药物靶向具体类型癌细胞的生长模式。

[0007] 每种化学疗法药物不同地起作用且在其所靶向的细胞的寿命周期中的具体时间是有效的。近距离放射疗法,有时被称作粒子植入,为在不同类型的癌症治疗中使用的门诊手术。放射性“粒子”被谨慎地放置到癌性组织内且以最高效地攻击癌的方式定位。放射性粒子大约为米粒大小且发生放射,放射仅行进几毫米来杀死附近的癌细胞。存在两种不同的近距离放射疗法:永久性,粒子保留在身体内;和,暂时性,粒子置于体内且在后来移除。对于永久性植入(例如,前列腺),粒子的放射性通常会随着时间衰减。

[0008] 其它类型的化学疗法为静脉递送细胞毒性试剂。接受化学疗法的人静脉常常是脆弱的、可移动的且难插导管。在与放射疗法相同位点接受化学疗法的患者可经历被称作“回忆”现象的皮肤毒性再激活。在注射位点先前接受放射疗法的患者可由于外渗的毒性药物

而形成严重的局部反应。细胞毒性药物还可能会在放射先前损害的区域中,甚至在距离注射位点较远区域中造成皮肤异常。出现外渗且在不同位点接受另一化学疗法的患者可经历原始位点组织损伤加剧。

[0009] 而且,下层组织可能显著纤维化且韧化的先前外科手术的区域具有增加的外渗风险。根治术、腋窝手术或淋巴结清除术可能会有损特定肢体中的循环。这减小了静脉流动且可允许静脉溶液汇合且绕插管位点泄漏。

[0010] 某些化学疗法药物常常从不到达它们计划治疗的肿瘤,因为进给肿瘤的血管是异常的。肿瘤的毛细血管(向癌细胞直接递送氧和营养物的血管)能具有不规则形状,且在某些区域中过于薄但在其它区域中形成厚的纠缠丛块。这些畸形造成湍流不均匀的血液流动,使得太多的血液到肿瘤的一个区域且太少血液到另一区域。此外,排列于肿瘤毛细血管内表面衬里的毛细血管内皮细胞,通常为平滑紧贴薄片,在它们之间具有间隙,造成血管泄漏。

[0011] 由于肿瘤血管的异常特征,与全身给药的有限效果相结合,化学疗法的全身和静脉的副作用导致了科学团体暂停研究更直接局部且生物性解决方案。因此,肿瘤学文献越来越多地集中支持肿瘤内化学疗法的未来利益和积极结果的文章。已经由向支气管内肿瘤直接注射试剂来在实验上进行了在支气管内肿瘤内化学疗法中直接给予细胞毒性药物,诸如丝裂霉素、丝裂霉素-C、争光霉素、氟尿嘧啶、米托蒽醌、顺铂和阿瓦斯丁。在这些情况下,据报道肿瘤死亡且随后被移除。

[0012] 但是,虽然尝试了细胞毒性药物局部递送的某些实验使用,但在实践中存在很少的这样的药物递送实施方式,可能是由于与这样的递送相关联的许多问题。首先,常常需要向较远且不易于接近的血管和身体器官内的其它管腔诸如肺递送细胞毒性药物。另外重要的是能递送限定剂量的细胞毒性物质,因为这样的物质常常很昂贵或如果过量递送将造成严重危害。此外,现有方法不能包含细胞毒性试剂和/或放射疗法和减轻对不受影响的解剖结构的附带损害。

[0013] 提出了若干装置来将药物靶向递送到内体腔内。提出了使用带两个球囊的导管来递送治疗试剂的解决方案,诸如在 Goodwin 的美国专利 No. 5397307 中和在 Goldman 的美国专利申请 No. 2008/0208118 中所公开的那些。在这些系统中,第一球囊和第二球囊充胀以在它们之间形成腔室,且然后将治疗试剂引入到此腔室内。虽然适用于将试剂递送约束于具体目标位点,这些系统并不特别高效地向相关生物材料输注药物。替代地,当允许发生药物到生物材料内的输注时,导管可需要保持就位持续不合需要的较长时段。这是不合需要的,特别是在诸如肺病的应用中,其中患者的呼吸道略微受该装置的限制。另外,这可导致某些试剂从来不输注到靶向材料内而是替代地保留在该腔内且在移除了球囊导管之后,随后迁移到身体的其它不需要的部分。

[0014] 因此需要一种球囊导管系统,其用于向身体组织、肿瘤和其它生物材料递送治疗和/或诊断试剂,能将试剂局部地递送到具体目标位点。还需要一种球囊导管系统,其能递送治疗和/或诊断试剂,其便于药物外渗到周围身体组织、肿瘤和其它生物材料内。还需要一种球囊导管系统,其递送治疗和/或诊断试剂,其能对于递送药物的过程中变化的条件进行调整。

发明内容

[0015] 因此,本发明的目的在于提供一种可调整的球囊导管系统,其能向身体组织、肿瘤和自体腔内的其它生物材料递送治疗和 / 或诊断试剂。

[0016] 本发明的另一目的在于提供一种可调整的球囊导管系统,其能靶向具体区域以向身体组织、肿瘤和其它生物材料递送治疗和 / 或诊断试剂。

[0017] 本发明的又一目的在于提供一种可调整的球囊导管系统,其用于向身体组织、肿瘤或其它生物材料递送治疗和 / 或诊断试剂,其能使用流体压力和 / 或真空来操作。

[0018] 本发明的再一目的在于提供一种可调整的球囊导管系统,其用于向身体组织、肿瘤或其它生物材料递送治疗和 / 或诊断试剂,其提供生理反馈,能从生理反馈来确定体腔的管腔内径,且能相应地调整供应到该球囊的压力和流量。

