



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101035593 B

(45) 授权公告日 2011. 05. 25

(21) 申请号 200480044042. X

(22) 申请日 2004. 11. 17

(30) 优先权数据

10/900, 199 2004. 07. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 03. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2004/038498 2004. 11. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02006/022790 EN 2006. 03. 02

(73) 专利权人 阿迪安公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 马克·盖尔芬德 霍华德·R·勒万

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

代理人 王旭

(51) Int. Cl.

A61N 1/40 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 6692738 B2, 2004. 02. 17, 全文.

WO 2004/060318 A2, 2004. 07. 22, 全文.

CN 1319028 A, 2001. 10. 24, 全文.

审查员 张千

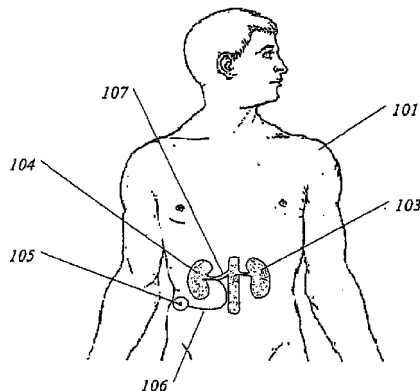
权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 8 页

(54) 发明名称

肾神经阻滞的方法及装置

(57) 摘要

一种通过植入装置来阻滞到达和来自肾的肾神经信号从而治疗与提高的交感肾神经活动关联的心脏和肾疾病的方法和装置。所述装置可以是药物泵 (105) 或药物涂层植入物, 其用于将神经阻滞剂靶向输送至肾动脉的动脉周围空间。



1. 一种为了治疗心肾疾病而至少部分阻滞入患者的肾神经的装置,包括:
 - a. 适于在肾的动脉周围空间内植入的药物输送导管;
 - b. 药物输注泵,其包含用于神经阻滞剂的药物存储器;以及
 - c. 将所述药物输注泵连接至所述导管从而在使用时将神经阻滞剂输送至所述动脉周围空间的连接器。
2. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述的药物输注泵适于被植入患者体内。
3. 如权利要求 1 所述的装置,其中,所述导管适于被植入肾脂肪垫内。
4. 如权利要求 2 所述的装置,其还包括向被植入的所述导管加电荷以确定肾神经阻滞的有效性的电荷发生器。
5. 如权利要求 4 所述的装置,此处,所述电荷发生器被结合入所述的药物输注泵中。
6. 如权利要求 1 所述的装置,此处,所述的导管由多孔材料制成,所述多孔材料对于所述神经阻滞剂而言是可渗透的。
7. 如权利要求 1 所述的装置,此处,所述导管被成形以盘绕在肾动脉周围。
8. 如权利要求 1 所述的装置,此处,所述导管由多孔材料制成,所述多孔材料适于容纳组织的向内生长。
9. 如权利要求 2 所述的装置,此处,所述药物输注泵适于实施以下的步骤:将神经阻滞剂定期输送至动脉周围空间。
10. 如权利要求 1 所述的装置,此处,所述神经阻滞剂选自局部麻醉剂、氯胺酮、三环抗抑郁剂和神经毒素构成的组。
11. 如权利要求 1 所述的装置,此处,所述神经阻滞剂与类固醇相结合。

肾神经阻滞的方法及装置

技术领域

[0001] 本发明涉及用于局部药物输送的装置及方法,并具体针对一种可植入系统、植入该可植入系统的方法、以及治疗疾病的方法及装置,其中,该可植入系统为了阻滞肾神经丛而将神经阻滞剂靶向输送至肾动脉的动脉周围空间。本发明将神经阻滞剂导向神经、防止神经阻滞剂耗散在周围的组织中、并提供药物输送系统在周围组织中的固定。

[0002] 相关申请

[0003] 当前申请涉及并要求具有以下共有申请的权益:2003年4月8日于美国专利商标局(USPTO)提出、序列号为60/408,665、题目为“用于治疗患者的肾神经刺激方法及装置”的申请,以及,2002年4月8日于美国专利商标局(USPTO)提出的临时申请序列号为60/370,190、题目为“治疗CHF的肾神经调节”的申请;2002年10月3日于USPTO提出、序列号为60/415,575、题目为“治疗CHF的肾神经调节”的申请,以及,2003年1月29日于USPTO提出、序列号为60/442,970、题目为“肾衰竭及高血压的治疗”的申请。这些申请中的每一个在此处被完全并入供参考。

背景技术

[0004] 高血压(HTN)和充血性心力衰竭(CHF)是当代心脏病学中最为重要的问题。这些慢性疾病是大部分心血管发病和死亡的原因,并且,尽管有了很大进步,但在治疗上仍然有挑战。HTN和CHF治疗的基础包括主要使用口服和静脉内药物,如血管紧张肽转换酶(ACE)抑制剂和利尿剂,这些药物直接或间接地作用于肾,其中,所使用的每种药物的量取决于疾病的阶段。尽管药物治疗在HTN和CHF的最初阶段是有效的,但是对于这些疾病的中到末期,并没有真正有效的药物治疗方法。

[0005] HTN和CHF有许多不同的最初起因。不管最初起因如何,这两种疾病在它们发展到末期疾病的过程中都遵循共同的途径,主要是归因于肾神经的过度活动。在已接受的动物模型中已经显示,肾神经去除可控制HTN并改善症状以及延缓CHF的发展。然而,现在并没有药物或装置治疗能够在人体内提供长期、可临床使用的对肾神经活动的阻滞。肾神经去除仅有的临床方法是侵入手术步骤,这种方法在技术上难度大,并因神经迅速再生而效用有限。

[0006] 在许多患者中跟随心肌梗塞(MI)发展起来的CHF病情对于本发明而言具有特别的意义。冠心病导致大约70%的充血性心力衰竭。因冠状动脉阻塞而导致的急性MI是最终可导致心力衰竭的常见起始事件。其发生的过程被称作重构(remodeling),并在E. Braunwald的《心脏病》第五编第37章(1997)文本中有描述。心肌梗塞后的重构包括对左心室的尺寸、形状和厚度的两种不同类型的身体变化。第一种被称作梗塞扩张,其涉及在梗塞区内局部减薄和伸展心肌。取决于梗塞的严重程度,心肌可经历功能损伤的渐进阶段。这些阶段反映潜在的心肌室壁运动异常,并包括开始的不同步,接着是运动功能减退、运动不能,最终,在导致左心室动脉瘤的情况下,会发生运动障碍。运动障碍被描述为“矛盾”运动,因为在心脏收缩期间梗塞区向外膨出,而左心室的其余部分则向内收缩。因此,相对于

没有运动障碍的心脏,运动障碍心脏收缩末期容积增大。

[0007] 重构左心室的第二种物理特性是心肌的非梗塞区试图通过变得运动过度和急剧扩张来对梗塞区进行补偿,这导致左心室呈现出更为球形的形状。这有助于在梗塞后保持搏出量。这些变化增大左心室心肌中的室壁应力。室壁张力被认为是刺激左心室重构的最重要参数之一。对应于增大的室壁张力或应力,跟着发生进一步的心室扩张。于是,可导致恶性循环,其中,扩张导致进一步的扩张和更大的功能损伤。在细胞层面上,还发生不期望的适应。这进一步增进了功能恶化。

[0008] Takashi Nozawa 等人在 Heart Vessels (2002) 16 :51-56 Springer-Verlag 上刊登的“在大鼠身上心肌梗塞后关于心力衰竭的长期肾交感神经去除的效果”中报告了肾神经去除的效果。在大鼠身上,在通过冠状动脉结扎导致 MI 两天以前,双肾神经被手术去除(切除)(RD)。四周之后,左心室(LV)功能和钠排泄被确定。在 MI 的大鼠中,RD 提高了减少的钠排泄。与 MI 神经支配(INN)大鼠相比,MI RD 大鼠显示出较低的 LV 舒张末期压力和较大的最大 dP/dt 。LV 舒张末期和收缩末期尺寸显著较小,并且,MI RD 大鼠中的 LV 缩短分数比 MI INN 大鼠中的 LV 缩短分数要大。

[0009] 发明人在同时待决的申请中描述了新颖的方法和装置,这些方法和装置用于肾神经的可逆性最小侵入调节。该申请描述了新颖的药物输送方法和集成的生理药物输送和感测系统,这些方法和系统提供了比现有的方法和系统明显更加有效的肾神经阻滞方法来治疗 HTN 和 CHF。本发明的目的在于一种全可植入装置,该全可植入装置阻滞至少一个肾的肾神经活动,该可植入装置 1) 能够以最小限度的侵入手段被放置以及 2) 需要患者和医生最少的介入;并将大大提高患者依从性,从而导致这些治疗有更高的整体效用。除 HTN 和 CHF 以外,这种方法可适用于其他主要疾病,如延缓慢性肾衰竭的发展以及减少需要慢性血液透析的患者数量。

