

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101056595 B

(45) 授权公告日 2012. 02. 08

(21) 申请号 200580038941. 3

(22) 申请日 2005. 11. 16

(30) 优先权数据

10/990, 942 2004. 11. 16 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 05. 15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/041637 2005. 11. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02006/055690 EN 2006. 05. 26

(73) 专利权人 微温森公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 格雷戈里·M·克鲁斯

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

代理人 李剑

(51) Int. Cl.

A61F 2/04 (2006. 01)

A61F 2/06 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 6808518 B2, 2004. 10. 26, 全文.

US 6004261 A, 1999. 12. 21, 全文.

US 2001/0029349 A1, 2001. 10. 11, 全文.

US 5525334 A, 1996. 06. 11, 全文.

US 5752974 A, 1998. 05. 19, 全文.

US 6562362 B1, 2003. 05. 13, 全文.

US 4819637, 1989. 04. 11, 全文.

US 6602261 B2, 2003. 08. 05, 全文.

CN 1298287 A, 2001. 06. 06, 全文.

US 6299597 B1, 2001. 10. 09, 全文.

审查员 石艳丽

权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图 3 页

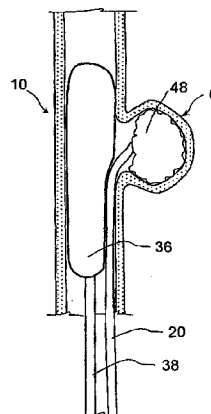
(54) 发明名称

用于治疗血管中的缺陷的组合物、系统和方法

(57) 摘要

本发明提供了一种用于治疗具有缺陷的血管结构(例如,薄壁上已经形成动脉瘤的脑动脉)的方法和系统。所述方法包括:将一定量的血液基本上截留在血管缺陷内,并将一定量的交联剂(例如,以液体溶液形式)引入被截留的血液中。所述交联剂是一种化合物,其中,该化合物的每个分子具有至少两个亲核反应性官能团。允许所述交联剂与基本上被截留的血液组合并反应,在所述缺陷内形成由交联血液制成的基本上是固体的块。

CN 101056595 B



1. 一种用于治疗血管缺陷的工具包,所述工具包包括:
导管,所述导管的结构适于引入具有缺陷血管结构中;和
一定量交联剂,所述交联剂与血液有效反应,以在所述缺陷内形成固体的块。
2. 如权利要求 1 所述的工具包,还包括:具有适当尺寸和结构的阻塞构件,所述阻塞构件用于密封所述缺陷,以将一定量的血液截留在所述缺陷内。
3. 如权利要求 1 所述的工具包,其中,所述导管的结构适于引入脑动脉。
4. 如权利要求 1 所述的工具包,其中,所述导管的结构适于引入大动脉。
5. 如权利要求 2 所述的工具包,其中,所述阻塞构件包括可膨胀阻塞构件。
6. 如权利要求 2 所述的工具包,其中,所述阻塞构件与所述导管形成一个整体或被附接到所述导管上。
7. 如权利要求 2 所述的工具包,其中,所述阻塞构件与所述导管分离。
8. 如权利要求 2 所述的工具包,其中,所述阻塞构件包括气球。
9. 如权利要求 1 所述的工具包,还包括用于原位混合所述交联剂与血液的混合机构。
10. 如权利要求 9 所述的工具包,其中,所述混合机构包括混合线圈,所述混合线圈具有穿过所述导管展开的结构。
11. 如权利要求 1 所述的工具包,其中,所述交联剂包括一种化合物,所述化合物的每个分子具有至少两个亲核反应性官能团。
12. 如权利要求 11 所述的工具包,其中,所述化合物的每个分子具有至少三个亲核反应性官能团。
13. 如权利要求 1 所述的工具包,其中,所述交联剂包括一种化合物,所述化合物的每个分子包括一个核部分和多个亲核反应性官能团。
14. 如权利要求 13 所述的工具包,其中,所述核部分包括一种可水溶的、具有至少两个适于衍生的化学基团的化合物。
15. 如权利要求 13 所述的工具包,其中,所述化合物的核部分是直链的或支化的、手性的或非手性的、环状的或非环状的小分子。
16. 如权利要求 13 所述的工具包,其中,
所述核部分选自:季戊四醇、二-季戊四醇、次氨基乙酸、丙三醇、乙二醇、三羟甲基丙烷、二-三羟甲基丙烷、多元酸和多官能芳族化合物;并且
每个官能团独立地选自:亲电基团和酯。
17. 如权利要求 16 所述的工具包,其中,所述多元酸选自庚二酸、辛二酸和十六烷二酸。
18. 如权利要求 16 所述的工具包,其中,所述多官能芳族化合物选自间苯三酚、1,2,4-苯三醇和焦棓酚。
19. 如权利要求 16 所述的工具包,其中,所述亲电基团选自乙烯基砵、N-乙基马来酰亚胺、碘乙酰胺、邻吡啶基二硫化物、醛、磺酰氯、芳基卤化物、环氧化物、活性酯、羰基二咪唑、硝基苯基碳酸酯、三氟乙基磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和异氰酸酯。
20. 如权利要求 19 所述的工具包,其中,所述活性酯是 N-羟基琥珀酰亚胺酯。
21. 如权利要求 16 所述的工具包,其中,所述酯选自活性酯、硝基苯基碳酸酯、三氟乙基磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和异氰酸酯。

22. 如权利要求 15 所述的工具包,其中,所述小分子偶联到至少一个支化的或未支化的聚合物上。

23. 如权利要求 22 所述的工具包,其中,所述聚合物是可水溶的。

24. 如权利要求 23 所述的工具包,其中,所述聚合物选自:聚(乙二醇)、聚(环氧乙烷)、聚(乙烯醇)、聚(丙二醇)、聚(环氧乙烷)-共聚-聚(环氧丙烷)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(氨基酸)、右旋糖苷、聚(乙基噁唑啉)和碳水化合物。

25. 如权利要求 24 所述的工具包,其中所述碳水化合物选自聚糖和糖胺多糖。

26. 如权利要求 1 所述的工具包,其中,所述交联剂包括至少一种选自如下的化合物:乙氧基化的三羟甲基丙烷琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、乙氧基化的季戊四醇琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、4-臂聚(乙二醇)琥珀酰亚胺基琥珀酸酯和乙氧基化的间苯三酚琥珀酰亚胺基琥珀酸酯。