[0019] 本发明的另一目的在于提供一种可调整的球囊导管系统,其用于向身体组织、肿瘤或其它生物材料递送治疗和 / 或诊断试剂,其允许液体通过该系统传递。

[0020] 本发明的再一目的在于提供一种切割器球囊系统,其用于移除不合需要的生物材料,便于外部成像。

[0021] 本发明的又一目的在于提供一种切割器球囊系统,其移除不合需要的生物材料,提供从体腔内可视化。

[0022] 通过考虑附图和所附详细描述,本发明的其它目的和其特定特点和优点将会变得更加显然。

[0023] 为了克服现有技术的缺陷且实现所列出的目的和优点中的至少某些,本发明包括:一种向组织递送治疗和 / 或诊断试剂的方法,包括:将导管组件插入到体腔内,该导管组件包括外部导管和内部导管,外部导管在其中具有管腔且具有第一球囊,内部导管至少部分地安置于外部导管的管腔中且具有第二球囊;通过向第一球囊和第二球囊供应流体而使得第一球囊和第二球囊充胀以在第一球囊与第二球囊之间形成腔室;向该腔室递送治疗和 / 或诊断试剂;以及,通过使得第一球囊和第二球囊中的至少一个朝向第一球囊和第二球囊中的另一个移动而升高在腔室内的流体压力。

[0024] 在某些实施例中,该发明还包括通过使得第一球囊和第二球囊中的至少一个远离第一球囊和第二球囊中的另一个移动来降低在腔室内的流体压力。在这些实施例中的一些实施例中,本发明还包括重复升高在腔室内的流体压力和降低在腔室内的流体压力的步骤。在那些情况中的某些情况下,重复升高腔室中的流体压力的步骤,第二球囊比先前时间更靠近第一球囊且升高在腔室内的流体压力。

[0025] 在某些实施例中,使第一球囊和第二球囊充胀的步骤包括利用电气动泵来向第一球囊和第二球囊供应流体。在这些情况中的某些情况下,通过使得第一球囊和第二球囊中的至少一个移动来升高在腔室内的流体压力的步骤包括:在移动的球囊靠近第一球囊和第二球囊中的另一个移动时确定在生物腔内的直径,且至少部分地基于所确定的直径在移动的球囊朝向第一球囊和第二球囊中的另一个移动时调整移动的球囊的充胀量。

[0026] 在某些实施例中,升高在腔室内的流体压力的步骤包括:穿过另一导管来移动内部导管以移动第二球囊,而在其它实施例中,升高在腔室内的流体压力的步骤包括移动套在内部导管上的外部导管以移动第一球囊。

[0027] 在一些实施例中,递送治疗和 / 或诊断试剂的步骤包括:通过在导管中的至少一

个开口向腔室递送试剂。在其它实施例中,递送治疗和 / 或诊断试剂的步骤包括:通过将第一球囊和第二球囊中的至少一个压靠在第一球囊和第二球囊中的另一个上以驱迫治疗和 / 或治疗试剂到腔室内来通过在第一球囊和第二球囊中至少一个中的至少一个开口递送试剂到该腔室。

[0028] 在某些实施例中,该发明还包括提供真空来从腔室排出试剂中的至少某些。在某些情况下,该发明还包括使用安置于所述内部导管中的成像装置来使得体腔中的组织可视化。

[0029] 在一些实施例中,该试剂为阿霉素。在其它实施例中,该试剂为顺铂,且该方法还包括供应第二试剂的步骤,该第二试剂为肾上腺素。在另外的实施例中,该试剂为 5-4 氟尿嘧啶。在另外的实施例中,该试剂为至少一种治疗剂与至少一个生物标记的组合,且该方法还包括经由至少一个生物标记来监视至少一种治疗试剂到组织内的外渗。在这些实施例中的一些实施例中,该生物标记为不透放射的标记。

[0030] 本发明还包括向组织递送治疗和 / 或诊断试剂的方法,包括:将包括第一球囊的导管插入于体腔内,通过向第一球囊供应流体而使得第一球囊充胀,使第二球囊穿过导管中的管腔传递直到第二球囊定位于离第一球囊较远处而将第二球囊插入于体腔内,通过向第二球囊供应流体而使得第二球囊充胀以在第一球囊与第二球囊之间形成腔室,向该腔室递送治疗和 / 或诊断试剂,以及通过使得第一球囊和第二球囊中的至少一个朝向第一球囊和第二球囊中的另一个移动而升高在腔室内的流体压力。

[0031] 本发明还包括一种用于向组织递送治疗和 / 或诊断试剂的可调整的球囊导管系统,包括:外部导管,其中具有第一管腔且具有第一球囊;内部导管,其至少部分地安置于第一管腔中且具有第二球囊;以及其中外部导管具有第一球囊供应管腔,流体通过第一球囊供应管腔供应到第一球囊以使得第一球囊充胀,且内部导管具有第二球囊供应管腔,流体通过第二球囊供应管腔供应到第二球囊以使得第二球囊充胀且在第一球囊与第二球囊之间形成腔室;其中内部导管和外部导管中至少一个中具有试剂管腔用于向腔室递送治疗和 / 或诊断试剂;以及其中内部导管可移动地安置于第一管腔中使得内部导管相对于外部导管移动。

[0032] 在一些实施例中,内部导管具有试剂管腔,内部导管中具有至少一个开口,治疗和 / 或诊断试剂从试剂管腔通过开口进入腔室。在其它实施例中,外部导管中具有至少一个开口,治疗和 / 或诊断试剂从试剂管腔通过开口进入腔室。

[0033] 在某些实施例中,内部导管具有试剂管腔,试剂管腔与第二球囊流体连通,且第二球囊中具有至少一个开口,治疗和 / 或诊断试剂从第二球囊通过开口进入腔室。在其它实施例中,外部导管具有试剂管腔,试剂管腔与第一球囊流体连通,且第一球囊中具有至少一个开口,治疗和 / 或诊断试剂从第一球囊通过开口进入腔室。

[0034] 在某些情况下,内部导管还包括:活塞,其可移动地安置于第一管腔中;以及额外管腔,其具有到第一管腔内的开口,流体和真空中的至少一个通过开口提供到第一管腔内以在第一管腔内移动活塞使得第二球囊相对于第一球囊移动。在其它情况下,内部导管还包括:活塞,其可移动地安置于第一管腔中;以及,外部导管包括额外管腔,其具有到第一管腔内的开口,流体和真空中的至少一个通过该开口提供到第一管腔内以在第一管腔内移动活塞使得第二球囊相对于第一球囊移动。

