



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107205832 B

(45)授权公告日 2019.03.15

(21)申请号 201580071125.6

(73)专利权人 利希布洛克有限公司

(22)申请日 2015.10.27

地址 以色列佩杜拉

(65)同一申请的已公布的文献号

(72)发明人 S.本穆夫哈

申请公布号 CN 107205832 A

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(43)申请公布日 2017.09.26

代理人 李晨 安文森

(30)优先权数据

(51)Int.Cl.

62/069164 2014.10.27 US

A61F 2/844(2013.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61F 2/848(2013.01)

2017.06.26

A61F 2/86(2013.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61F 2/95(2013.01)

PCT/IL2015/051051 2015.10.27

A61F 2/04(2013.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61F 2/01(2006.01)

W02016/067286 EN 2016.05.06

A61B 17/221(2006.01)

审查员 纪徐源

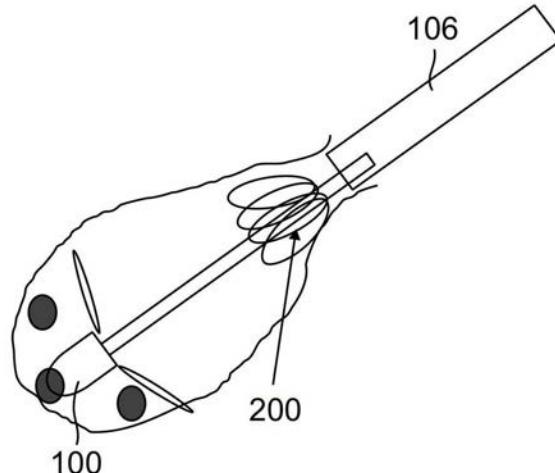
权利要求书2页 说明书7页 附图9页

(54)发明名称

胆囊植入器和系统以及其输送方法

(57)摘要

一种用于植入在胆囊中的过滤器装置，包括：过滤器部分，所述过滤器部分被构造成过滤具有某一最小尺寸的胆结石，以防止它们通过所述胆囊的开口离开所述胆囊；阻挡部分，所述阻挡部分被构造成将具有某一最小尺寸的胆结石推离所述胆囊的开口，其中，所述阻挡部分相对于所述胆囊的开口定位在所述过滤器部分的远侧；以及其中，所述阻挡部分和所述过滤器部分不附接到所述胆囊的壁，或者不将扩张径向力施加在所述胆囊的壁上。



1. 一种用于植入在胆囊中的过滤器装置,包括:

过滤器部分,所述过滤器部分被构造成过滤具有某一最小尺寸的胆结石,以防止它们通过所述胆囊的开口离开所述胆囊;

阻挡部分,所述阻挡部分被构造成将具有某一最小尺寸的胆结石推离所述胆囊的开口,其中,所述阻挡部分相对于所述胆囊的开口定位在所述过滤器部分的远侧;以及,

其中,所述阻挡部分和所述过滤器部分不附接到所述胆囊的壁,或者不将扩张径向力施加在所述胆囊的壁上。

2. 根据权利要求1所述的过滤器装置,其中,所述阻挡部分和所述过滤器部分是同一个。

3. 根据权利要求1所述的过滤器装置,还包括锚固部分,所述锚固部分从所述过滤器部分朝着所述胆囊的开口延伸,并且被构造成减少所述过滤器装置在所述胆囊中的移动。

4. 根据权利要求3所述的过滤器装置,还包括止动部,所述止动部沿所述过滤器装置的纵向轴线延伸离开所述胆囊的开口,其中,所述止动部和所述锚固部分当被在一起采用时防止所述锚固部分迁移离开所述胆囊的开口。

5. 根据权利要求1-4中的任一项所述的过滤器装置,其中,至少所述过滤器部分是网状物。

6. 根据权利要求1-4中的任一项所述的过滤器装置,其中,至少所述过滤器部分是盘绕状物。

7. 根据权利要求1-4中的任一项所述的过滤器装置,其中,至少所述过滤器部分是穿孔板或多孔板。

8. 根据权利要求1-4中的任一项所述的过滤器装置,其中,所述过滤器装置由单个丝状物组成。

9. 根据权利要求1-4中的任一项所述的过滤器装置,其中,所述装置由金属、形状记忆合金和聚合物中的至少一种制成。

10. 根据权利要求1-4中的任一项所述的过滤器装置,其中,所述装置适于在植入之后洗脱药物。

11. 根据权利要求1-4中的任一项所述的过滤器装置,其中,所述装置是可生物吸收物和可生物降解物中的至少一种。

12. 根据权利要求1-4中的任一项所述的过滤器装置,其中,所述阻挡部分和所述过滤器部分中的至少一个被构造成防止生物膜生长。

13. 根据权利要求3或权利要求4所述的过滤器装置,其中,所述阻挡部分、所述锚固部分和所述过滤器部分中的至少一个被构造成防止生物膜生长。

14. 根据权利要求1-4中的任一项所述的过滤器装置,其中,所述过滤器部分被构造成过滤5 mm或更大直径的胆结石。

15. 根据权利要求1-4中的任一项所述的过滤器装置,其中,所述过滤器部分被构造成具有间隔不超过4 mm的线。

16. 一种用于输送用于植入在胆囊中的过滤器装置的系统,包括:

过滤器装置,所述过滤器装置包括阻挡部分,所述阻挡部分设置在所述过滤器装置上使得在植入到所述胆囊中期间所述阻挡部分先于过滤部分,所述阻挡部分被构造成将具有

某一最小尺寸的胆结石推离所述胆囊的开口；以及，

导管，所述导管被构造以便使所述过滤器装置通过所述导管被运送到所述胆囊。

## 胆囊植入器和系统以及其输送方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据PCT条约第8条要求2014年10月27日提交的美国临时专利申请No.62/069,164的优先权的权益,本申请还涉及2011年9月26日提交的未决的美国专利申请序列号13/260,382,这些申请的内容以它们的全部通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明大体上涉及治疗与管和/或体腔(body lumen)有关的医学病症,例如通过在治疗装置的部署期间防止胆道系统(biliary tree)的一些部分发生阻塞。