27. 如权利要求 1 所述的工具包,其中,所述交联剂是辐射透不过的。

28. 如权利要求 1 所述的工具包,其中,所述交联剂具有允许其通过磁共振进行成像的磁性。

29. 如权利要求 1 所述的工具包,还包括与所述交联剂组合的溶剂。

30. 如权利要求 29 所述的工具包,其中,所述溶剂包括盐水溶液。

31. 如权利要求 29 所述的工具包,其中,所述溶剂包括二甲基亚砷。

32. 如权利要求 1 所述的工具包,还包括与所述交联剂组合的可视增强剂。

33. 如权利要求 32 所述的工具包,其中,所述可视增强剂包括辐射透不过材料。

34. 如权利要求 33 所述的工具包,其中,所述辐射透不过材料选自:钽、钷和其它重金属。

35. 如权利要求 32 所述的工具包,其中,所述可视增强剂包括一种材料,所述材料具有允许其通过磁共振成像进行成像的磁性。

36. 如权利要求 35 所述的工具包,其中,所述具有允许其通过磁共振成像进行成像的磁性的材料选自:钆和含钆化合物。

37. 如权利要求 1 所述的工具包,还包括与所述交联剂组合的表面活性剂。

38. 如权利要求 37 所述的工具包,其中,所述表面活性剂选自:N-月桂酰肌氨酸、硫酸月桂酯和 Triton X-100。

39. 如权利要求 1 所述的工具包,还包括有效增强和/或调节所述缺陷内或附近的生物响应的生物活性物质,所述生物活性物质与所述交联剂组合。

40. 如权利要求 39 所述的工具包,其中,所述生物活性物质选自:治疗剂、蛋白质、细胞、自体移植组织、同种异体移植组织、异种移植组织、天然存在的组织、经遗传修饰的组织。

41. 如权利要求 40 所述的工具包,其中,所述治疗剂是药品。

42. 如权利要求 41 所述的工具包,其中,所述药品是前药。

43. 如权利要求 39 所述的工具包,其中所述生物活性物质选自包括基因和载体的基因治疗制剂、生长因子和其片段、骨形成蛋白、抑制素、活化素、结缔组织活化肽、促进纤维性结缔组织形成或向内生长的物质。

44. 如权利要求 43 所述的工具包,其中,所述生长因子选自成纤维细胞生长因子、血小

板衍生生长因子、胰岛素样生长因子、生长分化因子、表皮生长因子、血管内皮生长因子、成骨因子。

45. 如权利要求 40 所述的工具包,其中,所述细胞选自经遗传改性的细胞、自体移植细胞、同种异体移植细胞、异种移植细胞、天然存在的细胞、分化的细胞、未分化的细胞、干细胞和促进纤维性结缔组织形成或向内生长的细胞。

46. 一种制造制品,所述制品包括:

在血管缺陷内原位形成的固体的块,其由血液与交联剂发生反应得到。

47. 如权利要求 46 所述的制品,其中,所述固体的块在人体或动物体的血管缺陷内原位形成。

48. 如权利要求 47 所述的制品,其中,所述血管缺陷是动脉瘤。

用于治疗血管中的缺陷的组合物、系统和方法

技术领域

[0001] 本发明一般地涉及一种医学治疗方法,更具体地,涉及可用于治疗动脉瘤和血管结构中的其它缺陷的方法、组合物和系统。

背景技术

[0002] 许多基于导管进行的血管腔内介入过程已经变得很普遍。例如,血管成形和支架术 (angioplasty and stenting) 可用于治疗心脏、外周和神经血管疾病。支架移植术可用于治疗胸腹动脉瘤。而且,在血管腔内进行栓塞已经用于控制血管出血、用于阻塞血液供应给肿瘤并用于阻塞血管动脉瘤,特别是颅内动脉瘤。典型地,在用于治疗脑动脉瘤的栓塞过程中,铂金线圈用于阻塞贯穿身体的血管结构,包括血管动脉瘤。

[0003] 当血管壁上变薄或者脆弱区域扩张时,产生血管动脉瘤,最终由于上述血管动脉瘤破裂的可能性而引起健康风险。虽然动脉瘤可以出现在任何血管中,但是大部分出现在大动脉和脑动脉中。动脉瘤形成的病源学还未被完全了解,但人们认为其形成受血流动力学、动脉粥样硬化血管恶化、血管创伤、感染、吸烟、高血压和其它引起血管恶化的病因的影响。假如不进行治疗,动脉瘤可能会导致血管逐渐膨胀、血栓形成,从而导致中风或其它血管阻塞、血管破裂、休克,最终导致死亡。

[0004] 在血管腔内阻塞血管动脉瘤的过程中,已经采用了数种不同的治疗形式。例如, Dormandy Jr 等的 U. S. 专利 4, 819, 637 (该文献通过引用全文插入此处) 中描述了一种血管栓塞系统,该系统使用一种通过血管腔内导管被输送到动脉瘤出现场所的可分离气球。该气球被加载在导管末端进入动脉瘤,并采用凝固液体 (通常为可聚合树脂或凝胶) 在动脉瘤内进行膨胀,从而阻塞动脉瘤。然后,通过在导管上进行轻轻牵引,使气球与导管分离。虽然诸如 Dormandy Jr 等描述的气球型栓塞装置可以为许多类型的动脉瘤提供有效的阻塞,但是在已经设置了凝固液体后,该装置很难取回或移动。而且,存在气球在膨胀过程中破裂和过早与导管分离的风险。

[0005] 近年来,可分离的铂金线圈已经广泛用于治疗脑血管结构,例如,动脉瘤、瘘管、动静脉畸形和脉管。铂金线圈促使血液郁积,并且在血管结构中形成血栓。在一些结构中,铂金线圈实现了患者所期望的结果。例如,在具有小颈的小动脉瘤中,铂金线圈非常有效。然而,在大的、宽颈或纺锤状动脉瘤中,铂金线圈的结果往往不是最佳的。具体地,例如在 Guglielmi 等的 U. S. 专利 5, 122, 136 中公开的一些装置具有例如螺旋型或其它类似形状的次级构型,上述文献通过引用全文插入此处。当这些装置在动脉瘤内部展开时,其形成三维非最低能态构型;然而,它们具有在一定时间内回复到最低能态构型的趋势。反过来,这导致由于“硬币堆积”(即,返回次级螺旋构型)引起的紧缩状态,从而使动脉瘤重新形成。

[0006] 在 Greene 等的 U. S. 专利 6, 602, 261 中已经描述了进一步的开发,上述文献通过引用插入此处。Greene 等描述了一种栓塞装置,该装置包括一个或多个沿细丝状载体的长度以不可释放态加载的、可膨胀的、亲水性栓塞元件。

[0007] 另一种途径是,将液体聚合物栓塞剂直接注入待阻塞的血管场所内。用在直接注

射技术中的一种类型的液体聚合物是一种快速聚合液体,例如,氰基丙烯酸酯树脂,特别是氰基丙烯酸异丁酯,该聚合液体以液体状被输送到目标场所,然后被原位聚合。或者,可以使用一种会从载体溶液沉淀在目标场所处的液体聚合物。这种栓塞剂的实例是,与三氧化铋混合并溶于二甲基亚砷(DMSO)的醋酸纤维素聚合物。另一种是溶于DMSO的乙烯-乙烯基醇。当与血液接触时,DMSO扩散开来,聚合物沉淀出来并快速固化成与动脉瘤形状相符的栓塞块。Pasztor等的U.S.专利4,551,132、Leshchiner等的U.S.专利4,795,741、Ito等的U.S.专利5,525,334和Greff等的U.S.专利5,580,568中公开了用在这种“直接注射”方法中的材料的其它实例。此处所引用的每篇文献通过引用,全文插入此处。