[0035] 在一些实施例中,该发明包括流体源,其向第一球囊供应管腔和第二球囊供应管腔提供流体。在某些情况下,流体源包括电气动泵。在某些情况下,流体源包括:至少一个传感器,其用于做出至少一个测量;以及,处理器,其至少部分地基于至少一个测量来确定生物腔的直径;其中流体源至少部分地基于所确定的直径来调整供应到第二球囊的流体量。在一些实施例中,流体为气体。

[0036] 在某些实施例中,该发明还包括邻近第二球囊安装的至少一个成像标记。在这些实施例中的某些实施例中,至少一个成像标记包括不透放射的环。在一些实施例中,内部导管包括其中具有开口的远顶端和额外管腔,额外管腔与远顶端中的开口流体连通以通过它来传递体液。

[0037] 在某些实施例中,该系统还包括成像装置,其安置于内部导管和外部导管中至少一个中。

[0038] 在一些实施例中,该系统包括通过试剂管腔传递的药理试剂。

[0039] 在某些实施例中,该系统包括通过试剂管腔传递的造影剂。

附图说明

[0040] 图 1 为根据本发明用于递送治疗和 / 或诊断试剂的球囊导管系统的示意图。

[0041] 图 2A 为定位于体腔中的图 1 的导管组件的局部分解等距视图。

[0042] 图 2B 为图 2A 的导管组件的截面图。

[0043] 图 2C 为图 2A 的导管组件的另一实施例的截面图。

[0044] 图 3A 为定位于体腔内目标位点的图 2A 的导管组件的局部分解等距视图。

[0045] 图 3B 为当远端球囊充胀时图 3A 的导管组件的局部分解等距视图。

[0046] 图 3C 为当治疗试剂递送到目标位点时图 3B 的导管组件的局部分解等距视图。

[0047] 图 3D 为当远端球囊更靠近近端球囊移动以便于治疗试剂外渗时图 3C 的导管组件的局部分解等距视图。

[0048] 图 4A 为采用流体驱动活塞来移动组件的内部导管的图 2A 的导管组件的局部分解等距视图。

[0049] 图 4B 为采用流体驱动活塞来移动组件的外部的导管的图 2A 的导管组件的局部分解等距视图。

[0050] 图 5A 为图 1 的导管组件的另一实施例的局部分解等距视图。

[0051] 图 5B 为当远端球囊充胀时图 5A 的导管组件的局部分解等距视图。

[0052] 图 5C 为当远端球囊更靠近近端球囊移动以便于供应和外渗治疗试剂时图 5B 的导管组件的局部分解等距视图。

具体实施方式

[0053] 在图 1 中示出根据本发明的可调整的球囊导管的一实施例的基本构件。如在说明书中所用的那样,术语“顶部”、“底部”、“上方”、“下方”、“在……上”、“在……下”、“上”、“下”、“上部”、“下部”、“前”、“后”、“背部”、“向前”和“向后”参考附图所示的方位中标注的物体,该方位并非实现本发明的目的所必需的。

[0054] 如图 1 所示的那样,可调整的球囊导管系统 (20) 包括导管组件 (21) 和流体源

(22), 诸如电气动泵, 电气动泵在其前部具有控制件, 医生或助手能用控制件来控制该系统 (以及遥控单元), 诸如由 Gunday 等人在美国专利申请 2010/0121270 中所公开的那样, 该专利申请的说明书以其全文引用的方式结合到本文中。该泵 (22) 连接到导管组件 (21), 泵 (22) 向导管组件 (21) 供应流体, 诸如气体、液体或其混合物。泵 (22) 包括用于球囊标识、球囊适当充胀 / 紧缩, 和反馈测量的多种能力, 其细节在 Gunday 等人的专利申请中描述。

[0055] 导管组件 (21) 包括带第一球囊 (28) 的外部导管 (24) 和带第二球囊 (30) 的内部导管 (26)。导管 (24, 26) 可具有任何合适的直径和长度, 取决于特定应用, 且可为柔性的、刚性的或半刚性的。导管 (24, 26) 可由任何市场上可购买到的具有以下特点的材料制成, 其柔性足以允许它们安全地通过体腔的可用开口插入使得其能弯曲且并不刺穿体腔壁, 同时, 刚性足以使得其在体腔的可用开口旁侧和 / 或穿过体腔的可用开口时维持其形状。

[0056] 球囊 (28, 30) 可由乳胶或其它合适材料制成, 且可具有多种大小和直径, 其允许可调整的球囊导管用于各种直径和尺寸的体腔中, 诸如较大且较小的支气管支、鼻窦和血管, 治疗不同类型的肿瘤和组织。泵 (22) 供应大约 2 个大气压的压力的空气以便能使得这样的球囊充胀到完全大小, 在 2.5mm1 至 50mm1 的范围。

[0057] 在一些较佳实施例中, 球囊 (28, 30) 中至少一个包括位于其端部或附近的成像标记 (32), 诸如不透放射的环。可选择且适当地定位这样的标记以便反映各种成像模式 (例如, x 射线) 的相关波以便允许使用这样的模式来辅助精确定位球囊 (28, 30)。

[0058] 参看图 2A 至图 2B, 外部导管 (24) 中具有主管腔 (34)。内部导管 (26) 可移动地安置于管腔 (34) 中使得内部导管 (26) 能在外部导管 (24) 内滑动。外部导管 (24) 具有带开口 (38) 的另一管腔 (36), 流体由前述流体源 (22) 通过开口 (38) 供应到第一球囊 (28) 以使得球囊充胀。同样, 内部导管 (26) 中具有带开口 (42) 的管腔 (40), 流体由前述流体源 (22) 通过开口 (42) 供应到第二球囊 (30) 以使得球囊充胀。

[0059] 外部导管和内部导管 (24, 26) 中至少一个具有带开口的管腔以递送治疗和 / 或诊断试剂。举例而言, 在某些实施例中, 内部导管 (26) 具有管腔 (44), 其通往开口 (54) 以递送这样的试剂。同样, 在某些实施例中, 外部导管 (24) 具有管腔 (45), 其通往开口 (55) 以递送治疗和 / 或诊断试剂。在某些情况下, 外部导管和内部导管 (24, 26) 具有管腔和开口来以此方式递送试剂。

