[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680024246.6

[43] 公开日 2008 年 8 月 6 日

[11] 公开号 CN 101237887A

[22] 申请日 2006.4.27
[21] 申请号 200680024246.6
[30] 优先权
[32] 2005.5.2 [33] US [31] 60/676,757
[86] 国际申请 PCT/US2006/016208 2006.4.27
[87] 国际公布 WO2006/119009 英 2006.11.9
[85] 进入国家阶段日期 2008.1.2
[71] 申请人 普拉罗美德公司
地址 美国马萨诸塞州
共同申请人 综合医院公司
[72] 发明人 W·S·麦杜加尔 D·E·萨科
A·施瓦茨 J·-M·富格尔
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 段晓玲 梁 谋

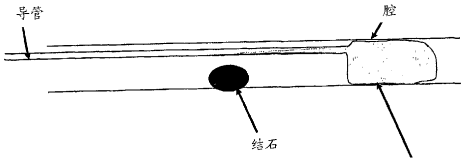
权利要求书 6 页 说明书 23 页 附图 5 页

[54] 发明名称

# 非碎石性的肾结石治疗

[57] 摘要

本发明一方面涉及利用蠕动压迫聚合物塞子通过哺乳动物的腔从而将存在于腔中的结石和/或结石碎块推出的方法。在一个实施方案中，所述方法是作为传统碎石方法的替代。在另一实施方案中，所述方法用于与碎石法结合从而将由碎石法产生的较小碎块移出。



1. 一种治疗结石病的方法，该方法包括下述步骤：

向哺乳动物的腔中在结石上游的第一位置注射第一组合物，其中所述第一组合物不与所述结石接触；任选地向所述腔中在所述结石上游的第二位置注射第二组合物，其中所述第二组合物不与所述结石接触；从而形成聚合物塞子；和

通过蠕动使所述聚合物塞子穿过所述腔，从而将所述结石推出所述腔。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中将所述第二组合物注射到所述腔中。