[0010] 人体内的神经阻滞是公知的,并主要在局部麻醉和镇痛领域内实施。尽管被用作一般麻醉剂的化合物通过造成失去意识来减轻疼痛,局部麻醉在体内通过在给药局部区域内的失去感觉来发挥作用。局部麻醉剂导致其效果的机制尽管尚未被明确地确定,但一般被认为是基于对神经脉冲的产生和传输的局部干扰能力,例如,在神经组织的局部区域内对去极化波的产生和/或传播的干扰。局部麻醉剂的作用是一般性的,并且,发生神经传导、例如细胞膜去极化的任何组织都可受到这些药物的影响。因而,作为感觉和运动功能的传递媒介的神经组织可以类似方式受到局部麻醉剂的影响。神经毒素是在以极小量被施用到神经组织上的时候能够阻滞神经一段时间的化学物质,其阻滞神经的时间显著超过用局部麻醉剂得到的阻滞神经的时间。同时,与局部麻醉剂相比,神经毒素也更具毒性,对患者而言潜在地更具危险性。

[0011] 在局部麻醉剂给药领域内公知有不同的装置和配方。例如,局部麻醉剂可以溶液或悬浮液的形式通过局部地注射、输液、浸润、灌洗(irrigation)等来输送。注射或输液可以急性地进行,或者,如果需要长期的局部效果,则局部麻醉剂可通过重力滴注或输注泵而被持续给药。因此,如布吡卡因之类的局部麻醉剂已经通过持续输液而被给药,例如,用于长期硬膜外或鞘内(脊柱)给药。对于长期镇痛,已经提出并实现了全可植入泵。这些泵能够储存一定量的药物,并且,医生定期再充满这些泵。一些作者提出了用于镇痛和控制肌肉痉挛的药物涂层植入物(drug eluting implant),其在植入位置处缓慢地释放麻醉剂。

[0012] 局部麻醉剂的作用的持续时间跟其与神经组织真正接触的时间成比例。因此,保持药物在神经处的局部化的步骤或配方大大延长麻醉。不管是局部还是通过系统吸收局部麻醉剂都潜在有毒,但还必须存在足够长的时间来允许有充足的时间以便局部疼痛减退。因此,考虑如药物选择、药物浓度、药物的给药速度和位置之类的因素在考虑它们对于阻滞肾神经的应用场合的功用时是非常重要的。Charles Berde 在“局部麻醉剂机制”(Anesthesia, 第 5 版 (5th addtion), 编辑 R.D.Miller, Churchill-livingstone, Philadelphia2000, pp. 491-521) 中指出在用传统方法输送局部麻醉剂的时候,局部麻醉剂总量中仅有 1-2%到达了神经。其余的药物被带走药物的血液循环所耗散,而没有被送向神经。因此,本发明的目的在于最大化被导向神经的药物量,从而以最少量的药物实现对肾神经的有效阻滞。

[0013] 理论上讲,适当的市场上贩卖的可植入药物泵,如 Medtronic Inc. (Shoreview, MN) 制造的 Syncromed 泵,可被用来在人体内阻滞肾神经。该泵可将普通的市场上贩卖的局部麻醉剂如布吡卡因的溶液、通过附连的导管输送到肾神经周围的组织。尽管可行,这样的肾神经阻滞实施例将会有实际局限性。为了用传统技术来阻滞周围神经(例如,为了一般进行的臂丛阻滞),医生一般将 10-50ml 的布吡卡因或类似麻醉剂浸润到靶向神经周围的组织内。这通常可以适当阻滞感觉和运动信号 2 至 6 小时。作为 Marcaine 或 Sensorcaine 销售的市场上贩卖的布吡卡因,有浓度在 0.25 至 0.1% 的。对于周围(单神经)阻滞,通常使用 0.5 至 0.75% 的浓度。之所以如此稀释局部麻醉剂有若干原因。氨基酰胺类(Amino-amide)化合物如布吡卡因在局部(其为刺激物)以及在全局(其抑制心脏)可以是有毒的。一般认为,局部麻醉剂在一定最低浓度以下将不会有效,并且在一定最高浓度以上会有毒。

[0014] 可植入药物泵通常配备有 30 至 50ml 的内部药物储存库。更大的库也是可能的,但其对于植入物的身体和临床可接受性加上了严重的限制。如果需要持续阻滞患者的肾神经(一周 7 天,一天 24 小时)、并使用传统的周围神经阻滞技术,则植入泵库将需要每天或甚至更加频繁地被再充满。这是可能做到的,但是并不实际,因为再充满泵与皮肤穿刺关联,这会引发疼痛并导致局部以及全身感染的风险。同时,每天输注大量的药物可对患者的健康导致严重的危险,特别是在患者心脏比较衰弱的情况下。值得注意的是,同样的药物布吡卡因,在被直接输送到患者脊柱内的靶向神经组织的时候,在低得多的剂量下是有效的。例如,以 2-5ml 的布吡卡因即可实现有效的鞘内(脊柱)疼痛阻滞。这项观察表明,把同样的药物更对准目标地输送到神经组织能够导致 10 倍或更多神经阻滞所需药物量的减少。

[0015] 因此,本发明的目的在于提供新颖的方法和可植入装置,这些方法和可植入装置通过将选定药物靶向传输给神经、减少药物在周围的组织中的耗散、减少储存在装置内的药物量、并增大再充满或替换装置之间的时间间隔,从而将有效地阻滞肾神经。本发明的目的还在于能够测试肾神经阻滞的有效性,并在不需要持续阻滞的临床情况下自动、间歇、和/或定期进行肾阻滞。

发明内容

[0016] 在实验动物身上的肾手术神经去除暗示对于有心脏病和肾病的患者有多重立即和长期的益处。最显著的潜在的有益效果为:延缓 CHF 的发展,通过诱导或增强利尿来解决

CHF 中的体液负荷超载,减少心肌梗塞之后的重构,减少高血压,以及延缓慢性肾病发展成透析。这些益处通过减少导致血管收缩的全身交感紧张、减少心脏负荷以及肾上神经去除的直接效果来实现。单个肾神经去除和双肾神经去除都具有潜在的益处。在以前已在动物以及少数人身上进行了手术神经去除以镇痛。这需要大手术,并且就长期而言是没有效果的,因为肾神经最终会长回来。此外,在手术神经去除之后,肾神经可以病理学方式重新生长并可导致疼痛和其他严重的副作用。由于在神经去除位置处的纤维变性变化使得不可能重复手术神经去除,故患者面临去除肾以镇痛的可能性。

[0017] 发明人建议了一种通过最小侵入肾神经调节来降低或阻滞患者体内的肾神经活动的可选方法。肾神经调节通过将神经阻滞剂控制输注到肾的肾动脉的动脉周围空间中来实现。动脉周围空间是指围绕肾动脉和静脉的区域,它从主动脉和腔静脉延伸至、并包括肾自身周围区域。由于肾神经沿着肾动脉的外表面而行,当在该动脉周围空间内存在有效浓度的神经阻滞剂时,肾神经活动被基本降低或停止。提出了用于持续和间歇定期阻滞肾神经的方法和装置。这些方法和装置提供临床相关持续时间的有效、可逆的神经阻滞,同时避免大手术和对神经不可修复的损害,而大手术和对神经不可修复的损害是以前所用的手术神经去除的特征。

[0018] 优选实施例装置可以是可植入的药物泵或药物涂层植入物。这两类局部药物输送装置都是公知的。植入泵在以前已经被成功地用于通过将局部麻醉剂输注到患者的脊柱内来镇痛。可植入泵包括带有附连导管的、植入皮下的简单库(端(port)),到类似于起搏器的、复杂的微处理器驱动可编程装置。药物涂层植入物已经被用来输送节育剂以及防止冠状动脉再狭窄。

[0019] 植入泵也可在不进行手术的情况下通过使用可连接针的经皮端(port)而被再充满药物,尽管优选延长再充满操作之间的时间以最小化疼痛和感染的风险。可编程可植入泵实施例还有定期药物输送的优点,该定期药物输送可使用远程通信连接而被上调或下调。这在如 CHF 之类的慢性疾病的治疗中特别有意义,在这些慢性疾病中,持续不变的神经阻滞可导致适应(生理增益或补偿的休眠(resting))以及治疗效果的丧失。

[0020] 药物涂层植入物主要通过扩散来工作。药物涂层植入物对于处理暂时病情是有利的,比如急性 MI 之后的梗塞扩张,其中这样的植入物可以是本发明的最好实施方案,其阻滞神经大约 30 天并且而后自己溶解。