[0060] 同样, 多个管腔可设于单个导管中以递送多种试剂。举例而言, 内部导管 (26) 中可具有多个管腔, 包括将空气传送到开口 (42) 且到第二球囊 (30) 内以使之充胀的管腔 (40), 通往用于第一治疗或诊断试剂的开口 (54) 的管腔 (44) 以及通往用于第二治疗或诊断试剂的开口 (56) 的另一管腔 (46)。内部导管 (26) 还可包括用于递送空气或另一流体到促动机构 (如在下文中进一步描述的那样) 或用于容纳成像装置和 / 或辅助球囊 (30) 在体腔内定位的照明系统的管腔 (48) (如在下文中进一步描述的那样), 以及充当诸如空气或血液的体液的旁通管腔和 / 或用于容纳引导丝以进一步便于插入导管组件的中央管腔 (50)。

[0061] 用于递送治疗 / 诊断试剂或用于操作启动机构的流体的各种管腔的各种布置中的任何布置是可能的。举例而言, 如图 2C 所示的那样, 内部导管 (26) 可具有在其中央钻出的空气旁通管腔 (150) 和沿着其外围在其它位置钻通的第一治疗试剂管腔 (144)。同时, 外部导管 (24) 可具有钻通它的球囊空气管腔以及第二治疗试剂管腔 (146) 和促动空气管腔

(148)。

[0062] 通过以此方式采用多个管腔来供应治疗试剂,能根据需要单独地递送多种试剂,例如当使用在外渗到身体组织内之前不应混合的两种不同药品时。同样,可需要在该手术开始时递送一种药剂,且在该过程的随后时间递送另一药剂,而不会由于可能留在用于递送第一试剂的管腔中的痕量的第一药剂而污染后一药剂。实际上,甚至可希望在略微不同于第一试剂的位置来递送第二试剂,这可通过重新定位导管组件(21)来实现,如在下文中进一步描述的那样。

[0063] 在图 3A 至图 3D 中逐步示出了可调整的球囊导管系统(20)的操作。该组件首先插入到体腔(60)内直到球囊(28)在目标位点附近,目标位点在此情况下为肿瘤(62)。如在图 3A 中所图示的那样,一旦外部导管(24)到达沿着体腔(60)的所需位置,近端球囊 38 充胀以将该组件锚固就位。如上文所述在前述管腔(34)内滑动的内部导管(26)在轴向被推动穿过外部导管(24)直到远端球囊(30)也定位于所需位置。

[0064] 在某些情况下,成像装置(52)可被推动穿过管腔(48)且通过孔(53)出来,其可用于帮助将球囊(30)定位于适当位置。或者,递送治疗和/或诊断试剂的管腔(44)可足够大以便也容纳成像装置(52),使得该装置(52)能离开与试剂相同的开口(54)。在某些实施例中,球囊(28,30)中的一个或两个为透明的且能推动成像装置(52)穿过向球囊供应流体以使之充胀的管腔(36,40)之一,且从相对应开口(38,42)出来且到透明球囊(28,30)之一内以便观看周围区域。

[0065] 成像装置(52)可为适合于观看目标区域的任何装置,诸如相干纤维束或适当光学元件和透镜组件连同成像传感器(例如,CMOS,CCD),具有充分小的外径,诸如 0.75mm-1.2mm。在某些情况下,成像装置(52)具有预成形的远顶端,使得其能容易地延伸穿过前述开口之一。

[0066] 在某些实施例中,内部导管(26)已经安置于外部导管(24)中使得内部导管(26)的远顶端和球囊(30)在导管组件(21)插入于体腔(60)内时已经位于离球囊(28)较远处。但是应当指出的是在某些实施例中仅外部导管(24)和球囊(28)最初插入于体腔(60)内。在这些实施例中,内部导管(26)的远顶端和球囊(30)例如经由 touhy borst 型转接器在外部导管(24)近端插入于外部导管(24)的管腔(34)内且然后推动内部导管(26)和球囊(30)穿过管腔(34)直到它们离开外部导管(24)的远端。

[0067] 如图 3B 所图示的那样,一旦定位于适当位置,远端球囊(30)充胀以在球囊(28,30)之间形成腔室(64)。参看图 3C,然后通过前述药物递送管腔(45)来供应治疗试剂且经由开口(55)递送到腔室(64)内。

[0068] 如图 3D 所图示的那样,然后通过外部导管(24)的管腔(34)往回拉内部导管(26)而使得远端球囊 30 朝向近端球囊(28)移动。这样一来,增加了在腔室(64)中的体积压力,使得其便于治疗试剂外渗到周围组织内。这向气道表面或血管壁施加体积压力抵消了血液动力剪切力且帮助便于细胞吸收诊断和/或治疗试剂。若需要,内部导管(26)能以此方式重复推拉通过外部导管(24)特定次数使得目标组织在药物压力下洗涤。

[0069] 在某些实施例中,泵(22)具有用于做出测量(例如,压力)的至少一个传感器和基于该测量来确定生物腔直径的处理器。基于此确定,泵(22)能调整供应到第二球囊(30)的流体量以在球囊(30)穿过腔移动时适应不同位置的体腔直径变化,或者其可简单地为

手术期间随时间推移的结果。

[0070] 适用于治疗应用的各种试剂中的任何试剂能以上文所述的方式来递送。举例而言,试剂可包括具有适用的药理性质的一种或多种化学或生物药物,以及任何其它医药或具有医疗或其它治疗用途的其它物质。这样的试剂可为合成的或天然的,只要它们具有能通过向目标位点递送试剂而获得有利治疗效果。在某些实施例中,递送特别适用于化学疗法、放射疗法或免疫疗法的试剂,如上文所述的那样。