### 背景技术

[0004] 在全部人口中发现在胆囊和胆管中的“结石(stone)”,他们中的一些是无症状的,而一些是有症状的。在美国,10–15%的成年人口(超过2千万人)患有胆管结石(年龄超过65岁的人口中约有20%患有胆结石),同时每年诊断出超过两百万例新发病例,且每年实施超过1,800,000例胆囊切除手术。患有胆结石的患者根据如下的三组来分类:有症状的、无症状的、和患有由胆结石引起的并发症的患者,并发症例如胆囊炎、胰腺炎或梗阻性黄疸。

### 发明内容

[0005] 依照本发明的示例性实施例提供有一种用于植入在胆囊中的过滤器装置,包括:过滤器部分,所述过滤器部分被构造成过滤具有某一最小尺寸的胆结石,以防止它们通过所述胆囊的开口离开所述胆囊;阻挡部分,所述阻挡部分被构造成将具有某一最小尺寸的胆结石推离所述胆囊的开口,其中,所述阻挡部分相对于所述胆囊的开口定位在所述过滤器部分的远侧;并且,其中,所述阻挡部分和所述过滤器部分不附接到所述胆囊的壁,或者不将扩张径向力施加在所述胆囊的壁上。

[0006] 在本发明的实施例中,所述阻挡部分和所述过滤器部分是同一个。

[0007] 在本发明的实施例中,所述装置还包括包括锚固部分,所述锚固部分从所述过滤器部分朝着所述胆囊的开口延伸,并且被构造成减少所述过滤器装置在所述胆囊中的移动。

[0008] 在本发明的实施例中,所述装置还包括止动部(stopper),所述止动部沿所述过滤器装置的纵向轴线延伸离开所述胆囊的开口,其中,所述止动部和所述锚固部分当在一起采用时防止所述锚固部分迁移离开所述胆囊的开口。

[0009] 在本发明的实施例中,至少所述过滤器部分是网状物(mesh)。

[0010] 在本发明的实施例中,至少所述过滤器部分是盘绕状物(coil)。

[0011] 在本发明的实施例中,至少所述过滤器部分是穿孔板或多孔板。

[0012] 在本发明的实施例中,所述过滤器装置由单个丝状物(filament)组成。

[0013] 在本发明的实施例中,所述装置由金属、形状记忆合金和聚合物中的至少一种制成。

- [0014] 在本发明的实施例中,所述装置适于在植入之后洗脱药物(pharmaceutical)。
- [0015] 在本发明的实施例中,所述装置是可生物吸收物和可生物降解物中的至少一种。
- [0016] 在本发明的实施例中,所述阻挡部分和所述过滤器部分中的至少一个被构造成防止生物膜(bio-film)生长。
- [0017] 在本发明的实施例中,所述阻挡部分、锚固部分和过滤器部分中的至少一个被构造成防止生物膜生长。
- [0018] 在本发明的实施例中,所述过滤器部分被构造成过滤5 mm或更大直径的胆结石。
- [0019] 在本发明的实施例中,所述过滤器部分被构造成具有间隔不超过4 mm的线。
- [0020] 依照本发明的示例性实施例还提供有一种用于输送用于植入在胆囊中的过滤器装置的系统,包括:过滤器装置,所述过滤器装置包括阻挡部分,所述阻挡部分被构造成将具有某一最小尺寸的胆结石推离所述胆囊的开口;以及导管,所述导管被构造成以便使所述过滤器装置通过所述导管被运送到所述胆囊。
- [0021] 依照本发明的示例性实施例还提供有一种用于将过滤器装置植入在胆囊中的方法,包括:将所述过滤器装置导引到所述胆囊以便植入,所述过滤器装置包括至少阻挡部分;用所述阻挡部分在胆囊开口处进入所述胆囊;使所述阻挡部分在所述胆囊中手动地或自动地扩张;朝着所述胆囊的远端推所述胆囊中的任何胆结石并且将所述胆囊中的任何胆结石推离所述胆囊开口,从而清理出所述胆囊内的空间以便所述过滤器装置的正确和/或完全扩张;将所述过滤器装置的过滤器部分引入到所述胆囊;以及,使所述过滤器部分在所述胆囊中手动地或自动地扩张。
- [0022] 在本发明的实施例中,所述阻挡部分和所述过滤器部分是同一元件,并且阻挡和过滤由同一元件同时实施。
- [0023] 在本发明的实施例中,所述的方法还包括在用所述阻挡部分进入之后以及在将所述过滤器部分引入之后部署锚固部分。
- [0024] 在本发明的实施例中,所述方法还包括使用止动部结合所述锚固部分来防止所述锚固部分移动离开所述胆囊开口。
- [0025] 在本发明的实施例中,所述方法还包括在所述过滤器部分已被扩张之后撤回所述阻挡部分。
- [0026] 除非另有限定,本文中所使用的所有技术和/或科学术语具有与本发明所属领域的该领域普通技术人员所通常理解的相同的含义。尽管类似于或等同于本文中所描述的方法和材料可以被用在本发明的实施例的实践或测试中,但下面描述了示例性方法和/或材料。在发生冲突的情况下,专利说明书(包括定义)将会予以控制。另外地,材料、方法和示例仅是说明性的,而并非意图必然是限制性的。

## 附图说明

[0027] 本文中参照附图仅通过示例的方式来描述本发明的一些实施例。现在详细具体地参考附图,要强调的是,所示出的细节作为示例之用,而不必按比例绘制,并且是为了说明对本发明实施例的讨论的目的。在这方面,结合附图作出的描述使得本领域技术人员明白如何实践本发明的实施例。

[0028] 在附图中:

- [0029] 图1A-1E是依照本发明的示例性实施例的阻挡装置的示意性部署顺序的侧视图；
- [0030] 图2A-2C是依照本发明的示例性实施例的在已实施图1A-1E所示的阻挡顺序之后过滤器装置的示意性部署顺序的侧视图；
- [0031] 图3A-3C是依照本发明的示例性实施例的两级过滤器装置的侧视图；
- [0032] 图4A-4C是依照本发明的示例性实施例的过滤器装置的过滤器部分的俯视图；
- [0033] 图5A和5B是依照本发明的示例性实施例的过滤器装置的透视图；
- [0034] 图6是依照本发明的示例性实施例的处于原位的过滤器装置的俯视图；以及
- [0035] 图7是依照本发明的示例性实施例的将过滤器装置部署在胆囊中的方法的流程图。