附图说明

[0021] 本发明的优选实施方案和最佳模式在附图中图示,对这些附图作如下描述:

[0022] 图 1 图示以本发明的植入泵实施方案被治疗的患者。

[0023] 图 2 图示肾神经调节的生理机制。

[0024] 图 3 图示肾神经阻滞装置的解剖学定位。

[0025] 图 4 图示带有导管电极的可植入药物输注泵。

[0026] 图 5 图示将麻醉药物输注到肾脂肪垫内。

[0027] 图 6 图示带套囊(cuff)的导管,其用于将药物分散输注到动脉周围空间内。

[0028] 图 7 图示分叉导管,其用于将药物输注到动脉周围空间内。

[0029] 图 8 图示螺圈导管(coiled catheter),其用于将药物输注到动脉周围空间内。

- [0030] 图 9 图示动脉周围空间内的药物涂层植入物。
- [0031] 图 9A 图示在动脉周围空间内的药物涂层可生物降解材料。
- [0032] 图 10 图示多孔药物输注导管。
- [0033] 图 11 图示有组织向内生长的药物输注导管。
- [0034] 图 12 图示将药物向着肾神经引导的药物输注导管。
- [0035] 图 13 图示与肾动脉重叠并向着肾神经引导药物输注的药物输注导管。
- [0036] 图 14 是图 13 中所示的导管和动脉的横截面视图。

具体实施方式

[0037] 对于所建议的临床使用,本发明的能力在于通过对神经阻滞剂的控制局部输送来阻滞肾的肾神经交感活动以实现改进患者的肾及心脏功能的目标。对于除了治疗心肾疾病以外的用途,本发明的元件对于阻滞神经也是有用的,并可被应用于其他解剖学位置。

[0038] 神经阻滞剂是一种降低或阻滞肾神经的信号传导的药物。所使用的神经阻滞剂可选自不同的组,包括 (1) 局部麻醉剂, (2) 氯胺酮 (公知的镇静剂,其具有神经阻滞性质), (3) 三环抗抑郁剂,如阿米替林, (4) 神经毒素,如河豚毒素和石房蛤毒素,或 (5) 暂时或永久、部分或完全地改变神经传导的任何其他类别或类型的药剂。术语神经阻滞剂和神经阻滞药物是可互换的。

[0039] 心肾疾病被限定为一种慢性或急性的病情,其同时涉及心脏和肾。心肾疾病的例子有高血压和 CHF。心肾疾病的特征在于肾神经的升高的活性。

[0040] 为了本发明起见,肾神经被限定为任何单个神经或神经丛及神经节,其向肾传导神经信号和 / 或从肾传导神经信号,并在解剖学上位于肾动脉、肾动脉从主动脉分支的主动脉部分的表面上和 / 或肾动脉的分支上。肾神经一般在肾门区域内进入肾,但是肾神经可在肾动脉或肾动脉分支进入肾的任何位置进入。

[0041] 动脉周围空间被限定为在肾门和主动脉之间直接围绕肾动脉、肾静脉及其分支的空间。肾脂肪垫被限定为充满动脉周围空间并围绕肾动脉、肾静脉、肾神经以及肾本身的脂肪组织或脂肪。肾筋膜为围绕、包围、并容纳肾动脉、肾静脉、肾脂肪垫和肾本身的结缔组织层。

[0042] 可植入或植入装置 (通称为“植入物”) 是一种被完全包围在患者体内的人工装置。其显著之处在于,植入物允许患者的天然皮肤充当抵抗感染的屏障。植入物可以是例如复杂的机电泵、导管和端或药物释放聚合物。可通过开放手术、最小侵入手术或经导管介入来实现植入,不管是血管外、血管内或上述任意的组合。在植入步骤期间,手术工具或导管被用来穿过皮肤,刺入患者体内。植入物被设置在需要的位置处,并且,用来进入该位置的途径被封闭。该位置愈合且装置现在被完全植入。

[0043] 可植入泵是一种可植入装置,其被插入患者皮下并可通过使用经皮的针来进入从而被再充满。可植入泵可以具有一体的导管,或者,可以配备有分开的导管,所述分开的导管输送药物给动脉周围空间。取决于需要的治疗方式,优选的可植入泵可以是可编程的、患者控制的、或恒速的装置。

[0044] 药物涂层植入物是一种完全植入体内的装置,其缓慢地将神经阻滞剂涂层到靶向空间内。这种空间的一个例子是肾动脉周围空间。另一个例子是在肾囊 (renal capsule)

内,或肾组织与围绕肾组织本身的纤维鞘之间的虚拟空间。药物涂层植入物通过扩散来工作,并可以是可生物降解的或不可以生物降解。渗透泵也是一种药物涂层植入物。为了本发明起见,起到延缓药物扩散到靶向空间中的作用的不同基质都被称作药物涂层植入物。这包括了凝胶、补片(patch)、可注射微球、悬浮液、溶液或可以保持足够药物以导致所需效果的任何其他基质。

[0045] 图1图示以本发明的优选实施方案被治疗的患者101。患者具有肾103、104,肾103、104,为长12cm、宽6cm、厚3cm的豆形器官,其位于腹膜腔外和腹膜腔后。患者配备有可植入药物泵105,可植入药物泵105被植入于患者侧皮下。该泵配备有药物输送导管106,药物输送导管106终止于肾动脉107的区域内,在这里,被输送的药物能够阻滞肾神经。

[0046] 图2图示肾神经活动在慢性心脏及肾疾病发展中的作用。提高的肾的传入性(从肾到脑)神经活动201导致提高的全身交感紧张202和血管的血管收缩(狭窄)203。提高的血管阻力导致高血压204。高血压是慢性心力衰竭和肾衰竭的发展以及如中风和心肌梗塞之类的急性事件的主要起作用因素。提高的肾的传出性(从脑到肾)神经活动205导致进一步提高的传入性肾神经活动、肾荷尔蒙肾素的分泌206、以及肾血流量的减小和降低的肾的水及钠排泄。肾素促进血管的全身血管收缩203。这些肾因素结合起来导致了体液滞留207和增大的心脏工作负荷,从而促进患者的进一步恶化。由图2应该清楚看到,肾神经活动的缓和将有益于有心脏、肾及循环系统(心肾)疾病的患者。

[0047] 图3图示本发明的优选实施方案,其使用人体的CT扫描(数字X光)图像。泵105在患者背部内被植入皮下。该泵配备有导管106。导管的尖端304位置靠近肾动脉107。在该例中,尖端304被示出在肾的肾门305区域内,在这里,肾的血管(动脉和静脉)进入和离开肾。在临床实践中,该尖端可以位于肾动脉周围空间内的其他位置,只要该位置允许神经阻滞剂散布到至少足够的神经区域以实现所需程度的神经阻滞即可。每一个肾都具有外凸起表面和在内侧的凹陷,该凹陷被称作肾门。肾门充当肾的血管、淋巴管、神经、及输尿管的进入和离开路线。肾神经沿着肾动脉107而行,肾动脉107将肾104连接至主动脉301,主动脉301被显示在脊柱302的前面。肾和肾血管被包围在由结缔组织构成的脂肪和筋膜中,这在这种类型的CT扫描图像中并没有很好地示出。

[0048] 导管106可在不进行手术的情况下在CT的引导下被引入动脉周围空间内,这一点是很有意义的。如CT、CT透视、超声波和MRI之类的现代成像方式的空间分辨率允许介入的放射科医生将导管定位在距人的肾动脉毫米以内。该步骤通过使用针、交换引导线(exchange guidewire)和类似技术来进行,这些技术在介入性放射学中被普遍使用。在测试期导管的远端可被留在体外,或者,如果治疗只需要短的持续时间,则导管的远端可在整个治疗过程中被留在体外。之后,如果肾神经阻滞治疗在临床上成功,则植入泵或简单的皮下端(subcutaneous port)、如市场上贩卖的Port-A-Cath装置可被连接至已经植入的导管以便神经阻滞药物的重复输注。

[0049] 图4图示可植入可编程药物输注泵的简化设计。泵105被植入患者皮肤401下的袋内。泵的所有机构被包围在钛或聚合物壳体402内。药物被储存在库403内。为了再充满该泵,针405被用来穿刺皮肤和泵库隔物(septum)406。隔物406由如硅之类在穿刺后密封的材料制成。药物被压缩的推进剂407从库移位。该推进剂可以是含氯氟烃、丁烷、或其他类似化合物。推进剂通过塑料隔膜408作用于药物。可选地,该隔膜可以像弹簧那样作