[0071] 在一些较佳实施例中,适用于化学疗法的细胞毒性物质或其它试剂经由上文所提到的管腔中的一个或多个管腔递送。举例而言,在某些情况下,导管组件用于递送影响细胞分化或 DNA 合成的化学试剂。这样的试剂包括例如烷化剂,诸如顺铂,卡铂、奥沙利铂、二氯甲基二乙胺、BCNU(卡莫司汀)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、白消安、苏消安、美法仑/盐酸美法仑、塞替派、达卡巴嗪、甲基苄肼、链脲霉素、CCNU(洛莫司汀)和司莫司汀;代谢拮抗剂,诸如咪唑硫嘌呤、巯嘌呤、硫鸟嘌呤、氟达拉滨、喷司他丁、2-CDA(克拉屈滨)、氟尿嘧啶、氟尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(阿糖胞苷)、吉西他滨/盐酸吉西他滨、甲氨蝶呤、培美曲塞和雷替曲塞;蒽醌试剂,诸如米托蒽醌;蒽环类,诸如更生霉素、柔红霉素、阿霉素、表柔比星、伊达比星、戊柔比星、阿柔比星和争光霉素;植物类碱和萜类,诸如诺斯卡品、长春新碱/硫酸长春新碱、长春碱/硫酸长春碱、长春瑞滨/酒石酸长春瑞滨、长春地辛、鬼臼毒素、紫杉醇和多西他赛;拓扑异构酶抑制剂,诸如伊立替康、拓扑替康/盐酸拓扑替康、安吡啶、依托泊苷、磷酸依托泊苷和替尼泊苷;和具有类似作用机制的其它试剂,诸如丝裂霉素 C。

[0072] 其它这样的试剂包括靶向分子异常的那些,诸如络氨酸激酶抑制剂,诸如克里唑蒂尼、吉非替尼、盐酸埃罗替尼、伊马替尼和甲磺酸伊马替尼。其它这样的试剂包括调节肿瘤细胞行为而不实际攻击这些细胞的那些,诸如可用于激素治疗的试剂。实际上可采用已知有效地治疗癌性细胞的任何抗肿瘤药物,诸如羟基脲或地尔硫卓增强紫杉醇(diltiazem augment taxol)。

[0073] 在某些较佳实施例中,适用于免疫疗法的生物反应调节剂或其它生物试剂经由上文所提到的管腔中的一个或多个管腔递送。这样的试剂常常为细胞因子,其可为重组体,合成或天然制备。这些生物试剂可以包括例如干扰素,诸如 α -干扰素和 β -干扰素;白介素,诸如阿地白介素;集落刺激因子,诸如非格司亭,沙格司亭、依泊亭和奥普瑞白介素;单克隆抗体,诸如赫赛汀、美罗华、依决洛单抗、吉妥单抗、阿伦单抗、尼妥珠单抗、西妥昔单抗、贝伐单抗、替伊莫单抗、帕尼单抗和托西莫单抗;癌症疫苗;基因疗法;非特异性免疫调节剂;以及血管新生抑制剂。可采用适用于免疫疗法的任何生物药物,诸如天冬酰胺酶。

[0074] 在一些较佳实施例中,以药物洗脱微球来递送治疗试剂,其可用于造成供应不合需要组织的血管栓塞且将药物固持在局部维持持续一段时间。举例而言,药物洗脱微球可用于向肿瘤递送化学疗法药物,诸如阿霉素。当微球到达目标位点时,它们将阻挡供应肿瘤的血管且这种血液流动抑制将导致局部缺血。微球随着时间分解且药物将会由组织吸收。因此,不仅实现了药物的局部持续释放,而且局部缺血将增加了药物对肿瘤的作用。

[0075] 上文所述的递送治疗试剂的方法也适用于放射疗法,其中使用高能放射来杀死癌细胞且使得肿瘤萎缩。一种这样的治疗方法将放射性材料放置于身体中癌细胞附近。因此,在某些较佳实施例中,放射性物质,诸如放射性标记的单克隆抗体经由各个管腔之一供

应且外渗到附近组织,如上文所述的那样。

[0076] 各种试剂也可用于辅助做出诊断观察或监视手术。举例而言,在一些较佳实施例中,上文所述的系统可用于递送造影剂,其允许或改进了经由一个或多个成像模式的可视化,其可用于在整个手术过程中将试剂到周围组织内的外渗成像。这些试剂可包括(例如)放射性造影剂,诸如碘或钡,以改进基于 X 射线的成像技术;MRI 造影剂,诸如钆,以改进磁共振成像;以及,微泡造影剂,以改进超声成像。

[0077] 在一些较佳实施例中,生物标记与治疗试剂一起用于观察和监视药物到周围组织内的外渗。在这些较佳实施例中的某些中,使用 CF3PM&MTFN-1 氟化不透放射的生物标记。可由各种非侵入式成像模式检测到生物标记,诸如 X 射线、MRI、CT、超声、光谱法等。

[0078] 通过向待外渗的药物添加适当惰性染料或造影剂(例如,放射性、极化、荧光、温度敏感),能监视、量化和记录/显示药物输注速率和输注到组织内的药量,诸如,通过在不同的照明条件下采集并存储循序视频帧(UV、IR、极化、颜色过滤器等)。另外,通过连同治疗剂一起部署造影剂,能在视觉上识别上外渗深度和/或辨别实现将治疗试剂递送到预期治疗位点处的所需渗透深度所必需的体积压力、力、温度、频率和/或时间。

[0079] 在一些实施例中,第三球囊位于离球囊(30)较远处,其能充胀以辅助锚固该组件在体腔内就位且在第三球囊与充胀的球囊(28)之间形成腔室。以此方式,即使球囊(30)在其移动穿过体腔时部分地紧缩,治疗和/或诊断试剂仍将保留在目标位点附近。

[0080] 一旦试剂递送且外渗到目标位点的组织内,任何剩余试剂能从腔室(64)经由它们使用吸力供应到腔室(64)内的相同的开口和管腔排出。在某些较佳实施例中,流体源(22)产生负大气压力以真空抽出试剂。替代地,额外管腔和相对应的开口可以先前所述的方式来通过不用于向腔室(64)供应试剂所用的那些管腔的管腔来排出试剂。无论如何,可使用各种管腔和相对应的开口来在指定的时间间隔内立即、循序地、间歇地和/或持续地循环地递送和排出试剂和各种其它流体。

[0081] 在一些实施例中,外部导管或内部导管(24,26)的管腔之一用于供应冲洗流体。举例而言,当使用治疗试剂和造影剂时,一旦造影剂到达且充分饱和预期治疗位点,任何其余的造影剂能从腔室(64)真空抽出。腔室(64)然后可冲洗、清洗且抽吸以移除任何残留试剂。