## 具体实施方式

[0036] 本发明大体上涉及治疗与管和/或体腔有关的医学病症，例如通过在治疗装置的部署期间防止胆道系统的一些部分发生阻塞。

[0037] 在详细解释本发明的至少一个实施例之前，要理解的是，本发明在其应用中不必局限于下面的描述中阐明的和/或在附图中图示出的部件构造及布置和/或方法的细节。本发明能够具有其它实施例，或者能够以各种方式实践或实施。

[0038] 大体来说，描述了用于在胆囊中部署过滤器装置的系统、装置和方法。在本发明的一些实施例中，装置的阻挡装置和/或阻挡部分被用于将胆结石推离胆囊的开口，以便为胆结石过滤器装置的正确部署腾出空间。在本发明的一些实施例中，阻挡装置和过滤器装置是系统的部件。在本发明的一些实施例中，阻挡装置与过滤器装置分开。在本发明的一些实施例中，阻挡由过滤器装置的过滤器部分实施。在本发明的一些实施例中，过滤器装置是两级的。可选地，一级被构造成进行阻挡和/或过滤。可选地，一级被构造成使装置锚固。在本发明的一些实施例中，装置设置有止动部。

[0039] 在本发明的实施例中，本文所描述的装置通过如下方式使患者免受痛苦和/或手术，且意图防止胆囊切除和麻醉的并发症、手术死亡率、术后感染(伤口感染和其他感染)、和/或胆囊缺失的延迟影响(吸收减弱、腹痛等)：缓解和/或防止胆囊炎、胰腺炎或梗阻性黄疸的症状、和/或防止和/或延迟患有胆结石的患者对胆囊切除的需要。在本发明的一些实施例中，提供临时缓解，例如临时缓解由胆结石引发的疼痛。

[0040] 应当理解的是，本文所描述的示例性过滤器装置意图防止胆结石从胆囊进入胆囊管，而同时仍然允许正常的胆汁流动和/或体液和/或分泌物通过胆道系统并进入十二指肠。在本发明的一些示例性实施例中，在没有在胆囊管的壁和/或胆囊的壁上施加潜在有害水平的扩张径向力的情况下，实现了过滤。在本发明的一些实施例中，没有径向力被施加在胆囊管的壁和/或胆囊的壁上。

[0041] 图1A-1E是依照本发明的示例性实施例的阻挡装置100的示意性部署顺序的侧视图。出于效率考虑，对本发明的装置实施例的说明(图1A-1E和图2A-2C)结合它们的部署方法、结合图7来被描述。

[0042] 图7是描绘了依照本发明的实施例的将过滤器装置200植入在胆囊104中的方法的流程图700。在本发明的实施例中，可以在没有全身麻醉的情况下实施植入，并且植入被认为是微创性的。在本发明的实施例中，过滤器装置200和/或阻挡装置100经由口腔直达食

道、直达胃、以及接着进入十二指肠而被插入和/或导引(702)到胃肠道(GI tract)中。在本发明的实施例中,使用由执行手术的主治医疗专业人员所选择的内窥镜和/或引导线(guiding wire)和/或长形工具(例如导管106)来完成导引和/或插入。

[0043] 在本发明的示例性实施例中,过滤器装置200被奥狄(Oddi)/乳突(papilla)括约肌推进到胆总管中。如果需要和/或期望,与内窥镜检查和ERCP中通常使用的方法类似来执行奥狄括约肌的括约肌切开术。通过将过滤器装置200从胆总管导引直达胆囊管和/或胆囊104来将过滤器装置200植入在期望的植入位置处。在本发明的一些示例性实施例中,使用造影剂以便使胆囊104和/或胆囊管和/或胃肠道成像。可选地,使用其他通常可使用的成像技术以便进行植入,例如X射线和/或超声。

[0044] 在本发明的示例性实施例中,过滤器装置200和/或阻挡装置100以收缩的形式被插入和/或被导引(702)到患者体内。在本发明的一些实施例中,阻挡装置100先于过滤器装置200,使得在进行植入期间,阻挡装置100首先进入(704)胆囊104(示出在图1A-1B中),在胆囊104中径向扩张(706)(示出在图1C-1D中),并且将胆囊104中的任何胆结石102向下推到胆囊104的远端,或者至少朝着胆囊104的远端推,且推离胆囊开口(示出在图1D-1E中),从而清理出胆囊内的空间,以便用于过滤器装置的正确和/或完全扩张。

[0045] 在本发明的实施例中,过滤器装置200接着被引入(710)到胆囊104(现在胆囊104中开口附近的该区域已被清理出或基本上清除了胆结石102),以使得过滤器装置200可正确扩张(712)以提供过滤。图2A-2C示意性地示出了过滤器装置200的引入和在清理出的区域中的扩张。在本发明的一些实施例中,过滤器装置200一旦到达所期望的植入位置处就扩张到其所意图的尺寸和形状。

[0046] 在本发明的一些实施例中,过滤器装置200还设置有阻挡能力,且在功能上操作成既阻挡(以清除掉胆结石从而为过滤器装置扩张腾出空间)又能过滤。下面关于图3A-3C和图4A-4C示出了和描述了用于在同一装置中实施两个功能的示例性装置。在本发明的一些实施例中,除了过滤器装置200和/或替代过滤器装置200,阻挡装置100还用作过滤器装置。

[0047] 在本发明的一些实施例中,过滤器装置200由于其自身的类似弹簧的行为而扩张(712),例如在从导管106来部署时,一旦导管106不再将过滤器装置200保持在收缩状态中,装置200就弹开成所设计的形状和尺寸,导管106被用于将过滤器装置200传送到胆囊管和/或胆囊104。可选地,过滤器装置200由于其形状记忆特性而扩张(712)。在本发明的一些实施例中,使用扩张球囊(balloon)来使过滤器装置200扩张。由于胆囊区域中胆囊管的特殊解剖结构,可以使用多于一个球囊和/或一个球囊充胀(balloon inflation),例如,使用柔性球囊以便初始充胀,并且使用刚性和/或半刚性球囊以便过滤器装置的固定。

[0048] 可选地,在过滤器装置200已被部署之后,撤回阻挡装置100,例如,通过过滤器装置中的开口,开口被构造成以便使阻挡装置100从开口中通过。

[0049] 除了上面所描述的植入方法,可以使用通向奥狄(Oddi)括约肌和/或胆囊104的任何其它技术,例如腹腔镜检查或开腹手术。

[0050] 在本发明的一个实施例中,过滤器装置200和/或阻挡装置100可被移除,或者被设计成在任何时间被生物吸收。

[0051] 在本发明的一些实施例中,医学成像被用于引导对胆道系统的导引,和/或引导阻挡装置100和/或过滤器装置200植入在恰当的植入位置处。可选地,成像镜(scope)被用于