用,或者,弹簧可以作用于该隔膜,以便令药物移位。导管 106 与库 403 流体连通。推进剂迫使药物从库进入导管,并通过导管到达输送位置,在这种情况下,即到达肾动脉的动脉周围空间及肾神经。为了控制药物的释放,阀 408 被放置在库与导管之间。该阀通常是关闭的。当阀被泵的电子控制电路 409 强制打开较短持续时间的时候,药物丸剂从泵被释放到肾神经阻滞位置。内部电池 411 给电子装置和阀供应能量。通信电子装置 410 允许医生对泵重新编程,从而改变药物的输送量和输送频率,同时问询装置。该通信电子装置可以是射频 RF 连接。上述的所有元件对于可植入药物泵的研发人员而言是公知的。

[0050] 在美国专利 4,692,147 号、5,713,847 号、5,711,326 号、5,458,631 号、4,360,019 号、4,487,603 号、以及 4,715,852 号中描述了可编程可植入输注装置(也被称作可植入泵),其主动计量(meter)进入关联的药物输送导管的药物。可选地,可植入输注装置可通过以下手段来控制药物输送,一种手段是如美国专利 5,836,935 号中所述、通过设置在药物库和输送导管之间的速度限制元件(rate-limiting element),或者,如美国专利 4,816,016 号和 4,405,305 号中所述、通过仅在向设置在皮下的控制装置施加压力时从库释放药物。可植入输注装置已经被用于血管内、动脉内、鞘内、腹膜内、脊柱内、以及硬膜外药物输送,但没有用于动脉周围的药物输注。

[0051] 上述公知的输注泵可被用来阻滞肾神经以便治疗心脏病,但是,它们缺乏在实际应用中需要的一定特征。对于医生而言,能够确定神经确实被有效阻滞是很重要的。在局部麻醉剂的镇痛应用中,疼痛本身的消失是有效阻滞的指示。并没有肾神经活动的自然指示能够被简单地测量。为了解决这个问题,泵 105 配备有测试电极 412,测试电极 412 在导管 106 的尖端 304 上。该电极可以是单环或多个电极,其由如金、不锈钢或钛之类的可导金属制成。电极 412 通过导线 413 被连接至泵 409 的控制电路,导线 413 集成在导管体 106 内。除了尖端的电极 412 以外,该线与患者电绝缘。

[0052] 为了测试肾神经阻滞的有效性,控制电路向电极产生电脉冲。为了闭合电路,泵的金属壳体 402 可被用作第二返回电极。可选地,导管 106 可配备有多于一个的电极。可在 5-10 毫安的范围内的低电流脉冲通过围绕电极 412 的组织。如果神经阻滞是有效的,则患者将没有麻刺或轻微电击的感觉。如果阻滞无效,则周围组织内的神经将传导该脉冲,导致疼痛,患者随后将疼痛告知医生,医生将能够对治疗作出调节,例如,提高被泵输送的药物的剂量。

[0053] 这方面类似于麻醉师所用的手术技术,该手术技术在手术期间建立短期(short term)侵入神经阻滞。在手术开始前,麻醉师将针精确地放在神经或神经丛上。为了这样做,使用了特别设计的电神经刺激器。该神经刺激器向神经输送非常小、小到觉察不到的电流,这导致受该神经或神经丛供应的具体肌肉的抽搐。在该例中,神经不过是充当了复杂的“电线”,取代了通常传导的产生自脑的电流,其现在将由电装置输送的电流传导至肌肉。患者将因而在受该神经供应的肌肉内经历小的肌肉抽搐,其类似于当你的眼睛在抽搐的时候。该技术在之前从未被应用于可植入装置。在所提出的发明中,医生将能够在他们的办公室内进行神经阻滞测试,而无需复杂的手术技术和无菌环境。外部编程装置将发动指令序列,该指令序列将通过使用 RF 波而被植入泵的电子装置接收。

[0054] 在替代实施方案中,导管可具有两组或更多组电极,至少一组在肾神经阻滞区域的近处,且至少一组在关于肾神经阻滞区域的远处。每一组电极都足够靠近肾神经,以便其

能够感测内在神经活动或刺激神经活动。可以清楚看到,如果泵的控制电路向在阻滞一侧的一组电极发动电脉冲,且并没有在阻滞的相对侧记录到对应的、且适当同步的信号,则药物有效地产生了神经阻滞。相反,如果电活动被感测到,则更多的药物必须被输注以产生所需的阻滞。还可以清楚看到,该信息可被控制电路用作反馈以自动调节时机和 / 或被释放的药物的量。

[0055] 图 5 图示药物输注导管 106 在肾动脉的动脉周围空间内的解剖学放置。导管 106 被示意性示出与植入泵 105 连接。肾动脉 107 从主动脉 301 给肾 102 供血。动脉周围空间被限定为在到主动脉的连接与肾门 305 之间沿其长度直接围绕肾动脉和静脉的空间。肾动脉可以分支为两条或更多条动脉。将肾连接到患者的腔静脉的肾静脉及其分支共享该空间。为了清晰起见,这些肾血管系统的附加元素在图 5 和随后的附图上被省略,但是假定它们是在那里的。

[0056] 肾神经 501 被示意性示出,其作为附连至肾动脉 107 的外表面的分支网络。在解剖学上,肾神经在肾动脉的外表面上形成一个或多个丛状 (plexi)。为这些丛状贡献力量纤维产生自腹丛神经节、内脏最下神经 (the lowest splanchnic nerve)、主动脉肾神经节、以及主动脉丛。这些丛状与肾动脉的分支一起被分布到肾的血管、肾小球和小管。来自这些来源的神经在数量上为 15 或 20,在他们上面形成有一些神经节。他们伴随着进入肾的肾动脉分支;一些细丝被分布到精索丛,并在右侧被分布到下腔静脉。

[0057] 纤维结缔组织层被称作肾囊,其包围每一个肾。在肾囊周围是致密的脂肪组织沉积物,肾脂肪垫,其保护肾不受机械震动损害。肾和周围的脂肪组织通过结缔组织薄层,肾筋膜而被固定至腹壁。肾动脉的动脉周围空间在外部被肾筋膜 502 所限制,肾筋膜 502 在肾和主动脉之间延伸并包含肾血管和神经。肾筋膜对从导管 106 尖端发出的被输注药物 504 的耗散呈现为天然屏障。脂肪填充了筋膜与肾动脉之间的空间。具体地说,在肾门内有脂肪组织层 503,其围绕肾蒂,动脉、神经和静脉在肾蒂处进入肾。导管尖端 304 被示出穿过肾筋膜和肾脂肪,并且,麻醉药物被输注到脂肪垫组织内。尽管该尖端被示出在肾门内,但是该尖端可被放置在肾的动脉周围空间内的任何地方,只要该位置允许神经阻滞剂散布到至少足够的神经区域以实现所需程度的神经阻滞即可。在实践中,将尖端放在与动脉周围空间脂肪连续的位置处是有利的。如氨基酯之类的麻醉药物和如布吡卡因之类的氨基酰胺类局部麻醉剂具有高的脂溶性。本发明利用了这一点。单丸剂的布吡卡因在被输注到这些区域内以后,将被脂肪吸收并被保持在肾神经的位置处。以这种方式,肾脂肪充当了药物储存器,药物将随后被缓慢地从肾脂肪中释放,并且,以这种方法来获得所需的延长的神经阻滞作用。

[0058] 图 6 图示本发明的可选实施方案,在这里,导管 106 具有密封的尖端 601,但其在导管壁内配备有多个侧孔 (hole) 或孔隙 (pore) 602。这些孔隙的直径可以小至微米。直径小于 20 微米的孔隙将允许神经阻滞药物穿过导管壁并进入动脉周围空间、肾脂肪垫并最终到达肾神经靶。同时,这些小孔隙将阻碍组织向内生长到侧孔内,并提高导管在被植入体内长时间后的开放性 (patency) 的可能性。该设计有助于在肾动脉壁与肾筋膜 502 之间的动脉周围空间内重新分布麻醉剂。导管配备有套囊 (cuff) 603 以促进结缔组织的向内生长,并防止输注药物在肾筋膜内通过穿刺而逸出。套囊可由天然或合成纤维材料制成,该材料具有大于 20 微米且优选大于 100 微米的孔隙。例如, Dacron 套囊被普遍用在手术植入的

导管内,以便人身上长期的(long term)血管进入和透析,Dacron 套囊支持组织的向内生长、防止移动、并提供对感染的屏障。

[0059] 图 7 图示进入肾筋膜内之后在肾的动脉周围空间内分叉的导管 106 的实施方案。导管的内管腔在两个或更多个分支 701 和 702 之间分离。导管分支(brunches)可具有端孔、侧孔或壁孔隙,以便将药物输送到肾神经。