[0082] 除了通过重复地推拉内部导管(26)穿过外部导管(24)来调整腔室(64)中的流体压力,能维持或进一步增加在腔室(64)内的高压,通过经由具有到腔室(64)内的开口的前述管腔之一向腔室(64)供应额外流体。在某些实施例中,提供内嵌压力阀,其能使得管腔加压同时防止不想要的减压。在某些实施例中,使用一个或多个压力换能器来测量在管腔中的压力以便完全地调节试剂的递送速率且检测可能会出现任何问题。

[0083] 在一些实施例中,使用例如手持装置来手动地使得内部导管(26)相对于外部导管(24)移动,诸如将在下文中所述的那样。但应当指出的是内部导管(26)能替代地使用电动机来移动。

[0084] 内部导管(26)穿过外部导管(24)的管腔(34)的运动通常通过手动地使内部导管(24)从导管系统的近端来回滑动来实现。此外,该系统(20)包括某种破口接合部或转接器组件,其足以便于通过导管引入充胀流体,空气旁通,治疗/诊断试剂,和/或其它装置,诸如成像装置。

[0085] 在图1中示出这样的组件的一个实例。机头(80)容纳该组件,其包括转接器(81),诸如toughy borst转接器,该转接器(81)连接到外部导管(24)且从泵(22)经由供应管线(82)供应空气。另一转接器(83)连接到内部导管(26)且从泵(22)经由供应管线(84)供应空气。内部导管(26)延伸穿过转接器(81)的密封阀,通过转接器(81)且到外部导管(24)的管腔(34)内。在机头(80)上的旋钮(85)连接到转接器(83),使得使用者能通过滑动旋钮(85)而在机头(80)内来回移动该转接器(83),从而也移动连接到它的内部导管(26)。

[0086] 可为转接器(83)的部分或者可为插入到转接器(83)后部的单独部件的另一部段(86)从机头(80)的后部延伸出来。这允许内部导管(26)的一个或多个管腔,诸如另一流体/装置管腔(48)和/或中央空气旁通管腔(50)一直延伸穿过该机头(80)。

[0087] 转接器(83)经由连接到它的供应管线(87)而供应至少一种治疗和/或诊断试剂。此试剂可从各个源中的任何源提供,诸如安装于机头(80)上或者插入于机头(80)内的药物胶囊(88)。转接器(83)的内部被适当地划分使得试剂或流体仅导向至适当的管腔。

[0088] 应当指出的是尽管描述了特定机头(80)和其中的组件,可采用使内部导管(26)相对于外部导管(24)移动且将一种或多种试剂、流体和/或装置引入到外部导管/内部导管(24,26)内的任何合适机构。尽管在上文中描述了手动地或利用电动机来实现内部导管(26)相对于外部导管(24)的移动,在一些实施例中,可由流体源(22)供应的流体能用于此目的。举例而言,如图4A所图示的那样,外部导管(24)的管腔(34)的一部分可具有略微大于内部导管(26)外径的直径以形成通道(104),活塞(100)在通道(104)中滑动。诸如空气的流体由流体源(22)供应到内部导管(26)的管腔,诸如管腔(48),且通过开口(102)出来到通道(104)内,其移动活塞(在图4A的图示中,向右)。流体源(22)可同样经由管腔和开口(102)供应真空以便在相反方向移动活塞(100)(在图4A的图示中,向左)。

[0089] 应当指出的是尽管由内部导管(26)移动的球囊一般描绘为远端球囊(30),在某些实施例中,以此方式移动的为近端球囊(28),如在图4B中所图示的那样。在这些情况下,导管组件(21)插入于体腔内且远端球囊(30)首先充胀以便将该组件锚固就位。近端球囊(28)然后通过相对于外部导管(24)滑动内部导管(26)而移动到所需位置。如上文所提到的那样,这可由在身体外部近端位置的使用者移动内部导管(26)而手动进行。实际上,在某些实施例中,通过拉和/或推外部导管和内部导管(24,26)以使得球囊相对于彼此移动来移动近端球囊和远端球囊(28,30)。

[0090] 但是,如图4B所图示的那样,可采用流体和活塞布置。诸如空气的流体由流体源(22)供应到内部导管(26)的管腔,诸如管腔(48),且通过开口(112)出来到通道(114)内,其移动活塞(在图4B的图示中,向左)。流体源(22)可同样经由管腔和开口(112)供应真空以便在相反方向移动活塞(110)(在图4B的图示中,向右)。

[0091] 图4A至图4B所示的实施例中,可采用两个管腔来单独地供应流体到活塞两侧上的两个开口。举例而言,如图4B所示,示出第二开口(116)在活塞(110)的相对侧上,流体能通过第二开口(116)供应到通道(118)。以此方式,可经由开口(112,116)交替地供应和释放在活塞(110)两侧上的空气来简单地来回移动活塞(110)。

[0092] 还应当指出的是前文的描述只是说明性的而非限制性的且在不偏离本发明的精神的情况下可由本领域技术人员做出明显修改。或者,应主要参考所附权利要求,而不是前