[0008] 尽管这些栓塞材料在性能上具有进步,但是仍需要更有效的治疗血管结构中的缺陷的方法,其中,该方法可以使用导管(例如,微型导管)容易地完成,减少了栓塞的风险,并且允许形成符合生理学愈合响应的结构。本发明提供了上述方法和用于进行上述方法的系统或工具包,所述方法和系统可用于各种应用中,所述应用包括,但不限于,医学植入应用,其中,材料用作动脉瘤、瘘管、动静脉畸形、血管阻塞和其它血管结构,或与其结合使用。

发明内容

[0009] 因此,本发明提供了用于治疗血管结构中的缺陷的新型方法和系统,所述缺陷例如是,但不限于,动脉瘤(例如,脑动脉瘤)、动静脉畸形、血管结构壁上的切口、破口、穿孔或其它开孔或可以使用本发明的方法和系统进行治疗的其它血管缺陷。

[0010] 在本发明宽泛的方面,提供了一种用于治疗人类患者或牲畜患者病症(例如,为了治疗血管结构中的缺陷)的方法,其中,该方法一般地包括如下步骤:将交联剂引入患者体内的目标位置处;使交联剂与血液组合并与血液反应,以形成基本上是固体的块。因此,提供了通过如下过程治疗人类患者或牲畜患者的各种疾病、病症、畸形或失调症的方法:将交联剂引入(例如,注射、滴入、输注或以其它方式引入,例如通过套管、导管、微型导管、针或其它引入装置)血管结构中;使交联剂与血液在血管结构中反应。在本发明的这些方法中,血液与交联剂之间的反应导致在血管结构中(例如,在血管结构中的缺陷中)形成基本上是固体的块。所述基本上是固体的块可以被描述为,可通过生理学愈合过程愈合并重塑成稳定纤维状结缔组织的交联网络

[0011] 本发明的方法可以替代传统的血管腔内治疗方法,例如被用作作为治疗或控制血管出血、阻塞血液供应给肿瘤、阻塞血管动脉瘤(例如,但不限于,颅内动脉瘤)手段的血管栓塞。

[0012] 可用在本发明方法中的交联剂可以包括如下交联剂,该交联剂包括一种其中化合物的每个分子具有至少两个亲核反应性官能团,更优选,具有至少三个亲核反应性官能团的化合物,官能团的个数取决于本发明的具体医学应用。上述化合物的分子结构可以包括一个核部分(例如,分子骨架)和多个亲核反应性官能团。在本发明的一些实施方式中,核部分可以是可水溶的、具有至少两个适于衍生形成官能团或连接官能团的化学基团。化合物的核部分可以包括一个直链的或支化的、手性的或非手性的、环状的或非环状的小分子,可以选自:季戊四醇、二(季戊四醇)、次氨基乙酸、丙三醇、乙二醇、三羟甲基丙烷、二(三羟甲基丙烷)、多元酸、庚二酸、辛二酸、十六烷二酸、多官能芳族化合物、间苯三酚、1,2,4-苯三醇和焦醌。各个官能团可以独立地选自:亲电基团、酯、N-羟基琥珀酰亚胺酯、

乙烯基砜、N-乙基马来酰亚胺、碘乙酰胺、邻吡啶基二硫化物、醛、磺酰氯、芳基卤化物、环氧化物、活性酯、羰基二咪唑、硝基苯基碳酸酯、三氟乙基磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和异氰酸酯。

[0013] 小分子被偶联到至少一个支化的或非支化的聚合物上,并仍是可水溶的。上述聚合物可选自:聚(乙二醇)、聚(环氧乙烷)、聚(乙烯醇)、聚(丙二醇)、聚(环氧乙烷)-共聚-聚(环氧丙烷)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(氨基酸)、右旋糖苷、聚(乙基噁唑啉)、聚糖、蛋白质、糖胺多糖(glycosaminoglycans)和碳水化合物。

[0014] 交联剂可以包括至少一种选自如下的化合物:乙氧基化的三羟甲基丙烷琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、乙氧基化的季戊四醇琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、4-臂聚(乙二醇)琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、4-臂聚(乙二醇)琥珀酰亚胺基琥珀酸酯和乙氧基化的间苯三酚琥珀酰亚胺基琥珀酸酯。

[0015] 根据本发明的一些方法,交联剂皮下引入伤口中、肿瘤中或供应血液到肿瘤的血管中、器官中、异常血管或血管结构中、位于组织或解剖结构之间或之中的间隔中或手术所产生的带状物或间隔中。以这种方式,本发明的方法可用于治疗动脉瘤、瘘管、动静脉畸形、血管阻塞或其它病症。

[0016] 在本发明的更具体方面中,提供了一种用于治疗例如动脉瘤的血管缺陷的方法,其中,所述血管缺陷具有内腔和开孔,所述开孔延伸穿过所述血管结构的壁并进入内腔(inner cavity)。在这种血管缺陷中,至少一些流过血管结构腔(lumen)的血液可以通过开孔进入内腔。根据本发明的方法可以包括如下步骤:将内腔基本密封,以将一定量的血液基本上截留在其中。更具体地,该密封步骤可以包括:将诸如可膨胀构件的阻塞构件(例如,气球)定位在邻近开孔处,以基本上密封缺陷,从而将一定量的血液截留在内腔内。更具体地,定位阻塞构件的步骤例如包括:将可膨胀阻塞构件穿过血管结构腔推进到邻近缺陷的位置处,同时该可膨胀阻塞构件处于基本上未膨胀构型;此后,使可膨胀构件膨胀,使其基本上密封缺陷,从而将一定量的血液截留在缺陷内。

[0017] 本发明还包括:将交联剂例如通过经由开孔插入缺陷内腔中的导管引入基本上被截留的一定量的血液中,并使交联剂反应,从而在内腔中形成基本上是固体的块。然后,在交联剂已经被引入后(例如,在基本上是固体的块已经在内腔中形成后),可以将阻塞构件从血管结构中取出。

[0018] 根据本发明的其它实施方式,血管缺陷可以包括在血管结构壁上的切口、破口、穿孔或其它开孔。

[0019] 阻塞构件可以与用于引入交联剂的导管形成一个整体,或可以附接到其上。可替换地,阻塞构件是一个与用于引入交联剂的导管彼此分离的组件。

[0020] 可选地,用在本发明的方法和系统中的交联剂可以与可视增强剂(visualization enhancing agent)组合。例如,可以使交联剂是辐射无法穿过的,从而在射线成像中可视。交联剂可以与辐射无法穿过的颗粒(例如,钽、金、铂、钡和其它重金属等)组合,以使辐射无法穿过全部交联剂。