[0060] 图 8 图示在动脉周围空间内形成螺圈(coil)801 的导管 106 的实施方案。该螺圈可配备有侧孔或孔隙,以在肾动脉周围的动脉周围空间内均匀地分布输注药物。

[0061] 图 9 图示本发明的可选优选实施例。神经阻滞剂被储存在药物涂层植入物 901 内。在植入手术之后,植入物 901 被容纳在动脉周围空间内。植入物可以是永久性的,或可以缓慢生物降解的。在植入之前,植入物被浸渍或“装载”神经阻滞剂,该神经阻滞剂随时间推移而以足够阻滞肾神经的量被逐渐释放到动脉周围空间内。由不可生物降解聚合物制成的可植入药物涂层植入物或丸粒有要求手术植入和手术去除的缺点。使用生物适合的、可生物降解的植入物克服了不可生物降解植入物的不足。可生物降解植入物可在长时期内释放药物,其中,组织内的聚合物同时或随后降解成为成分,从而避免任何去除植入物的需要。可降解的聚合物可以是表面溶蚀聚合物。表面溶蚀聚合物仅从其外表面开始降解,因此,药物释放跟聚合物溶蚀速度成比例。适当的这样的聚合物可以是聚酸酐。具有溶蚀表面面向肾动脉和肾神经的表面溶蚀植入物是有利的。植入物的其他表面可以被设计成以较低的速度溶蚀或根本不溶蚀,从而将药物导向肾神经目标。

[0062] 用于长期药物输送的植入物是公知的。例如,这样的植入物已经被使用或提出用于系统输送节育药物(进入循环)或将化疗剂输送到局部的乳腺肿瘤。这样的可植入药物输送装置的例子包括可植入扩散系统(例如,如用于节育的 Norplant 和用于治疗前列腺癌的 Zoladex 之类的植入物)和其他这样的系统,在美国专利 5,756,115 ;5,429,634 ;5,843,069 号中描述了例子。Norplant 是一种药物涂层植入物的例子,也被称作控制释放系统,它包括用于长时间输送治疗药物的聚合物。Norplant 含有聚合物的皮下库植入物(subdermal reservoir implant),可被用来以 25-30mg/天的量释放如孕激素之类的避孕类固醇达 60 个月。Norplant 使用 DURIN 可生物降解植入物技术,这是对药物进行控制输送数周到 6 个月或更长时间的平台。DURIN 可被用来将麻醉剂输送到动脉周围空间内。该技术基于可生物降解聚合酯赋形剂的使用,其在经批准的药物输送和医疗装置产品中具有已被证明的关于安全性和有效性的记录。DURIN 技术可由 Cupertino,CA 的 DURECT 公司那里获得。

[0063] 药物涂层植入物一般通过简单的扩散来操作,例如,活性剂以受到活性剂配方和聚合材料特性控制的速度通过聚合材料扩散。可选的方法涉及可生物降解植入物的使用,可生物降解植入物利于通过含有药物的植入物材料的降解或溶蚀来输送药物(如:美国专利 5,626,862 号)。可选地,植入物可基于渗透驱动的装置,以实现控制药物输送(如:美国专利 3,987,790 ;4,865,845 ;5,057,318 ;5,059,423 ;5,112,614 ;5,137,727 ;5,234,692 ;5,234,693 和 5,728,396 号)。这些渗透泵一般通过从外界环境吸收流体并释放对应量的治疗剂来操作。适于肾神经阻滞应用的渗透泵可从 Mountain

[0064] View,CA 的 ALZA 公司获得,商品名为 Alzet Osmotic Pumps 和 Duros 植入物。Duros 植入物是由钛合金制成的微型圆柱,它保护并稳定里面的药物。水通过半透性膜进入该圆

柱的一端;药物以适于具体治疗剂的控制速度从该圆柱另一端处的口被输送。药物涂层植入物的优点在于它们可以储存普通麻醉剂,该普通麻醉剂的浓度远高于用于一般局部麻醉剂注射的浓度。通过扩散准确输送少量药物使得能够在植入物中储存许多个月的供应量的神经阻滞剂,并消除对频繁再充满的需要,而频繁再充满是植入药物泵的典型特点。还可以清楚看到,多于一种的药物可以从植入物被释放,其以互补或抑制的方式发挥作用,以便增强或阻滞彼此的活动。

[0065] 图 9A 图示图 9 所图示的局部药物涂层系统的可选实施方案。在该实施例中,神经阻滞剂的持续释放通过在肾动脉周围的动脉周围空间内输注或植入浸渍了神经阻滞剂的自形成可生物降解化合物来实现。神经阻滞剂在可生物降解的基质、如可注射凝胶 (gel) 或微球中被输送。神经阻滞剂的作用从而得到延长,并能够通过添加抑制用药位置处炎症的其他药物、如类固醇而被增强。该实施例具有允许药物涂层植入物更好地分布到肾神经周围的解剖学空间并与肾神经周围的解剖学空间一致的优点。载有神经阻滞药物的载体基质可作为补片被外科医生敷至肾动脉的表面。然后,动脉周围空间将被封闭且筋膜将被修复。可选地,载体基质可通过附连至输注装置的针而被输送。这样的针可在 CT 的引导下被插入动脉周围空间,如图 3 所示。对于通过针的输送,基质将需要呈凝胶或可注射微球的形式。

[0066] 含有局部麻醉剂的补片和凝胶在之前已经被用于在刺激或烧伤位置处令皮肤麻木的局部用药,和例如眼科白内障手术期间的局部用药。一种适用的凝胶在授予 Okabe 等人的美国专利 5,589,192、“用于局部麻醉的凝胶药物配方”中有所描述。

[0067] 载有药物的可注射微粒或微球或微胶囊也是公知的。可注射微球由可降解材料制成,例如,尤其是乳酸-乙醇酸共聚物类、聚己内酯类和胆固醇。例如,美国专利 5,061,492 号涉及可生物降解聚合物基质中的水溶性药物的延长释放微胶囊,其中,所述基质由乙醇酸和乳酸的共聚物组成。通过制备药物、药物保留物质的水层的油包水型乳剂和聚合物油层、增稠、然后水干来制得可注射制剂。此外,例如,在美国专利 4,530,840 号中,Tice 等人描述了含有糖皮质激素(类固醇)剂的控制释放微粒。在另一实施方案中,植入微球是稳定的,且自身并不降解。在这种情况下,微球通过从外部定向运用能量源,如超声波、温度或辐射而破裂。微球的破裂释放封装药物并提供所需的生理效果,在这种情况下,即提供神经阻滞。

[0068] 授予 Berde 等人的美国专利 5,700,485 号的标题为“局部麻醉剂和糖皮质激素结合的长时间神经阻滞”,其中充分详细地描述了用于局部麻醉剂长时间用药的可生物降解控制释放微球的制造和应用方法。所述微球由可生物降解的聚合物,聚酸酐、聚乳酸-乙醇酸共聚物形成。局部麻醉剂被并入该聚合物。通过在聚合物基质中并入糖皮质激素或通过糖皮质激素与微球的同时用药来实现延长释放。值得注意的是授予相同作者的美 国专利 6,238,702 号,其标题为“用于提供长时间局部麻醉的高载药量配方和方法”,其中描述了聚合物基质,这种聚合物基质所含有的局部麻醉剂的浓度显著高于通常用于注射的浓度。由于动脉周围空间在解剖学上可容纳相当尺寸的植入物,故可能实现至少 30 天或更优选地、若干年的神经阻滞。授予 Berde 等人的美国专利 5,618,563 号标题为“用于局部麻醉剂持续输送的可生物降解聚合物基质”,其中进一步阐述了可生物降解的控制释放系统及用于其制造的方法,该控制释放系统由并入了局部麻醉剂的聚合物基质构成,用于局部

麻醉剂的长时间用药。

[0069] 图 10 图示本发明的药物输送导管的设计,其改进导管的固定和输注药物在动脉周围空间内的分布。在植入之后,植入物和周围组织经历变化。本发明这一部分的意图在于改进药物输送装置的界面,从而在最小化用量的同时最大化药物在神经上的效果。

[0070] 人体自发地作用以抵制或包囊(encapsulate)已经被引入身体或具体身体器官的任何外来物体。在一些情况下,包囊将阻碍或停止药物输注。在其他情况下,输送流体将通过在导管外部与其中容纳有导管的孔的组织之间敞开的空间而从组织回流。这些结果的任何一种将大大减小药物直接输注在被影响身体组织上的效果。因此,身体自己的自然防御系统从而趋于阻碍该步骤。活组织对植入物的反应可呈现多种不同形式。例如,对植入的手术创伤的最初反应常常被称作急性炎症反应,并且,其特征存在于多形核白细胞(PMNs)的侵袭。跟随急性炎症反应的是慢性炎症反应,其特征在于出现无数巨噬细胞和淋巴细胞、一些单核细胞和粒细胞。成纤维细胞也开始在植入物附近累积,并开始产生胶原基质。成纤维细胞和胶原在植入物和慢性炎症细胞周围形成结缔组织被膜,以有效地将植入物和这些细胞与身体的其余部分隔离。由伴随有慢性炎症细胞、毛细血管和血管的带有活性产生成纤维细胞(active producing fibroblast)的胶原的细密网络组成的结缔组织被统称为肉芽组织。