提供成像。可选地，x射线被用于提供成像。可选地，超声被用于提供成像。

[0052] 图3A-3C分别是依照本发明的示例性实施例的两级过滤器装置300、320、340的侧视图。在本发明的实施例中，两层过滤器装置300、320、340分别设置有组合过滤器/阻挡器部分302、322、342并且分别设置有锚固部分304、324、344。

[0053] 在本发明的实施例中，过滤器/阻挡器部分302、322、342被构造在第二级或锚固部分304、324、344之前进入胆囊104，其当过滤器/阻挡器部分302、322、342扩张时将任何胆结石推离胆囊104的开口，以既防止胆结石进入胆道系统，并又确保锚固部分304、324、344的正确部署/扩张。

[0054] 在本发明的实施例中，锚固部分不将径向力施加在胆囊104的壁上，和/或不通过将其自身附接或锁定(latch)到胆囊104的壁上来锚固。在本发明的一些实施例中，锚固部分304、324、344与止动部306、326、346组合工作，当锚固部分304、324、344与止动部306、326、346被在一起采用时，基本上伸展胆囊104的长度，从而防止装置302、320、340在胆囊中轴向移动(即，防止装置迁移离开胆囊的开口)。

[0055] 图4A-4C是依照本发明的示例性实施例的过滤器装置300、320、340的过滤器/阻挡部分302、322、342的俯视图。在本发明的一些实施例中，至少过滤器/阻挡部分302、322、342被构造使得线之间的间距不仅足够用于阻挡所规定的具有最小尺寸的胆结石，而且也隔开得足够远以避免细菌膜在线之间生长以及其他生物膜在线之间生长，其可以阻挡物质从胆囊自然地流动到胆道系统中。

[0056] 在本发明的一些实施例中，过滤器/阻挡部分被构造阻挡近似5 mm或更大直径的胆结石。在本发明的一些实施例中，线之间的空间形成不大于4 mm×4 mm的开口。

[0057] 在本发明的一些实施例中，过滤器部分和/或阻挡部分和/或锚固部分是网状物、螺旋形物/盘绕状物和/或穿孔板。在本发明的一些实施例中，装置成形为允许在植入位置内的轻微移动，以便经由装置运动来防止或延迟生物膜生长。可选地，通过胆囊和/或植入位置自身的周围的移动来使装置移动。在本发明的实施例中，装置移动和/或屈曲，以导致生物膜的任何积聚发生断裂、破裂和/或起码形成穿过生物膜的开口，以使得胆囊的自然分泌物继续流动。

[0058] 在本发明的示例性实施例中，装置材料被选择为可生物相容的和/或可生物吸收的。可选地，装置由聚合物材料构成。在本发明的一些实施例中，装置至少部分地是金属。可选地，装置是至少一种形状记忆合金，例如镍钛，也已知为镍钛诺(Nitinol®)。在本发明的一些实施例中，装置的至少一部分被涂覆有例如特氟龙(Teflon®)或其它类似的惰性或高度非反应性涂层。可选地，装置和/或涂层的至少一部分适于洗脱物质，例如药物。可选地，抗生物膜剂(如抗生素)从装置的至少一部分洗脱和/或覆盖装置的至少一部分。

[0059] 在本发明的一些实施例中，整个装置由单个丝状物构成。在本发明的实施例中，阻挡部分(如果分开，例如在图1A-1E所示的装置的情况下)和/或过滤器部分和/或锚固部分是连接在一起的分开形成的元件。在本发明的一些实施例中，所述部分中的至少两者由至少单个丝状物连接。可选地，所述区段中的至少两者由多个丝状物连接。

[0060] 可选地，锚固部分304、324、344可具有图4A-4C中的任一个所示的构造。可选地，分开的阻挡或过滤器部分可具有图4A-4C中的任一个所示的构造。

[0061] 图5A和5B是依照本发明的示例性实施例的过滤器装置500的透视图。图5B示出了

被构造成具有过滤器/阻挡部分502和止动部504的示例性过滤器装置500。图5A是经横切的胆囊104的透视图，过滤器装置500被植入在胆囊104内。在本发明的实施例中，在阻挡装置100已被部署之后，部署过滤器装置500。可选地，在过滤器装置500已被放置在胆囊104中之后，移除阻挡装置100。在本发明的一些实施例中，过滤器/阻挡部分502定位在胆囊104的开口506附近，以防止具有某一最小尺寸的胆结石102离开胆囊104。在本发明的一些实施例中，止动部504被构造成避免刺穿胆囊的壁，例如通过具有圆形形状。在本发明的一些实施例中，止动部504(包括通向止动部的丝状物的那段)和过滤器/阻挡部分502结合操作(通过基本上伸展胆囊的长度)以减少过滤器/阻挡部分502迁移离开开口506的移动的机会。

[0062] 图6是依照本发明的示例性实施例的处于原位的过滤器装置600的俯视图。在本发明的实施例中，装置600阻挡/过滤具有所规定的最小尺寸的胆结石602并防止它们离开胆囊。

[0063] 术语“包含(comprise)”、“包括(comprising)”、“包含(include)”、“包括(including)”、“具有”和它们的同源词的意思是“包括但不限于”。

[0064] 术语“由…组成”的意思是“包括且限于”。

[0065] 术语“本质上由…组成”的意思是组合物、方法或结构可以包括另外的成分、步骤和/或部分，但是只有在另外的成分、步骤和/或部分不会实质上改变所要求保护的组合物、方法或结构的基本和新颖的特征的情况下。

[0066] 如本文所使用的，单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代，除非上下文另有明确指示。例如，术语“化合物”或“至少一种化合物”可以包括多种化合物，包括其混合物。

[0067] 在整个申请中，本发明的不同实施例可以以范围形式呈现。应当理解的是，范围形式的描述仅仅是为了方便和简洁，并且不应被解释为对本发明范围的僵化限制。因此，范围描述应被认为是已经具体公开了所有可能的子范围以及该范围内的单个数值。例如，诸如从1至6的范围描述应被认为是已经具体公开了诸如从1至3、从1至4、从1至5、从2至4、从2至6，从3至6等的子范围，以及该范围内的单个数字，例如1、2、3、4、5和6。不论范围的宽度如何，这都适用。此外，所描述的范围意图包括在统计误差和/或固有的测量设备限制内描述的任何范围之外的数字。