[0021] 或者或另外,可以使交联剂具有允许其通过磁共振进行成像的磁性。例如,交联剂可以与钆颗粒和含钆化合物组合。

[0022] 在本发明的一些实施方式中,交联剂与有效量的溶剂(例如,盐水、经磷酸盐缓冲

的盐水和二甲基亚砷的其中之一)、表面活性剂(例如, N-月桂酰肌氨酸、硫酸月桂酯和 Triton X-100 的其中之一)组合,并且/或者可以与有效增强和/或调节缺陷内或附近的生物学响应的生物活性物质组合,上述生物活性物质例如,但不限于,选自如下的物质:治疗剂、药品、前药、医药品、蛋白质、细胞、经遗传改性的细胞、包括基因和载体的基因治疗制剂、生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子、骨形成蛋白、抑制素、生长分化因子、活化素、表皮生长因子、血管内皮生长因子、结缔组织活化肽、成骨因子和上述生长因子的片段、类似物、衍生物、自体移植细胞或组织、同种异体移植细胞或组织、异种移植细胞或组织、天然存在的细胞或组织、经遗传改性的细胞或组织、分化的细胞、未分化的细胞、干细胞、促进纤维状结缔组织形成或向内生长的细胞、促进纤维性结缔组织形成或向内生长的物质。

[0023] 在本发明的一些实施方式中,交联剂分散于或溶于溶剂中,并进一步与至少一种如下物质组合:i) 可视增强剂, ii) 表面活性剂和 iii) 生物活性物质。

[0024] 本发明的另一方面提供了一种多官能交联剂和其制备方法,以及其用途。

[0025] 本发明还描述了用于阻塞血管或血管场所的方法,并形成本发明的发明。在某个实施方式中,例如液体交联剂的流体交联剂在气球导管和混合线圈的协助下被输注。在另一实施方式中,阻断流动装置在血管场所内或在邻近上述场所的血管(例如,邻近动脉瘤的载瘤血管)内展开后,进行输注。

[0026] 在本发明的另一方面,提供了一种用于治疗血管缺陷的工具包,例如,该工具包包括:导管,该导管的构造适于引入具有缺陷的血管结构中;和一定量交联剂,该交联剂有效发生反应并在缺陷内形成基本上是固体的块。该工具包还可以包括:具有适当尺寸和结构的阻塞构件,该构件用于基本上密封上述缺陷,以将一定量的血液基本上截留在上述缺陷内。

[0027] 对于本领域技术人员来说,参照如下附图并阅读在本文中所阐述的对示例性实施方式进行的详细描述,本发明的其它方面将变得很明显。

附图说明

[0028] 图 1 示出了根据本发明的方法,用于将一定量的血液截留在血管缺陷中的阻塞部件,和用于将交联剂输送到被截留血液中的微型导管。

[0029] 图 2 示出了类似于图 1 的示意图,其中,微型导管被用于将混合线圈引入缺陷中,以增强交联剂与被截留血液的混合作用。

[0030] 图 3 示出了类似于图 1 的示意图,其中,根据本发明的一个方面,基本上是固体的块已经在缺陷中形成,所述固体块是交联剂发生反应的结果。

[0031] 图 4 示出了图 1 中所示血管的另一示意图,其中,导管和阻塞构件现已从血管中取出,缺陷中留下基本上是固体的块。

[0032] 图 5 示出了用于治疗具有缺陷的血管的本发明的另一实施方式。

具体实施方式

[0033] 提供以下详细的描述和实例,仅仅为了有限地举例说明本发明的示例性实施方式,而并非为了穷举本发明所有可能的实施方式。

[0034] 本发明提供用于治疗人类患者或牲畜患者的方法,其中,该方法一般地包括如下步骤:将交联剂引入人类患者或牲畜患者的目标区域处;使交联剂与血液在目标区域中结合并与反应,从而原位形成基本上是固体的块。该基本上是固体的块提供了一种可以被肌成纤维细胞(myofibroblast)和愈合过程中的其它组分渗透、重塑和/或降解的交联网络。

[0035] 交联剂通常包括一种下述化合物,其中,该化合物的每个分子包括一个核部分和多个亲核反应性官能团。典型地,核部分包括一种可水溶并具有至少两个适于衍生的化学基团的化合物。化合物的核部分是一个直链的或支化的、手性的或非手性的、环状的或非环状的小分子。

[0036] 例如,交联剂包括一种下述核分子,该核分子是无毒的、生物惰性的、可水溶的并具有至少两个,更优选具有至少三个适于衍生的化学基团。合适的小分子核实例包括季戊四醇、二(季戊四醇)、次氨基乙酸、丙三醇、乙二醇、三羟甲基丙烷、二(三羟甲基丙烷)、多元酸(即,庚二酸、辛二酸、十六烷二酸)和多官能芳族化合物(即,间苯三酚、1,2,4-苯三醇和焦棓酚)。优选的小分子核是三羟甲基丙烷、丙三醇和间苯三酚。

[0037] 偶联可水溶聚合物可以增强小分子核的水溶性。合适的聚合物实例包括,聚(乙二醇)、聚(环氧乙烷)、聚(乙烯醇)、聚(丙二醇)、聚(环氧乙烷)-共聚-聚(环氧丙烷)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(氨基酸)、右旋糖苷、聚(乙基噁唑啉)、聚糖、蛋白质、糖胺多糖和碳水化合物。聚合物包括聚(乙二醇)和聚(丙二醇)。

[0038] 另外,可以对核进行改性(例如化学改性),以使交联剂例如通过荧光透视法或磁共振成像可视。在荧光透视下可视的适当试剂实例包括碘化分子和某些重金属(包括,钽和钷)。在本发明的一些实施方式中,交联剂与碘化的芳族核分子(例如,碘化间苯三酚)组合,以允许荧光透射成像。在磁共振成像下可视的适当试剂实例包括钆化合物。

[0039] 交联剂可以具有至少两个,在某些情况下,具有至少三个与存在于血液中的亲核基团发生反应的亲电基团。亲电基团的实例包括乙烯基砜、N-乙基马来酰亚胺、碘乙酰胺、邻吡啶基二硫化物、醛、磺酰氯、芳基卤化物、环氧化物、活性酯、羰基二咪唑、硝基苯基碳酸酯、三氟乙基磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和异氰酸酯。优选的亲电基团是活性酯,更优选的是,N-羟基琥珀酰亚胺酯。

[0040] 交联剂优选以能够通过例如微型导管的导管引入体内的形式提供。因此,在本发明的其中交联剂组分以固体材料形式使用的实施方式中,可以通过如下方式使交联剂形成溶液:将交联剂与合适的溶剂组合。例如,对于可水溶交联剂,0.9%的盐水是合适的溶剂。对于可有机溶解的交联剂,适当的溶剂是二甲基亚砜。