[0071] 因此,当材料被植入如人或动物这样的活生物体的柔软组织床内时,肉芽组织被膜形成在植入物材料的周围,其由炎症细胞、未成熟的成纤维细胞以及血管组成。该组织被膜通常随着时间而厚度增大,并在植入物周围收缩,从而令植入位置变形,取决于植入物的刚度,还可能令植入物本身变形。

[0072] 图 10 所示的植入物是本申请中较早说明的连接至植入药物泵的药物输送导管 106 的尖端 304。尖端 304 与导管的内管腔 1001 流体连通,并被示出带有内腔 1002,其中,神经阻滞药物被泵 104(见图 4)输送到内腔 1002。该尖端由多孔材料制成,该多孔材料优选为多孔塑料,如 PTFE。公知地,当植入物是多孔的、其中孔隙进入直径大于约 20 微米的时候,组织长入这些孔隙内。对于许多医疗装置的应用而言,该现象是理想的,因为它令植入物与被植入器官在一起,并且在理论上,它允许组织向内生长到植入物内,并减小被膜收缩。例如,授予 Enger 的美国专利 4,011,861 号公开了一种可植入电端子,其具有优选在大约 10 至 500 微米范围内的孔隙,以便血管和组织可以长到孔隙内。

[0073] 图 10 所示的实施例结合了具有优选小于 20 微米的小孔隙的材料 304 和具有优选大于 20 微米的较大孔隙的材料 1004,其中,材料 304 被设计用来阻碍组织的向内生长,而材料 1004 用来促进组织的向内生长。材料 1003 允许药物从腔 1002 到动脉周围空间的自由扩散和传送。材料 1004 促进导管尖端 304 的自然固定,以便其不会被运动所移动以及移出动脉周围空间。

[0074] 图 11 图示由多孔材料制成的导管尖端。该图显示周围组织 1101 向内生长 1102 进入大孔隙植入物 1004 部分。小孔隙部分 1003 被定向,以将药物输注导向肾动脉 107 和肾神经 501。

[0075] 图 12 进一步图示用于定向药物输送的导管 106 的多孔尖端的实施方案。植入物中围绕充满药物的腔 1002、且取向远离肾神经的部分由材料 1004 制成,材料 1004 对药物而言是不可渗透的。植入物中取向向着肾神经(在肾动脉的表面上)的部分 1003 由神经阻

滞剂可渗透的材料制成。药物通量 1201 被示出为单向的,从而向着所述位置引导治疗并最小化药物的损失。

[0076] 图 13 和 14 进一步图示导管 106 的多孔尖端的实施例,其中,导管 106 至少部分封闭或包围肾动脉 107,其意图在于进一步向着肾神经引导药物输送。该尖端在动脉周围形成多层套囊。套囊的外壳 1004 由对输注药物而言不可渗透的材料制成,以防止所述药物耗散远离肾神经。材料 1004 还可具有大的孔隙,以促进向内生长和植入物的固定。内层 1003 由神经阻滞药物可渗透的材料制成。其与输送导管 106 流体连通。层 1003 可配备有内通道,以利于药物 1201 在套囊与动脉 107 之间的空间 1301 内的均等分布。

[0077] 尽管已经结合目前被认为是最实用和优选的实施方案描述了本发明,然而,应理解,本发明并不仅限于所公开的实施例,相反,本发明旨在覆盖包括在所附权利要求的精髓和范围内的各种修改及等同装置。