[0068] 无论何时在本文中显示的数值范围，都意味着包括所显示范围内的任何所举出的数字(分数或整数)。短语“范围在第一指示数字和第二指示数字之间/在第一指示数字和第二指示数字之间的范围”和“范围从第一指示数字到第二指示数字/从第一指示数字到第二指示数字的范围”在本文中可互换使用，并且都意味着包括第一和第二指示数字以及它们之间的所有分数和整数数字。

[0069] 如本文所使用的，术语“方法”指的是用于完成给定任务的方式、手段、技术和过程，包括但不限于如下的那些方式、手段、技术和过程：要么被化学、药理学、生物学、生物化学和医学领域的从业者所已知，要么被化学、药理学、生物学、生物化学和医学领域的从业者从已知的方式、手段、技术和过程容易地开发得到。

[0070] 如本文所使用的，术语“治疗”包括终止、基本上抑制、减缓或逆转病症的进展，基本上改善病症的临床或美学(aesthetical)症状，或基本上防止病症的临床或美学症状的出现。

[0071] 要意识到的是，为了清楚起见，在分开的实施例的上下文中描述的本发明的某些

特征也可以在单个实施例中以组合方式来提供。相反,为了简洁起见,在单个实施例的上下文中描述的本发明的各种特征也可以被分开提供,或可以以任何合适的子组合的方式来提供,或在适合的情况下在本发明的任何其它所描述的实施例中提供。在各种实施例的上下文中所描述的某些特征不将被认为是那些实施例的必要特征,除非该实施例在没有那些元件的情况下无法操作。

[0072] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请通过引用以它们的全部并入本说明书中,其程度如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体和单独地指明通过引用并入本文。另外地,本申请中任何引用的引证或证明不应被解释为承认此类引用可用作本发明的现有技术。在章节标题被使用的范围内,不应将其解释为必然的限制。