[0041] 在本发明的一些实施方式中,交联剂与一种或更多种例如生物活性试剂的活性试剂组合,上述生物活性试剂包括:医药品、蛋白质、细胞、经遗传改性的细胞和基因治疗载体。上述试剂中的一种或更多种可以、可能混入交联剂溶液中,从而调节或增强生物响应。活性试剂的非限制性实例包括,转化生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子、骨形成蛋白、抑制素、生长分化因子、活化素、表皮生长因子、血管内皮生长因子、结缔组织活化肽、成骨因子和上述生长因子的片段、类似物、衍生物。

[0042] 另外,在本发明的其中交联剂是水性溶液的一些实施方式中,可以将细胞输送到血管结构中。就性质而言,这些细胞可以是自体移植的、同种异体移植的或异种移植的。这些细胞可以是天然存在的或它们可以是经遗传改性的。分化的细胞或未分化的细胞(即,

干细胞)可以混入交联剂中。为了根据本发明治疗血管结构,可以选择上述细胞,以促进纤维性结缔组织的形成。

[0043] 在本发明的一些实施方式中,交联剂可以与如下试剂组合,该试剂可以有效控制基本上是固体的块原位形成的速率,例如延长或缩短交联时间和/或增强或减小基本上是固体的块的强度。例如,表面活性剂可以添加到交联剂中。示例性的表面活性剂包括N-月桂酰肌氨酸、硫酸月桂酯和Triton X-100。

[0044] 根据本发明的一些实施方式,已经开发了各种双组分液体试剂(具体为由聚(乙二醇)组成的那些试剂),该试剂发生反应形成交联网络,并可以用于治疗血管结构。Grasel等的两篇U.S.专利5,104,909和5,296,518公开了利用异氰酸酯和胺官能团形成交联网络。Weissleder等的U.S.专利5,514,379描述了利用具有多个亲核部分和亲电部分的聚合物前驱体,形成交联结构。Tucker的U.S.专利5,426,148公开了在乙酰乙酸(acetoacetylate)和胺官能团之间形成的交联网络。Rhee等的U.S.专利5,162,430公开了一种与采用亲电基团衍生的聚(乙二醇)溶液混合的胶原质的悬浮液,上述混合物形成交联网络。Rhee等的U.S.专利5,874,500公开了一种与采用亲核基团衍生的聚(乙二醇)分子的溶液混合的采用亲电基团衍生的聚(乙二醇)分子的溶液,上述混合物形成交联网络。Barrow等的U.S.专利5,583,114和Cruise等的U.S.专利6,458,147公开了一种与采用亲核基团衍生的聚(乙二醇)分子的溶液混合的白蛋白的溶液,上述混合物发生反应形成交联网络。Pathak等的U.S.专利6,566,406公开了一种小分子溶液和一种聚(乙二醇)溶液,溶液中的一种是亲核性的,另一种是亲电性的,上述两种溶液发生反应,形成交联网络。本文中所引用的各篇文献通过引用全文插入此处。

[0045] 本发明的方法包括例如通过导管或微型导管将交联剂输送或引入到目标场所(例如被治疗的血管结构中的缺陷)的步骤。在本发明的一些实施方式中,将交联剂溶液在气球导管的协助下通过微型导管在血管腔内输送到血管结构中。可选地,可以将交联剂有意识地与包含在血管缺陷中的血液混合。上述混合可以通过如下方式来实施:将物体(例如,阻塞线圈、线等)在引入交联剂的过程中和/或以后,反复推入并拉出血管缺陷。可替换地,可以使用任何其它适当类型的混合。例如,可以将线、导管或其它构件插入血管缺陷中,并引起振动(例如,通过机械振动、超声等),从而使交联剂与血液混合。

[0046] 本发明还提供了一种用于治疗具有缺陷的血管结构的系统或工具包。图1示出了具有缺陷6的血管2和根据本发明的系统或工具包10。工具包10通常包括:导管20,例如,微型导管,该导管20的结构适于引入被治疗血管2或其它血管结构中;和一定量的交联剂,该交联剂有效地发生反应,并形成了基本上是固体的块,从而治疗血管2中的缺陷6。工具包10可以还包括具有适当尺寸和结构的阻塞构件30,该阻塞构件30用于基本上密封缺陷6,以将一定量的血液基本上截留在缺陷6中。

[0047] 图1还示出了根据本发明的方法。如图所示,阻塞构件30包括例如气球导管34,该气球导管被放置在血管20内最接近缺陷6处。在该示意图中,血管2可以是血液在其中流动的脑动脉,其中,血管2包括一个具有薄弱部分的血管壁4,该薄弱部分膨胀,形成损伤或动脉瘤6。气球导管34包括一个连接到导管软管38上的柔软的、可膨胀部件36,导管软管38可有效地使可膨胀部件36在血管2中充气或膨胀。在这个过程中,气球导管34经由皮肤被插入脉管系统中,并推进到动脉瘤6的所在地。可以预先确定可膨胀构件36和导管

软管 38 的特定尺寸和形状,以完全适合其中形成动脉瘤的目标动脉或血管。使可膨胀构件 36 膨胀,以将其放置在血管内壁最接近动脉瘤 6 处,从而,基本上隔离动脉瘤 6 并将一定量的血液截留在其中。

[0048] 如图所示,微型导管 20 被放置在血管 20 中,使得微型导管 20 的末端 42 最接近动脉瘤 6。更具体地,末端 42 在动脉瘤 6 内腔的开孔附近或其中延伸。可膨胀构件 36 在血管 2 中已经膨胀了,以将微型导管保持或确保在血管 2 中适当的位置。

[0049] 可以例如通过微型导管 20 将荧光剂引入适当场所中,以确认微型导管 20 的定位,并确认血管结构是否被隔离。如果需要的话,可以将血块从动脉瘤 6 中除去或取出,以防对薄弱的血管壁造成任何附加压力。然后,将诸如在本文中它处详细描述的最适当的合适交联剂通过微型导管 20 引入动脉瘤 6 的内腔中。请注意,可以使输注到动脉瘤中的交联剂的量与在先前讨论的步骤中已经从动脉瘤中取出的血块的量基本上相等,从而保持其中的压力基本上相等。

[0050] 转到图 2,可以将交联剂混入基本上被截留在损害 6 中的血液中。这个过程可以例如通过混合机构(例如,线圈 40)来完成,该线圈 40 例如通过微型导管 20 的末端至少穿入内腔一次。可用于上述目的的商业化的线圈实例包括,但不必局限于, MicroPlex[®]线圈系统(MicroVention, Inc., Aliso Viejo, CA)、Helipaq[™]线圈系统(Micrus, Inc., Sunnyvale, CA)和 Guglielmi 线圈系统(Boston Scientific, Natick, MA)。如图 3 所示,交联剂与血液中的一种或更多种组分反应,以在缺陷 6 中形成基本上是固体的块 48。在本发明一些应用中。可以允许这些基本上是固体的块 48 在约三分钟到约 20 分钟的时间段内形成。在形成块体 48 后,可以使可膨胀构件 36 缩小,然后如图 4 所示,将微型导管 20 和阻塞构件 30 从所述场所除去或取出。