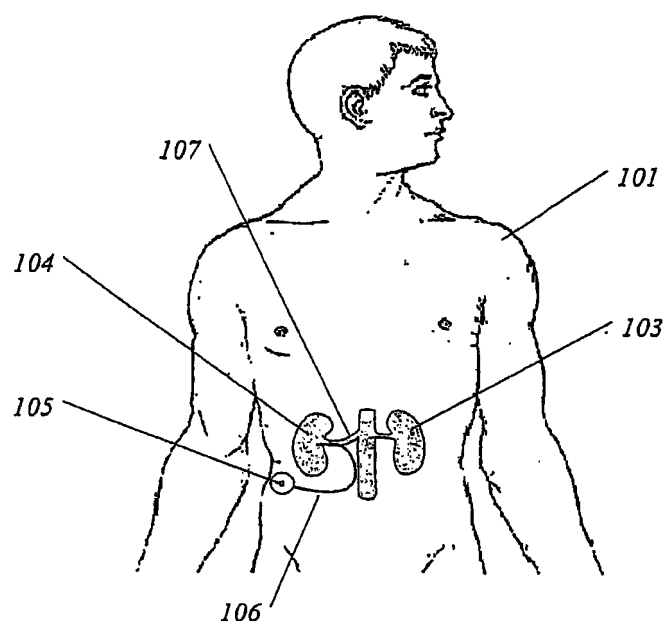


图 1

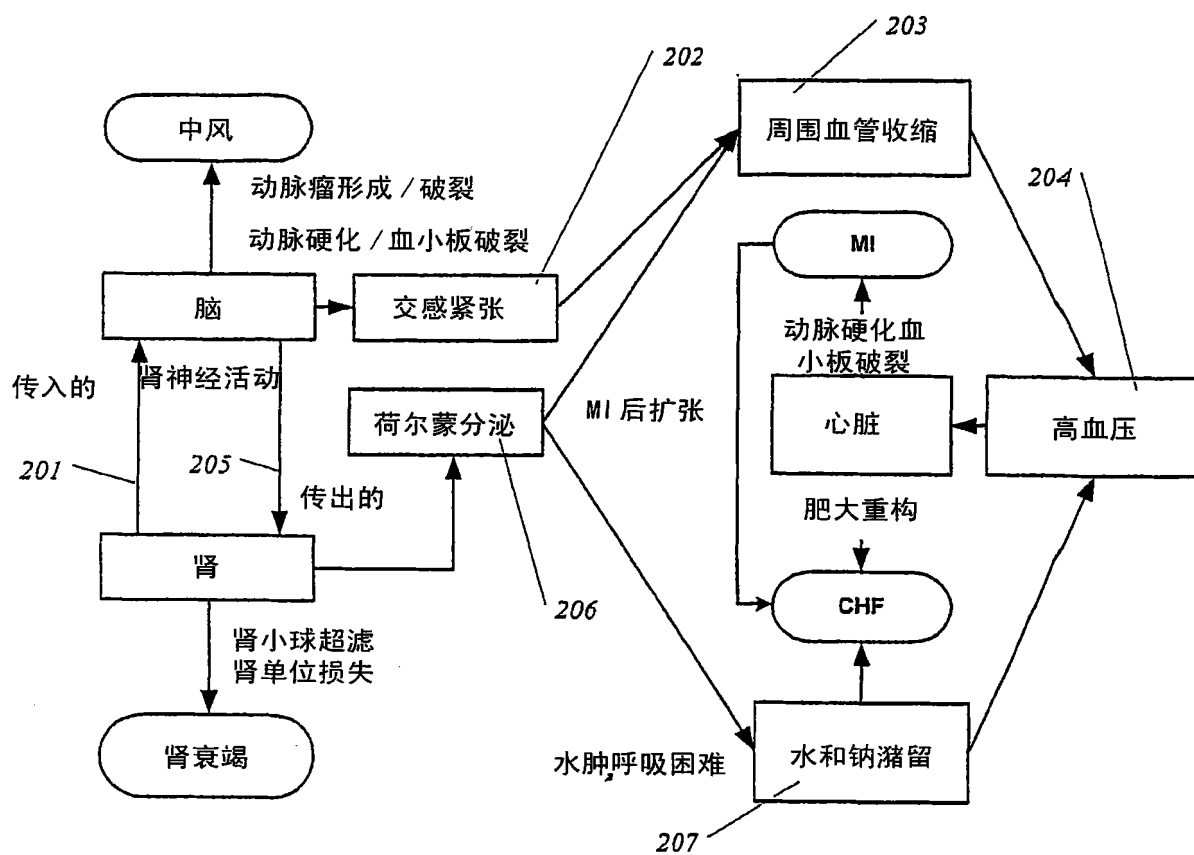


图 2

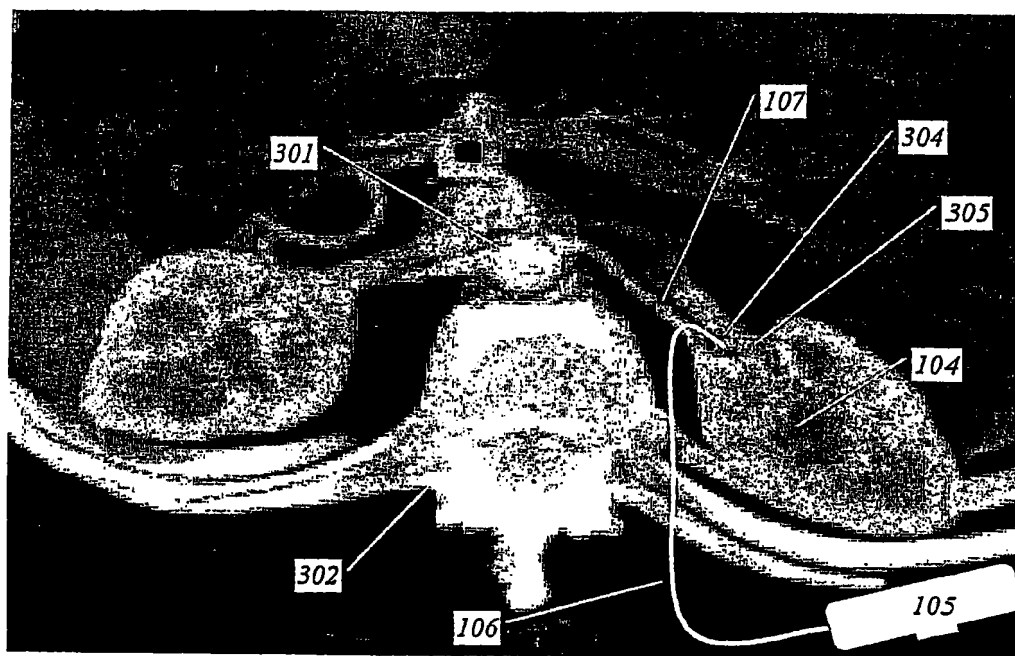


图 3

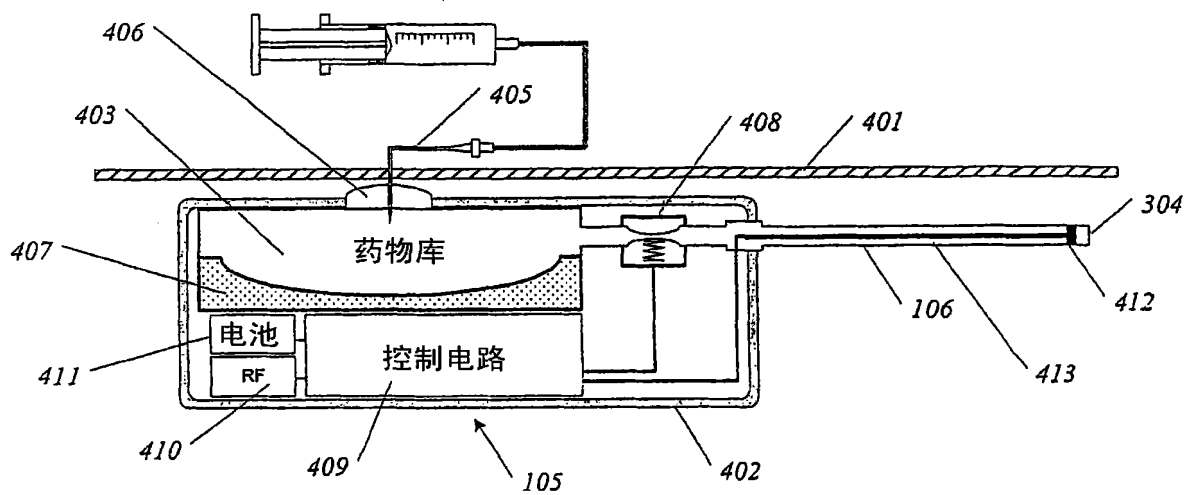


图 4

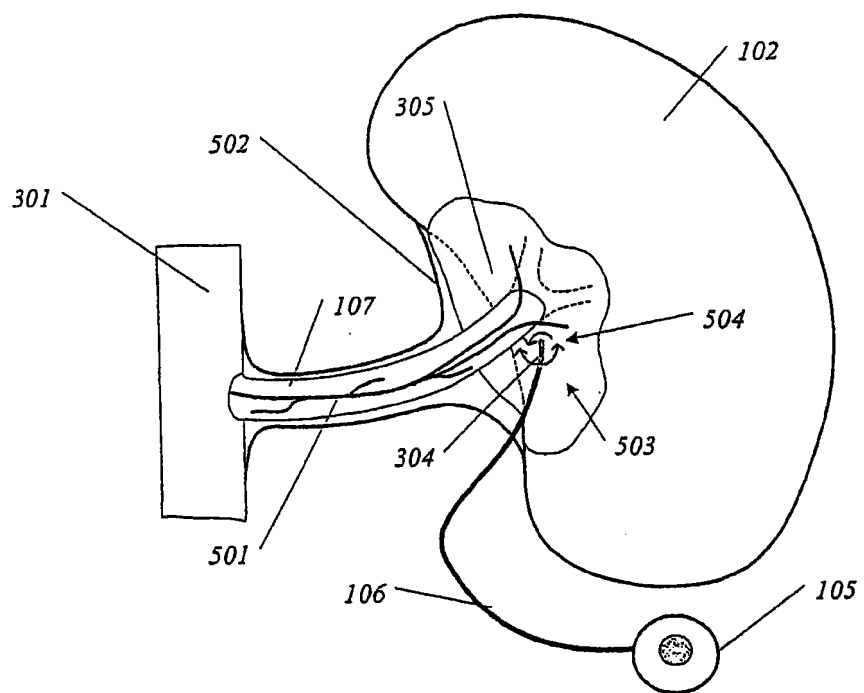


图 5

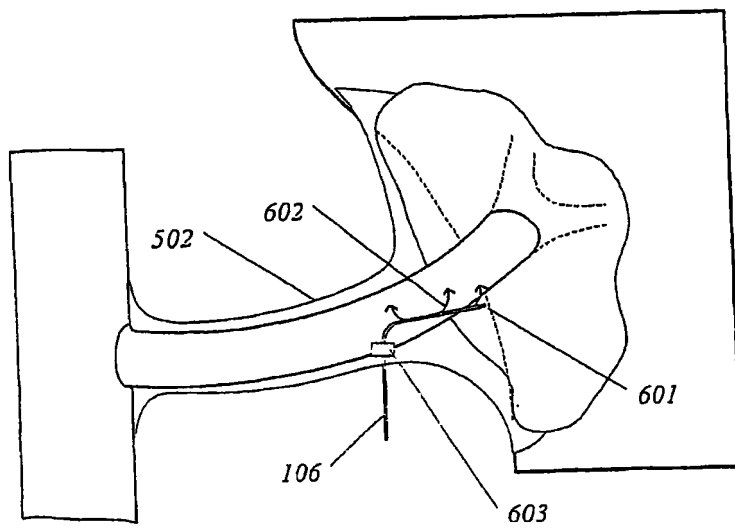


图 6

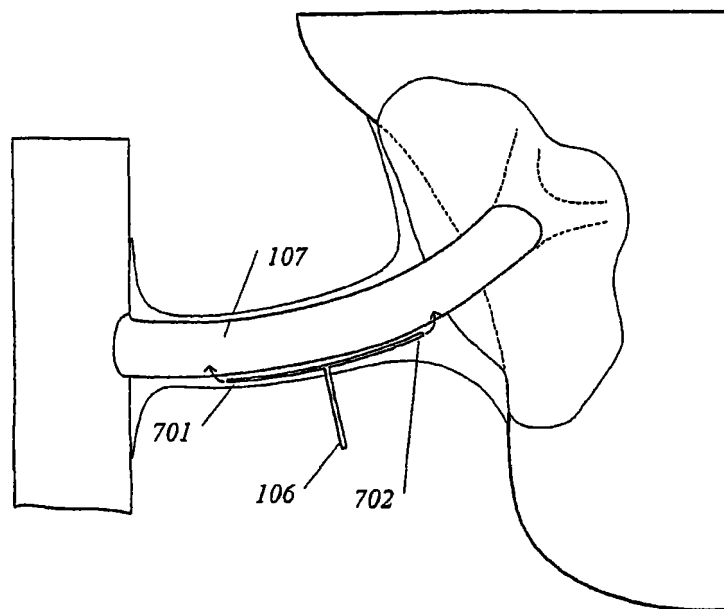


图 7

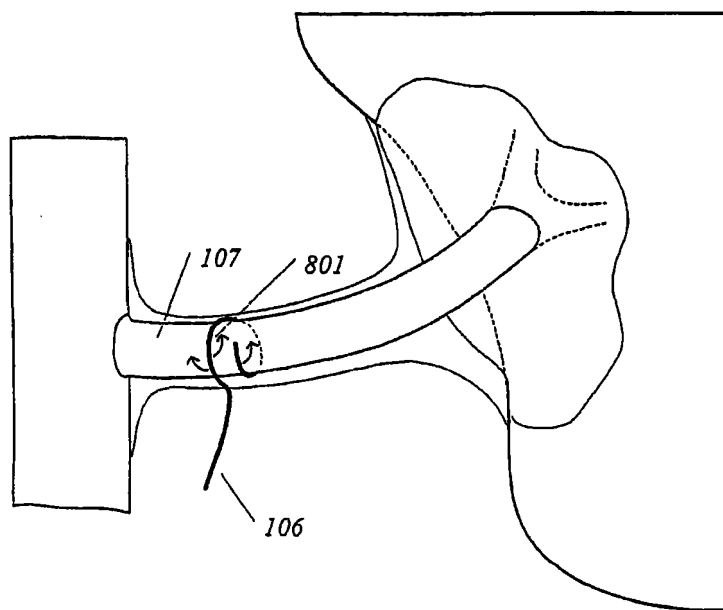