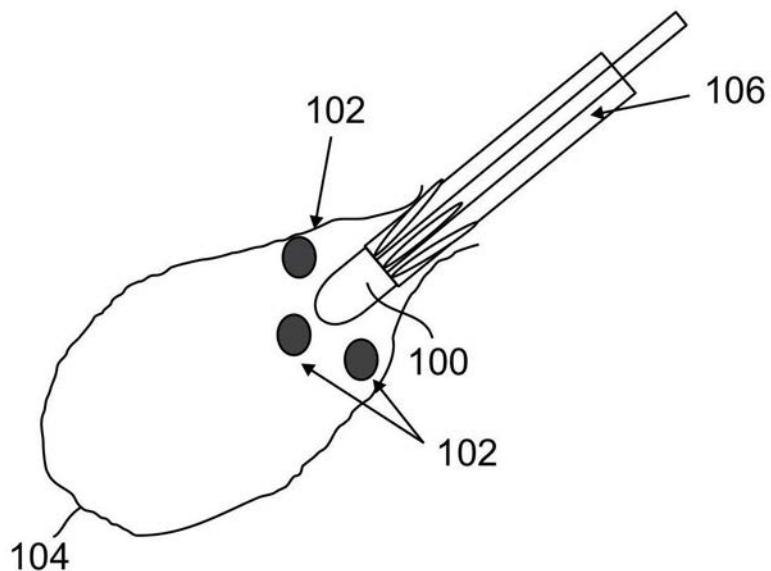


图 1A

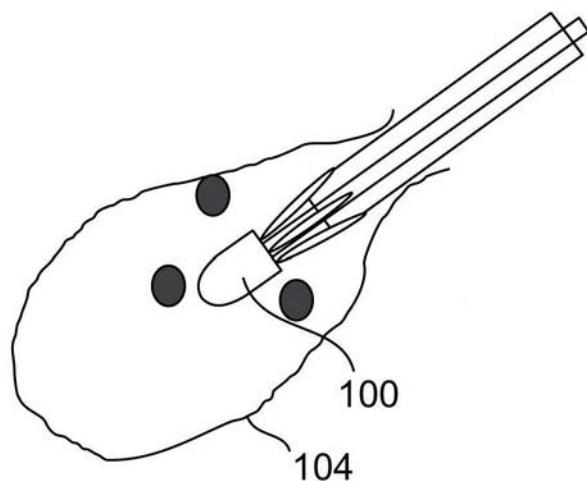


图 1B

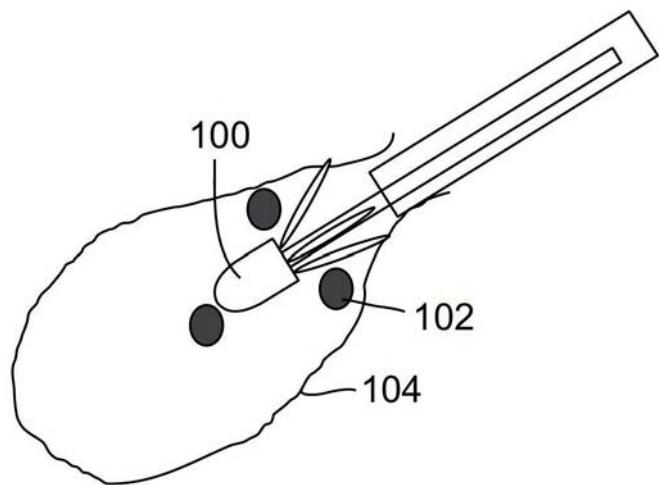


图 1C

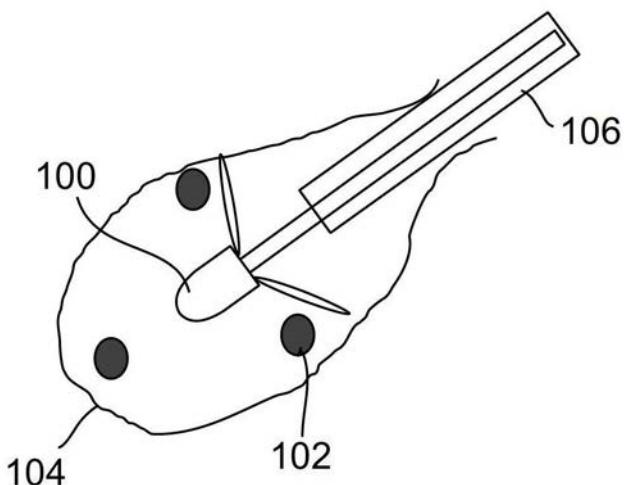


图 1D

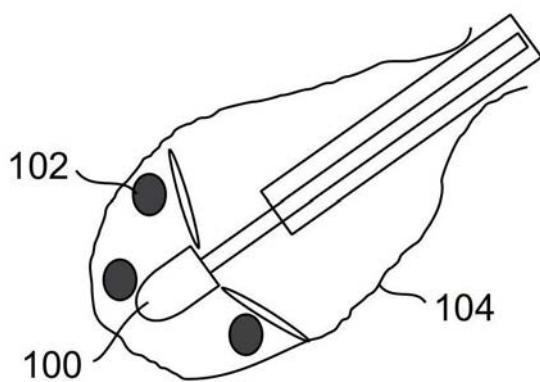


图 1E

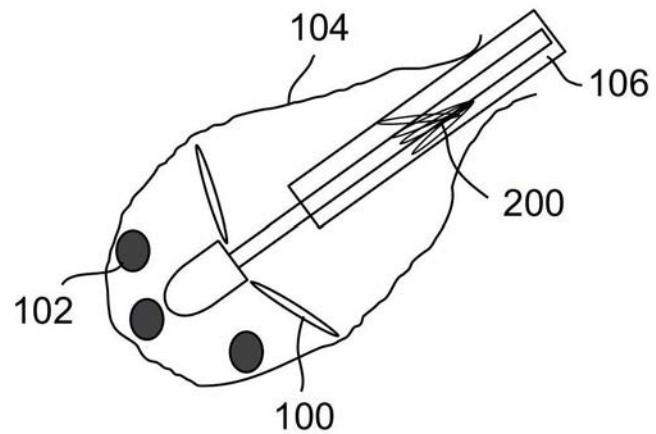


图 2A