3. 根据权利要求1所述的方法，其中所述第一位置为在所述结石上游约1cm至约5cm位置。

4. 根据权利要求1所述的方法，其中所述第一位置为在所述结石上游约2cm至约4cm位置。

5. 根据权利要求1所述的方法，其中所述第一位置为在所述结石上游约3cm位置。

6. 根据权利要求2所述的方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约3mm。

7. 根据权利要求2所述的方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约1mm。

8. 根据权利要求2所述的方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约0.5mm。

9. 根据权利要求2所述的方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约0.1mm。

10. 根据权利要求1所述的方法，其中通过经皮进入装置将所述第一组合物注射到所述腔中。

11. 根据权利要求1所述的方法，其中通过导管或注射器将所述第一组合物注射到所述腔中。

12. 根据权利要求11所述的方法，其中所述导管为双腔导管或三腔导管。

13. 根据权利要求1所述的方法，其中所述腔为整个肾脏、胆囊、输尿管、膀胱、胰、唾液腺、小肠或大肠或它们的一部分。

14. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述腔为整个输尿管或肾脏或它们的一部分。

15. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述结石为肾结石、胰腺结石、唾液腺结石或胆结石。

16. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述结石为肾结石。

17. 根据权利要求 1-16 任一所述的方法，其中所述哺乳动物为人类。

18. 根据权利要求 17 所述的方法，其中所述第二组合物包括反差增强剂。

19. 根据权利要求 18 所述的方法，其中所述的反差增强剂选自辐射透不过的物质、顺磁性物质、重原子、过渡金属、镧系元素、锕系元素、染料和含放射性元素的物质。

20. 一种治疗结石病的方法，该方法包括下述步骤：

向哺乳动物的腔中在结石的上游距结石第一距离处注射第一组合物，该组合物含有反相热敏聚合物，其中所述第一组合物不与所述结石接触；从而形成聚合物塞子；

任选地向所述腔中在结石上游距结石第二距离处注射第二组合物，其中所述第二组合物不与所述结石接触；和

通过蠕动使所述聚合物塞子穿过所述腔，从而将所述结石推出所述腔。

21. 根据权利要求 20 所述的方法，其中将所述第二组合物注射到所述腔中。

22. 根据权利要求 20 所述的方法，其中将所述第二组合物注射到所述腔中。

23. 根据权利要求 20 所述的方法，其中所述第一位置为所述结石上游约 1cm 至约 5cm 位置。

24. 根据权利要求 20 所述的方法，其中所述第一位置为所述结石上游约 2cm 至约 4cm 位置。

25. 根据权利要求 20 所述的方法，其中所述第一位置为在所述结石上游约 3cm 位置。

26. 根据权利要求 21 所述的方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约 3mm。

27. 根据权利要求21所述的方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约1mm。

28. 根据权利要求21所述的方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约0.5mm。

29. 根据权利要求21所述的方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约0.1mm。

30. 根据权利要求20所述的方法，其中通过经皮进入设备将所述第一组合物注射到所述腔中。

31. 根据权利要求20所述的方法，其中通过导管或注射器将所述第一组合物注射到所述腔中。

32. 根据权利要求31所述的方法，其中所述导管为双腔导管或三腔导管。

33. 根据权利要求20所述的方法，其中所述腔为整个肾脏、胆囊、输尿管、膀胱、胰、唾液腺、小肠或大肠或它们的一部分。

34. 根据权利要求20所述的方法，其中所述腔为整个输尿管或肾脏或它们的一部分。

35. 根据权利要求20所述的方法，其中所述结石为肾结石、胰腺结石、唾液腺结石或胆结石。

36. 根据权利要求20所述的方法，其中所述结石为肾结石。

37. 根据权利要求20-36任一项所述的方法，其中所述哺乳动物为人类。

38. 根据权利要求37所述的方法，其中所述第二组合物包括反差增强剂。

39. 根据权利要求38所述的方法，其中所述的反差增强剂选自辐射透不过的物质、顺磁性物质、重原子、过渡金属、镧系元素、锕系元素、染料和含放射性元素的物质。

40. 根据权利要求37所述的方法，其中所述反相热敏聚合物为嵌段共聚物、无规共聚物、接枝聚合物或支化共聚物。

41. 根据权利要求37所述的方法，其中所述反相热敏聚合物为嵌段聚合物或支化共聚物。

42. 根据权利要求37所述的方法，其中所述反相热敏聚合物为任选经纯化的泊洛沙姆或泊洛沙胺。

43. 根据权利要求37所述的方法，其中所述反相热敏聚合物为任选经纯化的并且选自泊洛沙胺1107、泊洛沙胺1307、泊洛沙姆338和泊洛沙姆407。

44. 根据权利要求37所述的方法，其中所述反相热敏聚合物为任选经纯化的泊洛沙姆407。