[0051] 尽管阻塞构件 30 和导管 20 在图 1-4 中示为独立部件,但本发明的其它实施方式也可以利用与导管形成一个整体或被附接到导管上的阻塞构件。图 5 示出了根据本发明用于治疗血管 2 的缺陷 6 的另一种工具包 110,其中,该工具包 110 包括:一定量的交联剂;用于将交联剂引入缺陷 6 中的导管 120;和与所述导管 120 形成一个整体、用于隔离并将血液截留在缺陷 6 中的阻塞构件 130。

[0052] 即使交联剂溶液的一部分或全部进入缺陷外部的脉管系统中,由于交联剂的性质和相对缓慢的反应动力学,不令人希望的栓塞形成的风险也很低。在可能形成任何固体栓塞以前,脉管系统中的流动血液稀释了交联剂。

[0053] 所得的交联网络在结构上与通过自然方式形成的血栓类似。纤维蛋白原在凝血酶的催化下转化成纤维蛋白,从而天然地形成血栓。血纤维蛋白溶酶原在 tPA 的催化下转化成血纤维蛋白溶酶,从而出现纤维蛋白溶解。基本上是固体的块通过交联剂与血液发生交联而形成,并且不容易经由天然的纤维蛋白溶解机制降解。

[0054] 通过本发明的方法和系统形成的基本上是固体的块,类似于天然血栓但不像其它的液体栓塞试剂,它直接提供了一种可以被肌成纤维细胞和愈合过程中的其它组分渗透、重塑并降解的交联网络。这个愈合过程使本质上由非细胞合成的血栓转化成纤维结缔组织,这通过胶原细胞外基质中的肌成纤维细胞来标记。愈合过程中的巨噬细胞和其它组分吞噬了降解的合成血栓。

[0055] 以下是如上所述形成基本上是固体的块的交联剂相关的一些生物医学应用的实

施例。然而,应当认识到,除了本文中所阐明的具体实例以外,该交联网络材料也可以具有许多其它医学或非医学应用。

[0056] 实施例 1

[0057] 交联剂样品三羟甲基丙烷 20/3 的制备

[0058] 将乙氧基化的三羟甲基丙烷 20/3(20g,Aldrich)溶于二甲苯中。将水通过共沸蒸馏从体系中除去。加入琥珀酸酐(8.1g,Aldrich)和吡啶(100mL,Aldrich)。使该反应在回流下进行整夜。蒸馏除去吡啶和一部分二甲苯。将乙氧基化的三羟甲基丙烷琥珀酸酯通过冷却从二甲苯中析出,并利用分液漏斗进行收集。将乙氧基化的三羟甲基丙烷琥珀酸酯再次溶于 50mL 二氯甲烷中,并在 -20℃ 下储存整夜,以使过量的琥珀酸酐重结晶。将晶体滤出,并加入二氯甲烷,使体积为 200mL。依次加入 N- 羟基琥珀酰亚胺(7.8g,Aldrich)和二异丙基碳二亚胺(10.5mL,Aldrich)。使该反应在室温下进行约 4 小时。利用真空过滤除去尿素。将乙氧基化的三羟甲基丙烷琥珀酰亚胺基琥珀酸酯通过在过量己烷中沉淀,进行回收,并利用分液漏斗收集。残余的有机溶剂利用真空烘箱除去。

[0059] 实施例 2

[0060] 测定交联时间

[0061] 合成根据实施例 1 的交联剂以及各种其它交联剂,并对它们进行评估,以在实验室中测定交联时间。被评估的交联剂包括;乙氧基化三羟甲基丙烷 20/3 琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(TMP-SS)、乙氧基化季戊四醇 15/4 琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(PE-SS)、4-臂聚(乙二醇)2k 琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(PEG 2k-SS)、4-臂聚(乙二醇)10k 琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(PEG10k-SS)和乙氧基化间苯三酚 30/3 琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(ePG-SS)。

[0062] 将各个交联剂以希望浓度溶于适当的溶剂中。将各种交联剂溶液(100 微升)与 350 微升采用 EDTA 处理的猪血混合。测定交联时间(即,溶液基本固化所需的时间),并将交联时间的结果列于如下表 1 中。

[0063]

表 1

[0064]

交联剂	交联剂浓度	溶剂	交联时间 (近似值) (min)
无	无	DMSO	> 20
无	无	0.9% 盐水 +5% NLS	> 20
PE-SS	125mg/mL	DMSO	9
PE-SS	250mg/mL	DMSO	7
PE-SS	375mg/mL	DMSO	5.5
PE-SS	500mg/mL	DMSO	3

PE-SS	125mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	> 20
PE-SS	250mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	> 20
PE-SS	375mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	> 20
PE-SS	500mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	> 20
TMP-SS	125mg/mL	DMSO	> 20
TMP-SS	250mg/mL	DMSO	> 20
TMP-SS	375mg/mL	DMSO	> 20
TMP-SS	500mg/mL	DMSO	> 20

[0065]

TMP-SS	125mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	10.5
TMP-SS	250mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	7.5
TMP-SS	375mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	5
TMP-SS	500mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	6
PEG 2k-SS	125mg/mL	DMSO	7.75
PEG 2k-SS	250mg/mL	DMSO	5
PEG 2k-SS	375mg/mL	DMSO	2.75
PEG 2k-SS	500mg/mL	DMSO	2.25
PEG 2k-SS	100mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	2
PEG 2k-SS	200mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	2
PEG 2k-SS	300mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	2
PEG 2k-SS	400mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	1.5

PEG 10k-SS	125mg/mL	DMSO	> 10
PEG 10k-SS	250mg/mL	DMSO	8
PEG 10k-SS	375mg/mL	DMSO	6
PEG 10k-SS	500mg/mL	DMSO	5
PEG 10k-SS	125mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	5
PEG 10k-SS	250mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	1
PEG 10k-SS	375mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	1
PEG 10k-SS	500mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	> 10
ePG-SS	125mg/mL	DMSO+5% Triton X-100	5
ePG-SS	250mg/mL	DMSO+5% Triton X-100	5
ePG-SS	375mg/mL	DMSO+5% Triton X-100	4
ePG-SS	500mg/mL	DMSO+5% Triton X-100	3.5

[0066] 以上实验结果表明,被测定的 TMP-SS、PEG 2k-SS 和 PEG 10k-SS 适于用在根据本发明的方法和系统中作为交联剂。

[0067] 实施例 3

[0068] 交联块的压缩强度

[0069] 在这个实施例中,合成各种交联剂,并对它们进行评估,以在实验室中测定压缩强度。这些交联剂包括;乙氧基化三羟甲基丙烷 20/3 琥珀酰亚胺基琥珀酸酯 (TMP-SS)、乙氧基化季戊四醇 15/4 琥珀酰亚胺基琥珀酸酯 (PE-SS)、4-臂聚(乙二醇)2k 琥珀酰亚胺基琥珀酸酯 (PEG 2k-SS)、4-臂聚(乙二醇)10k 琥珀酰亚胺基琥珀酸酯 (PEG 10k-SS) 和乙氧基化间苯三酚 30/3 琥珀酰亚胺基琥珀酸酯 (ePG-SS)。