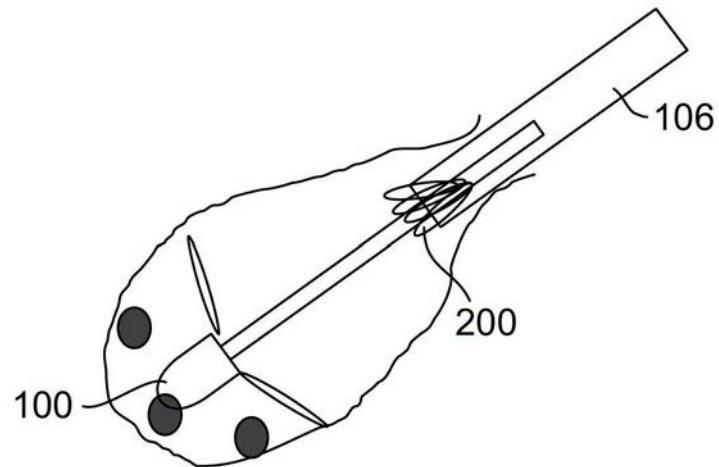


图 2B

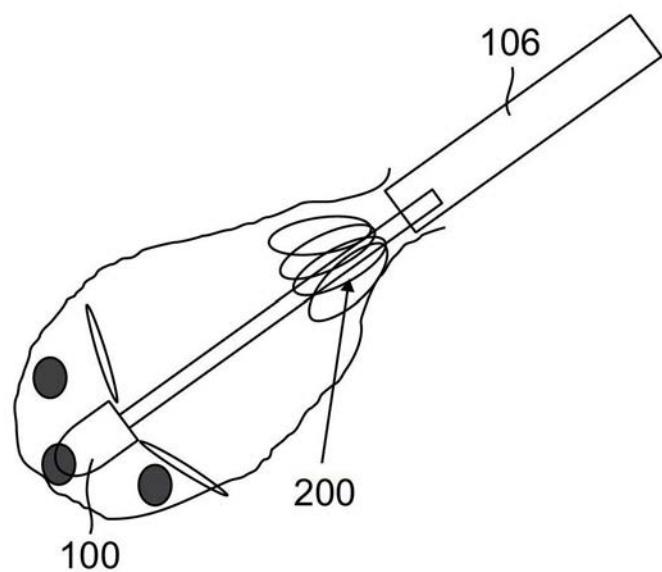


图 2C

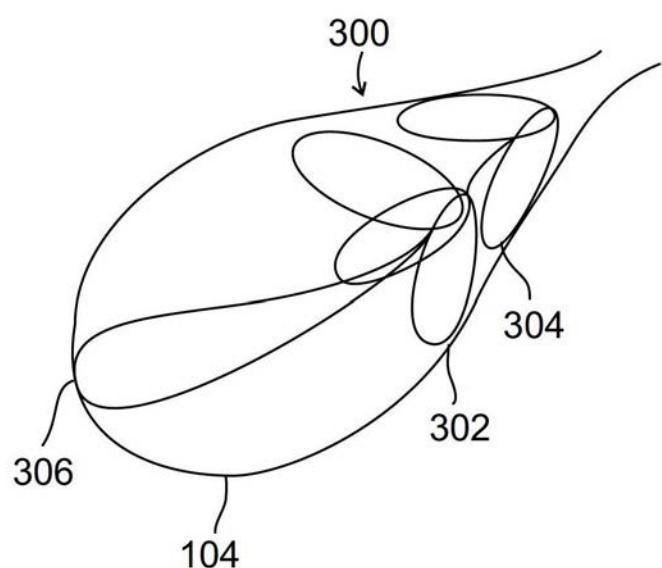


图 3A

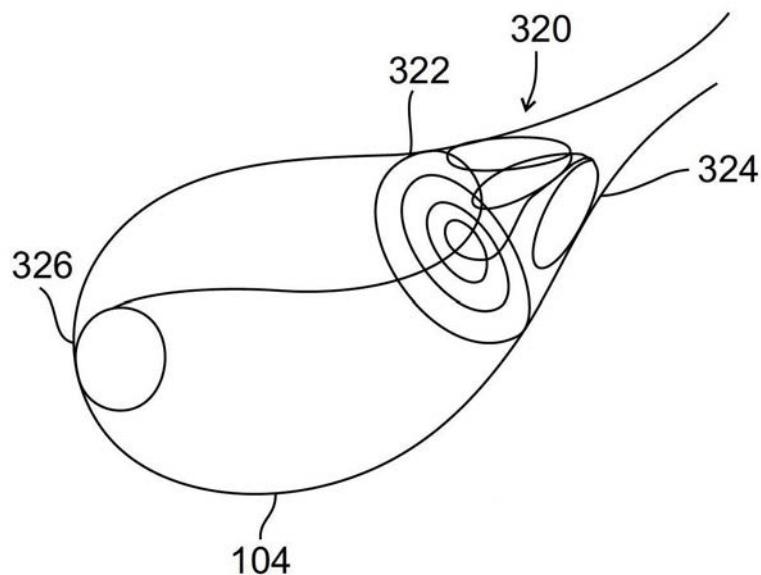


图 3B

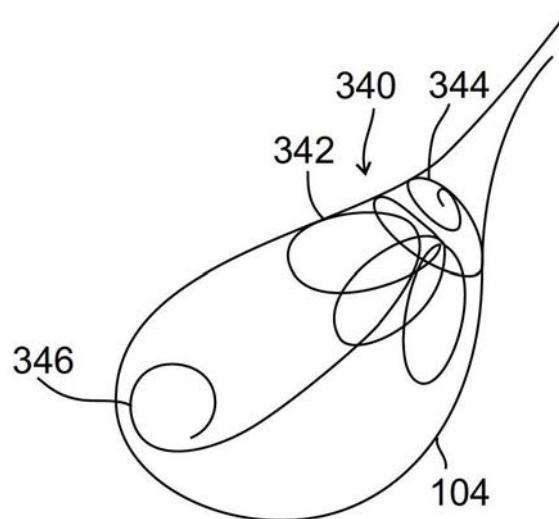


图 3C

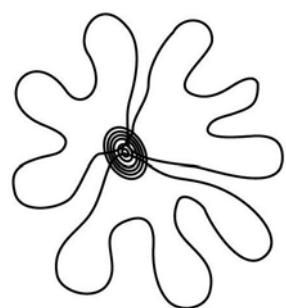


图 4A