文的描述来确定本发明的范围。

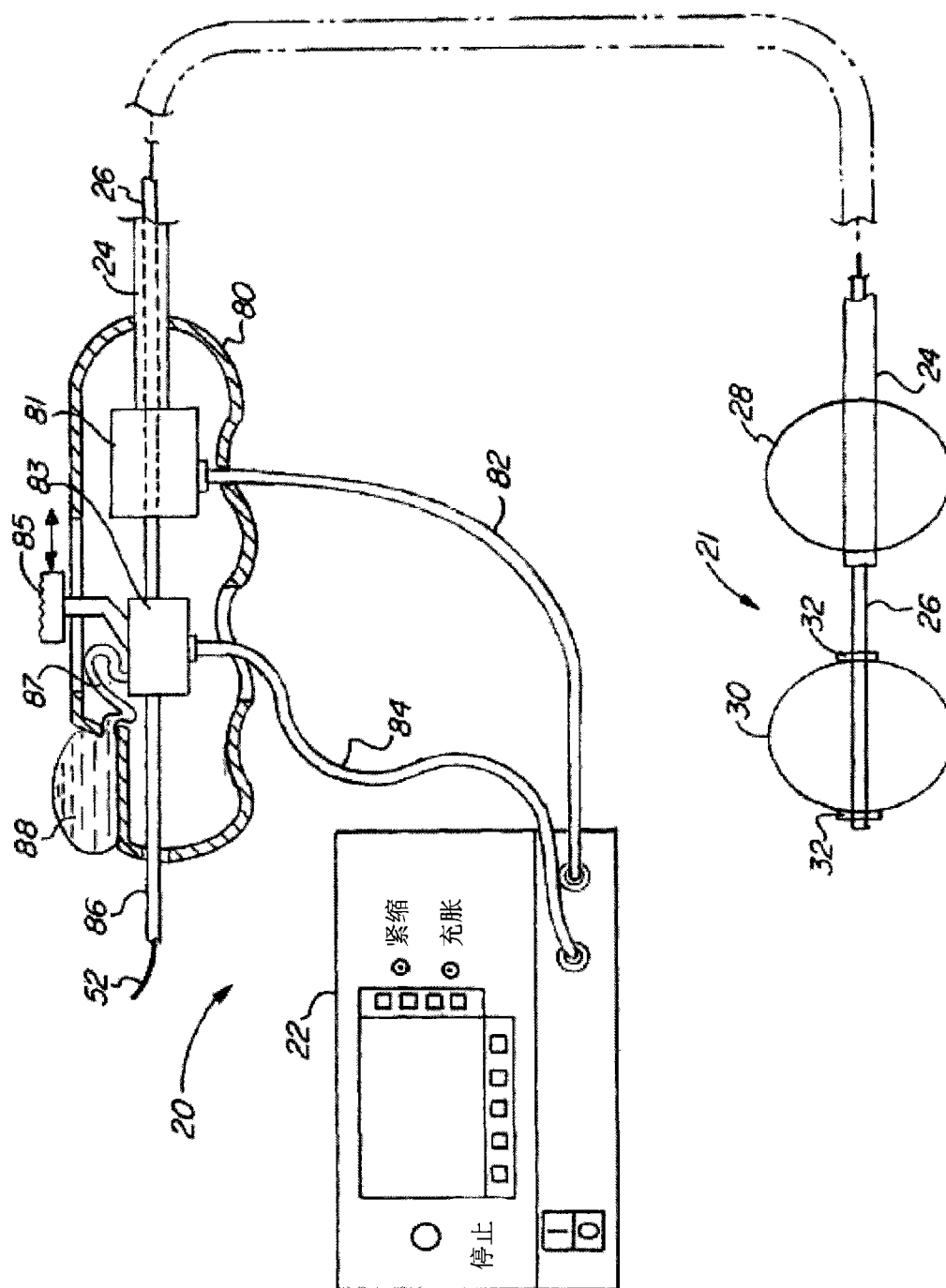


图 1

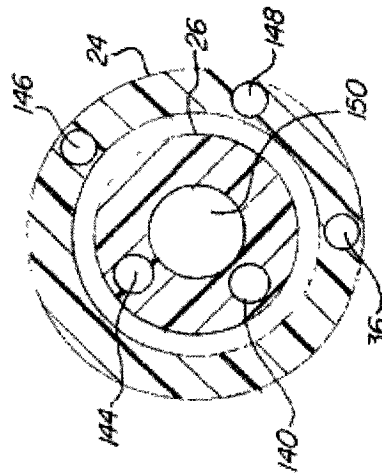


图 2C

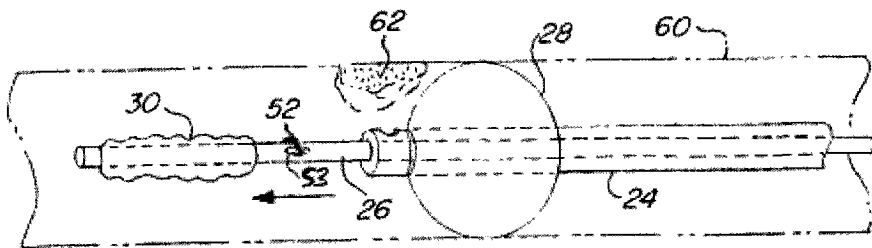


图 3A

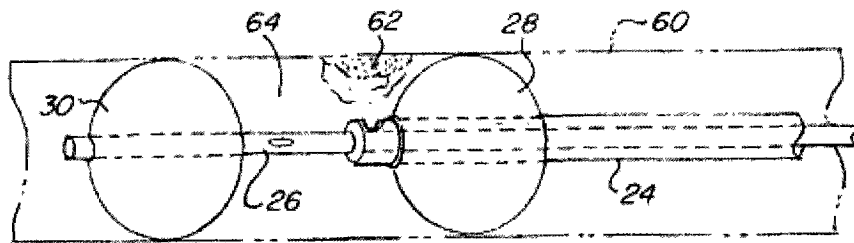


图 3B

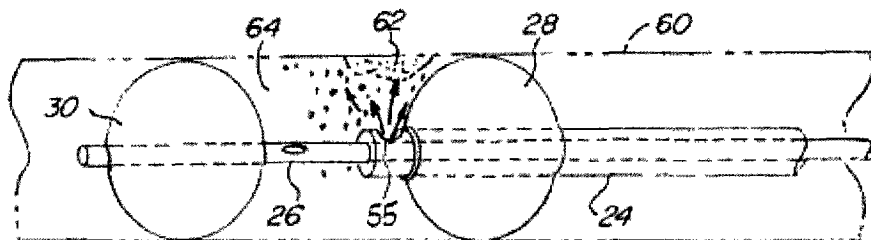


图 3C

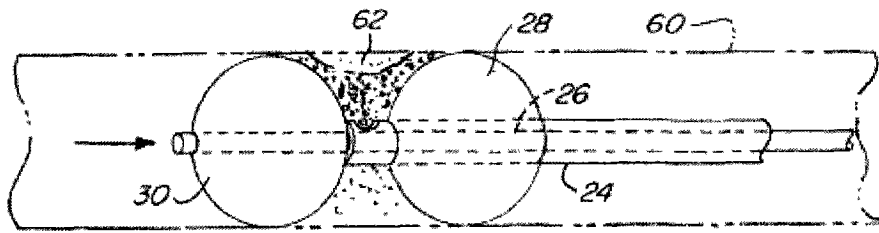


图 3D