[0070] 例如,根据上述实施例 2,将各个交联剂以希望浓度溶于适当的溶剂中。将各种交联剂溶液 (1mL) 与 3.5mL 采用 EDTA 处理的猪血混合。将混合物放置在 3-cc 的注射器 (Becton Dickinson) 中,并使其在约 37°C 下固化约 30 分钟。利用剃须刀片将 Luer 装置与注射器切断,并将交联块从注射器中排出,并放置在充满 0.9% 盐水的 15cc 离心管中。将块体在室温下储存整夜。在温育后,将块体切成长约 8.5mm 的切片,并加载在 Instron 5543 压缩组件上的两个压盘之间。Instron 以 15mm/min 的速率压缩合成血栓,直到失效为止。收集应力和应变数据,并列在表 2 中。

[0071]

表 2

[0072]

交联剂	交联剂浓度	溶剂	应力 @ 12% 应变 (psi)	应力 @ 29% 应变 (psi)	应力 @ 59% 应变 (psi)
无	无	DMSO	N/A	N/A	N/A
无	无	0.9% 盐水 +5% NLS	N/A	N/A	N/A

[0073]

TMP-SS	125mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	N/A	N/A	N/A
TMP-SS	250mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	0.1	0.1	0.4
TMP-SS	375mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	0.1	0.1	0.4
TMP-SS	500mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	0.1	0.1	0.5
PEG 2k-SS	100mg/mL	0.9% 盐水 +5% SDS	0.1	0.1	1.6
PEG 2k-SS	200mg/mL	0.9% 盐水 +5% SDS	0.1	0.2	1.7
PEG 2k-SS	300mg/mL	0.9% 盐水 +5% SDS	0.7	2.9	15.1
PEG 2k-SS	400mg/mL	0.9% 盐水 +5% SDS	1.5	6.2	24.4
PEG 10k-SS	125mg/mL	DMSO	0.5	0.2	1.0
PEG 10k-SS	250mg/mL	DMSO	0.5	1.1	6.5
PEG 10k-SS	375mg/mL	DMSO	0.3	1.9	10.5
PEG 10k-SS	500mg/mL	DMSO	0.1	2.1	10.8
PEG 10k-SS	125mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	N/A	N/A	N/A
PEG 10k-SS	250mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	0.1	0.2	1.4
PEG 10k-SS	375mg/mL	0.9% 盐水 +5% NLS	0.4	1.3	6.3

PEG 10k-SS	500mg/mL	0.9%盐水 +5% NLS	0.5	1.9	10.3
ePG-SS	125mg/mL	DMSO+5% Triton X-100	0.2	0.8	4.6
ePG-SS	250mg/mL	DMSO+5% Triton X-100	0.3	1.4	8.4
ePG-SS	375mg/mL	DMSO+5% Triton X-100	0.4	1.6	10.0
ePG-SS	500mg/mL	DMSO+5% Triton X-100	0.4	1.7	11.9

[0074] 以上实验结果表明, PEG 2k-SS、PEG 10k-SS 和 ePG-SS 适于在根据本发明的方法和系统中作为形成基本上是固体的块的交联剂。

[0075] 实施例 4

[0076] 交联块体的耐久性

[0077] 在模拟侧壁动脉瘤流动动力学的流动模型中, 测试经交联基本上是固体的块的耐久性。通过将 TSAT (50mg, Pierce) 加入 1mL 二甲基亚砷中制备溶液形式的交联剂。将 100 微升交联剂溶液加入 350 微升采用 EDTA 处理的猪血中, 并进行混合。将交联剂溶液注入 6mm 的侧壁、聚硅氧烷动脉瘤中, 并允许其交联 20 分钟。将动脉瘤放置在流动模型中, 将经磷酸盐缓冲的盐水在 37°C 的温度和 120/80mmHg 的压力下, 以 300mL/min 的流速泵送通过动脉瘤的载瘤动脉。在这种情况下超过 16 个小时, 则认为该块体稳定。

[0078] 接着, 在模拟二叉动脉瘤 (bifurcation aneurysm) 流动动力学的流动模型中, 测试基本上是固体的块的耐久性。如上所述, 通过将 TSAT (50mg, Pierce) 加入 1mL 二甲基亚砷中制备交联剂溶液。此后, 将 100 微升交联剂溶液加入 350 微升采用 EDTA 处理的猪血中, 并进行混合。将交联剂注入 5mm 的二叉、聚硅氧烷动脉瘤中, 并允许其交联 20 分钟。将动脉瘤放置在流动模型中, 将经磷酸盐缓冲的盐水在 37°C 的温度和 120/80mmHg 的压力下, 以 300mL/min 的流速泵送通过动脉瘤的载瘤动脉。在这种情况下超过 2 个小时, 则认为合成的块体是稳定的。

[0079] 实施例 5

[0080] 在实验性动脉瘤中交联块的形成

[0081] 根据 Cloft 等在 Radiology, 213 :223-228 (1999) 中所描述的方法, 通过隔离并用弹性蛋白酶消化右颈总动脉, 在兔子中形成实验性动脉瘤。该动脉瘤在根据本发明的方法进行治理以前, 允许其生长约 6 周。

[0082] 治疗时, 测量动脉瘤为约 3mm×约 8mm。穿过骨鞘, 将微型导管 (Rebar Microcatheter, Micro Therapeutics, Inc., Irvine, CA) 定位在动脉瘤内。将三通栓连接到 Rebar 的中心。沿着微型导管长度的方向, 将转动止血阀连接到三通上。将一通栓连接到转动止血阀的侧面出口上。利用盐水, 从上述装置置换出空气。将混合线圈放置在转动止血阀上最接近三通栓处。将 4mm×10mm 的气球导管 (例如, HyperGlide, MicroTherapeutics, Inc., Irvine, CA) 定位在动脉瘤的颈部。

[0083] 将微型导管依次采用肝素化的盐水 (数微升) 和甲基吡咯烷酮 (0.35mL) 进行冲洗。交联剂溶液是 190mg/mL 在甲基吡咯烷酮中的乙氧基化的季戊四醇 15/4 琥珀酰亚胺基

戊二酸酯。微型导管中充满交联剂溶液。使气球膨胀,以密封动脉瘤颈。将交联剂溶液与混合线圈一起引入动脉瘤囊中。将混合线圈在动脉瘤囊中展开、取出、展开并取出,以将交联溶液和血液原位混合。五分钟后,使气球缩小。

[0084] 数字减影血管造影术表明,动脉瘤囊几乎被完全(即,95%)阻塞了。治疗后两周进行的随后的造影术表明,动脉瘤囊接近完全阻塞。组织学评价表明,无细胞结构的血液凝块充满了动脉瘤囊。几乎没有炎症。