图 8

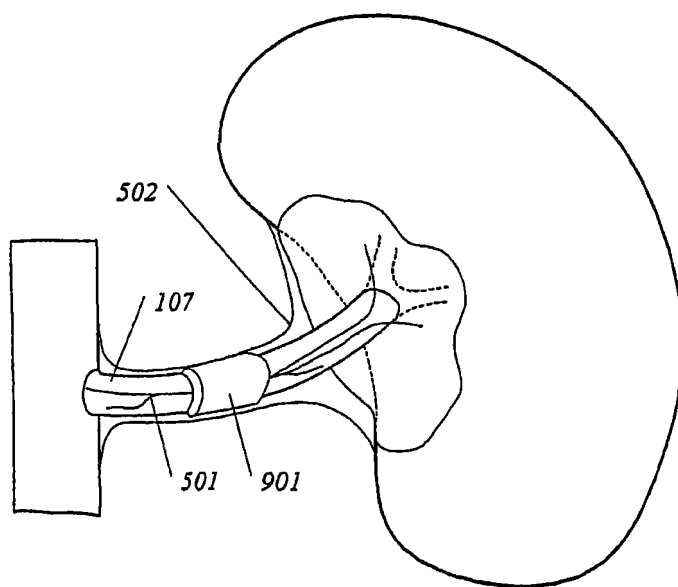


图 9

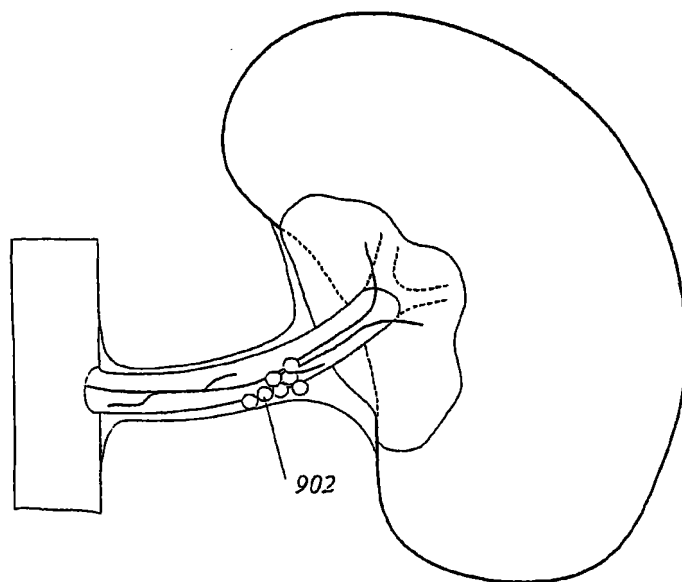


图 9A

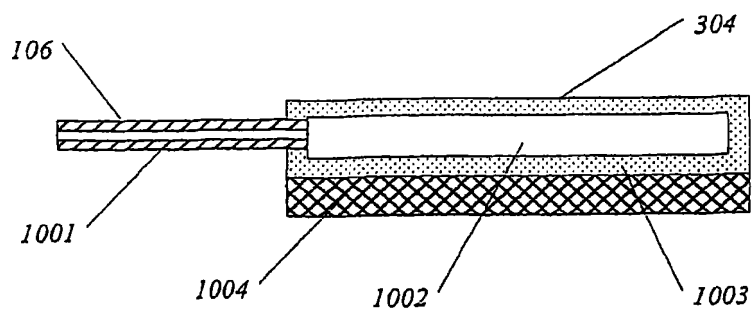


图 10

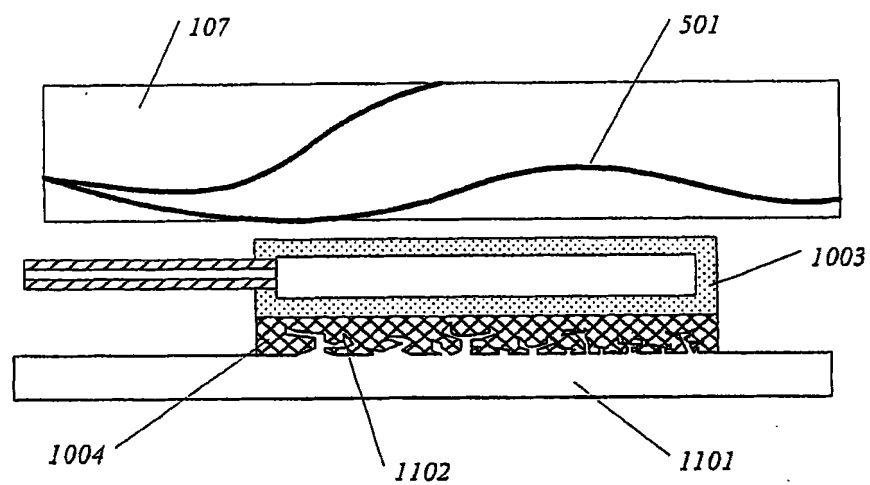


图 11

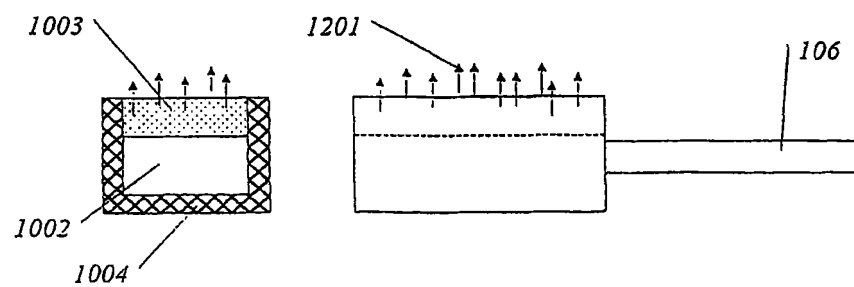


图 12

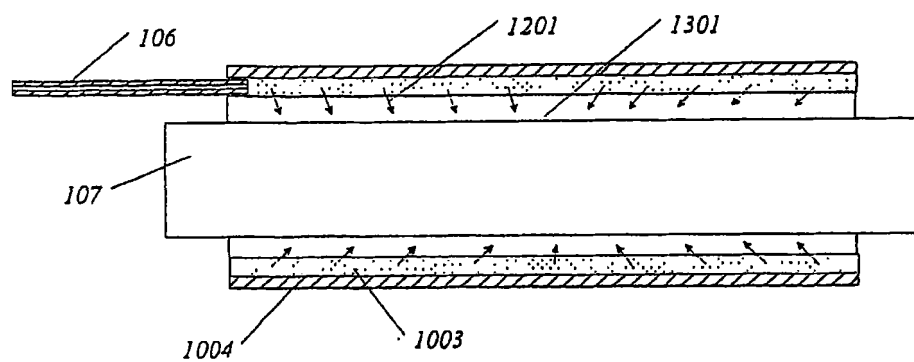


图 13

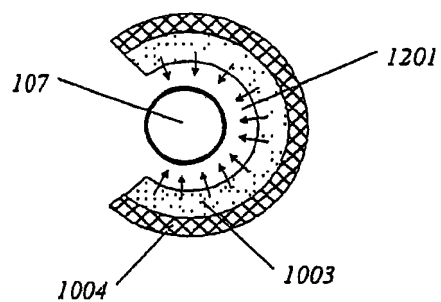


图 14