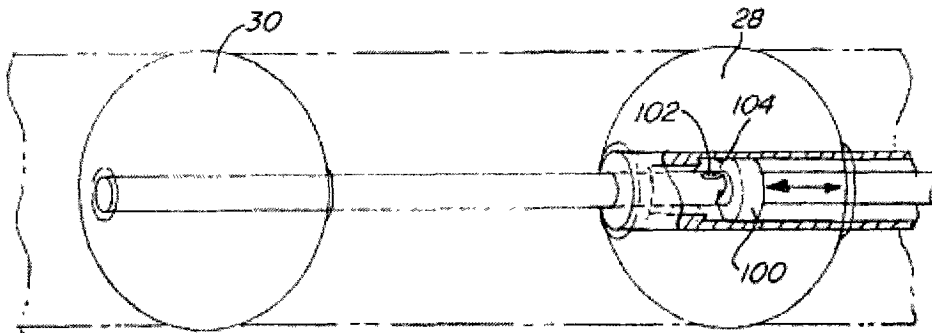


图 4A

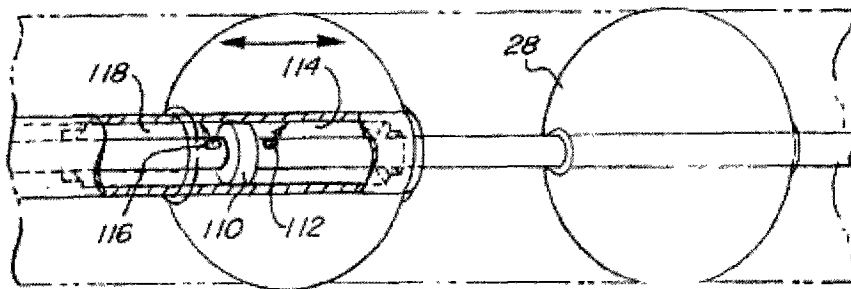


图 4B

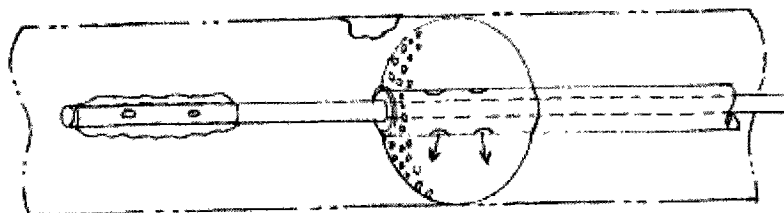


图 5A

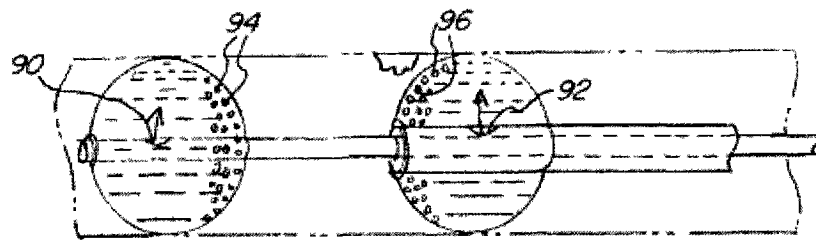


图 5B

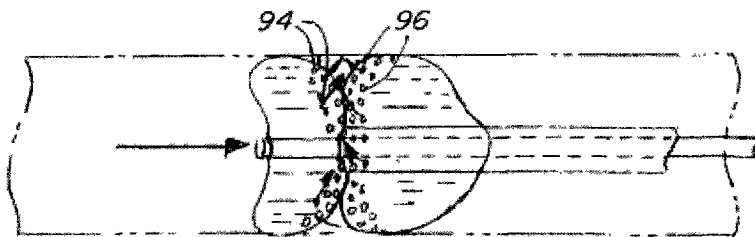


图 5C

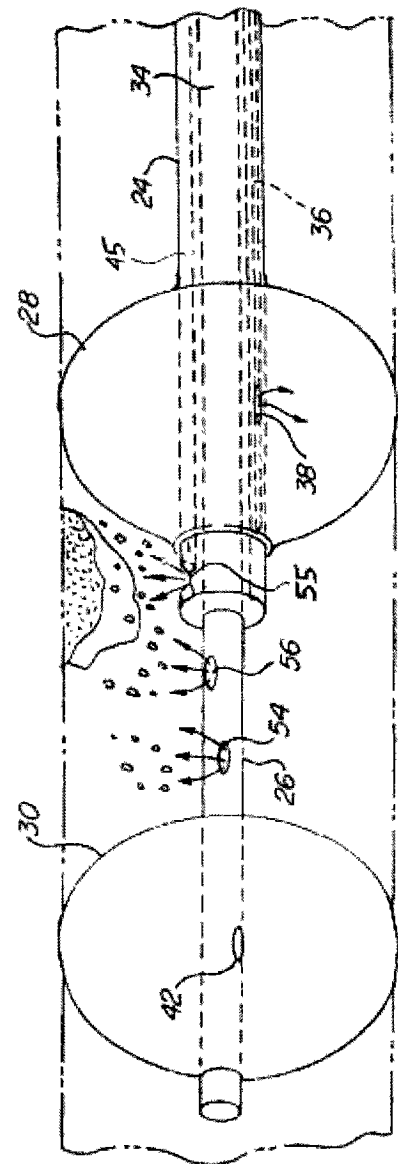


图 2A

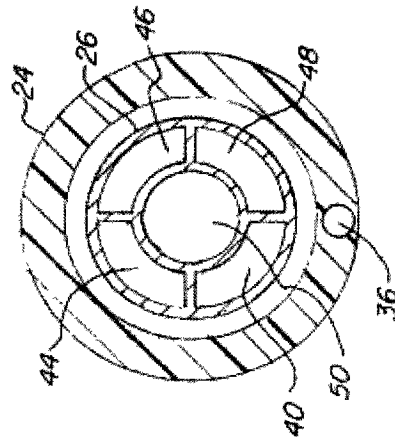


图 2B