[0085] 本文中仅通过某些实施例和实施方式描述了本发明。但并没有尽力穷举出本发明所有可能的实施例和实施方式。实际上,本领域技术人员将认识到,可以对上述实施例和实施方式各种添加、删除、修正和其它变化,而并未脱离以上权利要求书中所陈述的本发明的精神和范围。据称,上述所有的添加、删除、修正和其它变化包括在以上权利要求书的范围内。

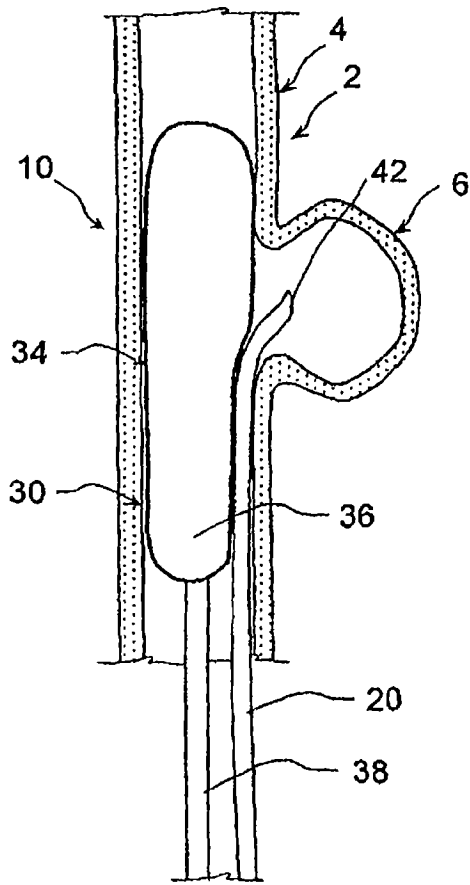


图 1

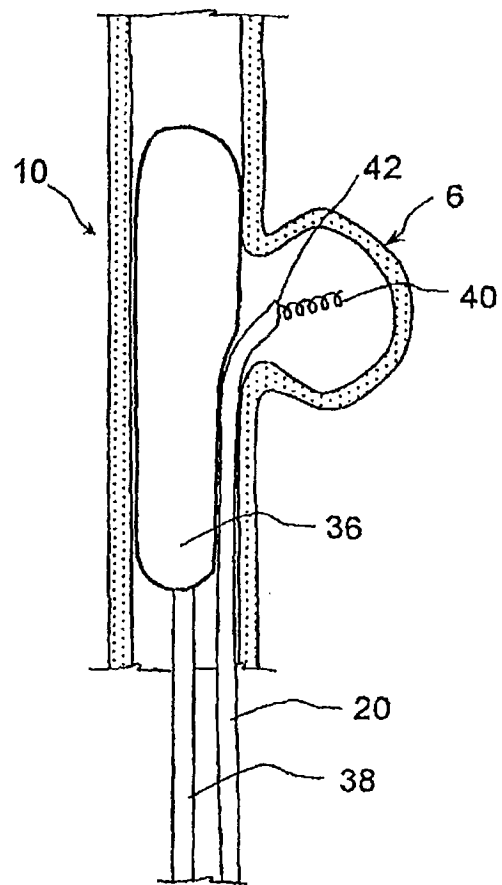


图 2

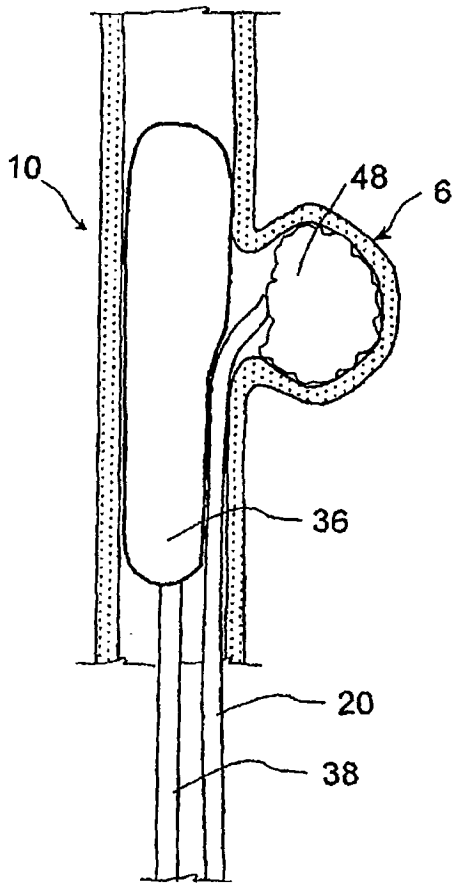


图 3

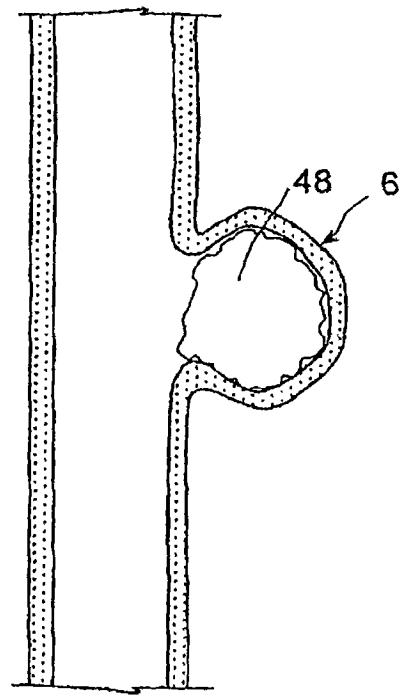


图 4

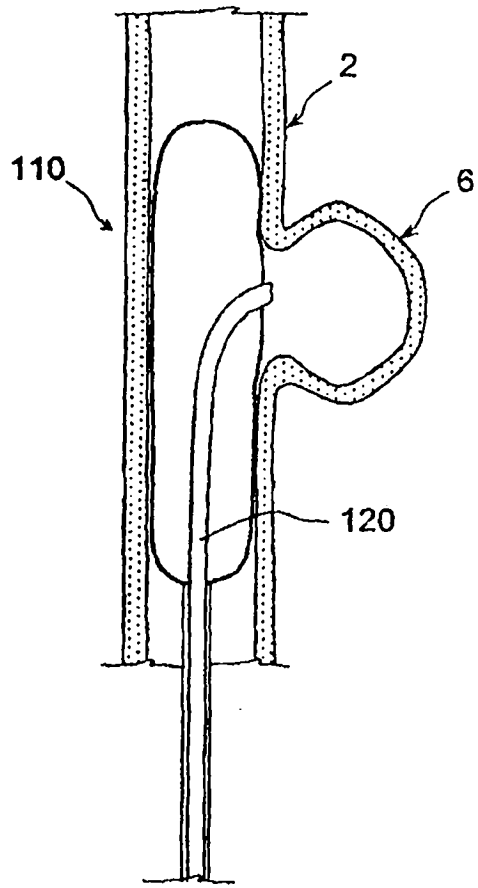


图 5