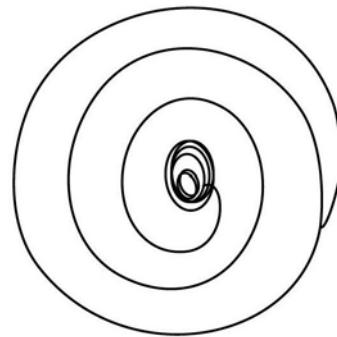


图 4B

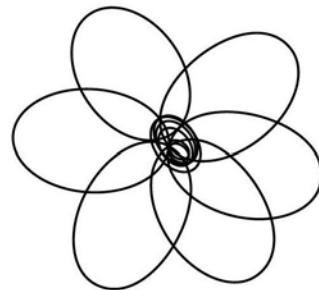


图 4C

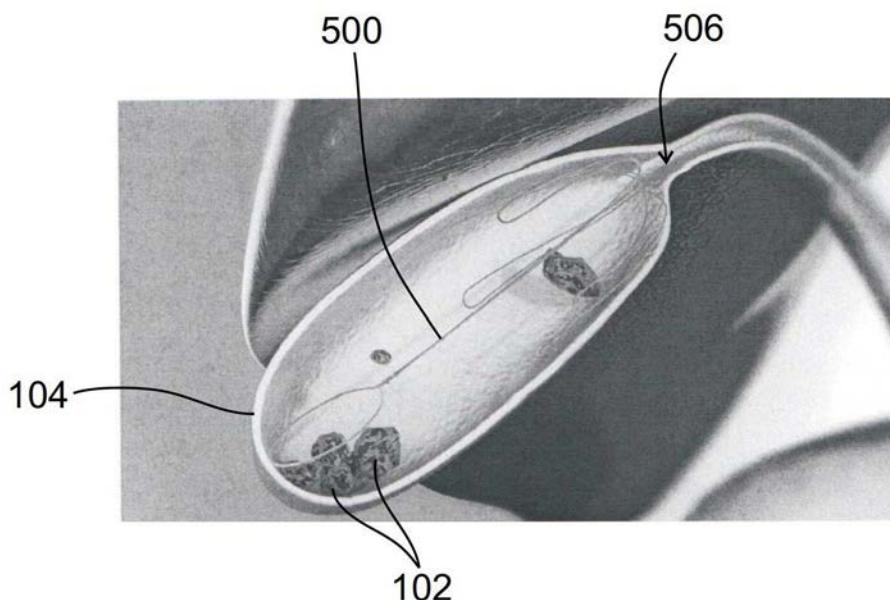


图 5A

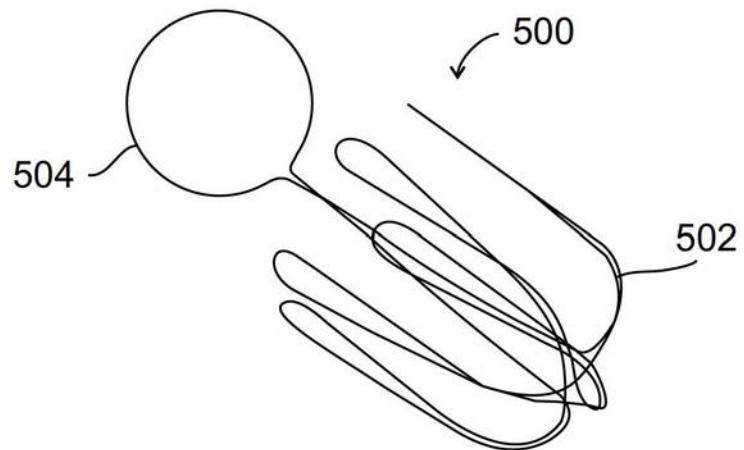


图 5B

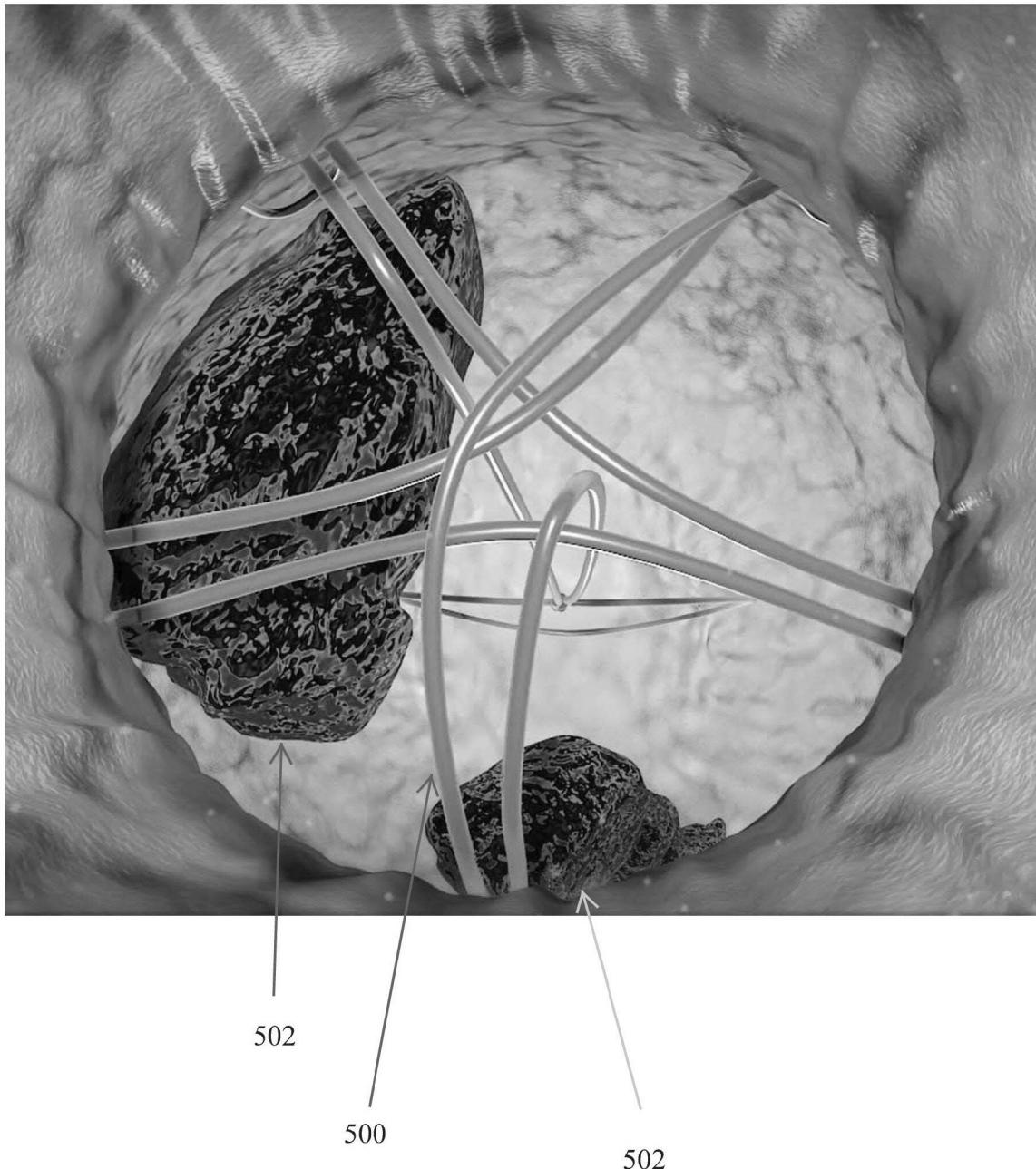


图 6

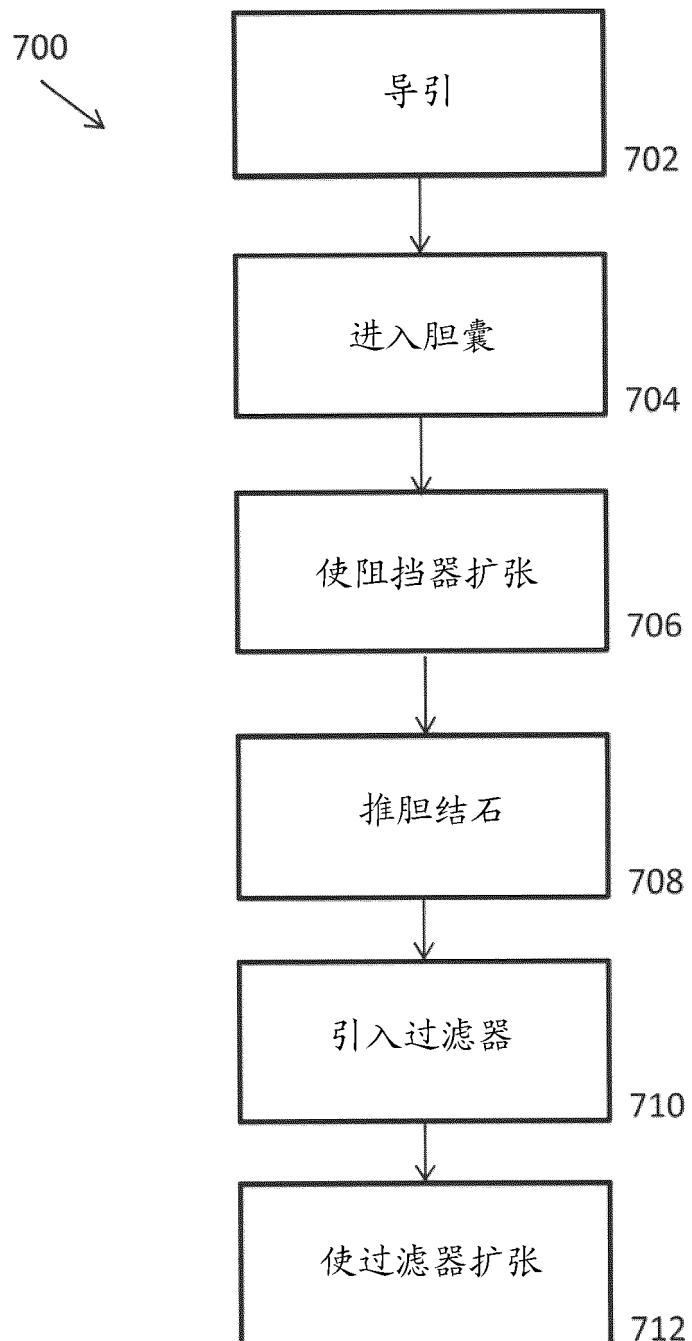


图 7