45. 根据权利要求37所述的方法，其中所述第一组合物的转变温度为约10℃至40℃。

46. 根据权利要求37所述的方法，其中所述第一组合物的转变温度为约15℃至30℃。

47. 根据权利要求37所述的方法，其中所述第一组合物包括约5%至约30%的所述反相热敏聚合物。

48. 根据权利要求37所述的方法，其中所述第一组合物包括约10%至约25%的所述反相热敏聚合物。

49. 根据权利要求37所述的方法，其中所述反相热敏聚合物的多分散指数为约1.5至1.0。

50. 根据权利要求37所述的方法，其中所述反相热敏聚合物为任选经纯化的泊洛沙姆或泊洛沙胺；所述第一组合物的转变温度为约10℃至40℃。

51. 根据权利要求37所述的方法，其中所述反相热敏聚合物为任选经纯化的泊洛沙姆或泊洛沙胺；所述第一组合物的转变温度为约15℃至30℃。

52. 一种治疗结石病的方法，该方法包括下述步骤：

向哺乳动物的腔中在结石的上游距结石第一距离处注射第一组合物，其中所述第一组合物不与所述结石接触；

向所述腔中在结石上游距结石第二距离处注射第二组合物，其中所述第二组合物不与所述结石接触；

其中所述第一组合物与所述第二组合物混合，从而形成聚合物塞子；

任选地，向所述腔中在结石的上游距结石第三距离处注射第三组合物，其中所述第三组合物不与所述结石接触；和

通过蠕动使所述聚合物塞子穿过所述腔，从而将所述结石推出所述腔。

53. 根据权利要求 52 所述的方法，其中将所述第三组合物注射到所述腔中。

54. 根据权利要求 52 所述的方法，其中将所述第二组合物注射到所述腔中。

55. 根据权利要求 52 所述的方法，其中所述第一位置为所述结石上游约 1cm 至约 5cm 位置。

56. 根据权利要求 52 所述的方法，其中所述第一位置为所述结石上游约 2cm 至约 4cm 位置。

57. 根据权利要求 52 所述的方法，其中所述第一位置为在所述结石上游约 3cm 位置。

58. 根据权利要求 52 所述的方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约 3mm。

59. 根据权利要求 52 所述的方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约 1mm。

60. 根据权利要求 52 所述的方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约 0.5mm。

61. 根据权利要求 52 所述的方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约 0.1mm。

62. 根据权利要求 52 所述的方法，其中通过经皮进入装置将所述第一组合物注射到所述腔中。

63. 根据权利要求 52 所述的方法，其中通过导管或注射器将所述第一组合物和第二组合物注射到所述腔中。

64. 根据权利要求 52 所述的方法，其中所述导管为双腔导管或三腔导管。

65. 根据权利要求 52 所述的方法，其中所述腔为整个肾脏、胆囊、输尿管、膀胱、胰、唾液腺、小肠或大肠或它们的一部分。

66. 根据权利要求 52 所述的方法，其中所述腔为整个输尿管或肾脏或它们的一部分。

67. 根据权利要求 52 所述的方法，其中所述结石为肾结石、胰腺结石、唾液腺结石或胆结石。

68. 根据权利要求 52 所述的方法，其中所述结石为肾结石。

69. 根据权利要求 52-68 任一项所述的方法，其中所述哺乳动物为

人类。

70. 根据权利要求69所述的方法，其中所述第二组合物包括反差增强剂。

71. 根据权利要求70所述的方法，其中所述的反差增强剂选自辐射透不过的物质、顺磁性物质、重原子、过渡金属、镧系元素、锕系元素、染料和含放射性元素的物质。

72. 根据权利要求64所述的方法，其中所述第一组合物包括阴离子、阳离子或非离子可交联聚合物。

73. 根据权利要求64所述的方法，其中所述第一组合物包括选自下列的聚合物：藻酸、藻酸钠、藻酸钾、冷结酸钠、冷结酸钾、羧甲基纤维素、透明质酸和聚乙烯醇。

74. 根据权利要求64所述的方法，其中所述第二组合物包括磷酸盐、柠檬酸盐、硼酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、己二酸盐、草酸盐、钙、镁、钡、锶，或它们的组合。

75. 根据权利要求64所述的方法，其中所述第一组合物包括选自下列的聚合物：藻酸、藻酸钠、藻酸钾、冷结酸钠和冷结酸钾；所述第二组合物包括钙、镁或钡。

76. 根据权利要求64所述的方法，其中所述第一组合物包括选自下列的聚合物：藻酸、藻酸钠和藻酸钾；所述第二组合物包括钙。

77. 根据权利要求64所述的方法，其中所述第一组合物包括选自下列的聚合物：冷结酸钠和冷结酸钾；所述第二组合物包括镁。

78. 根据权利要求64所述的方法，其中所述第一组合物包括透明质酸；所述第二组合物包括钙。

79. 根据权利要求64所述的方法，其中所述第一组合物包括聚乙烯醇；所述第二组合物包括硼酸盐。

# 非碎石性的肾结石治疗

## 相关申请

本发明要求 2005 年 5 月 2 日提交的美国临时申请专利序列号 60/676,757 的优先权。

## 背景技术

结石是人类常见疾病，该疾病的特征为在人体通道内产生结石或“石块”。尽管已经证明在人体的任何一个通道内都可能产生石块，但肾脏结石（肾结石，nephrolithiasis）和胆结石（胆管结石，cholelithiasis）是最常见的。然而，不管结石在哪形成，其通常为非常坚硬、不能弯曲的块状物，往往会堵塞其所在的通道（如腔，lumen）。

在尿道或肾脏中形成的结石或石块通常是由于人体微平衡遭到破坏的结果。特别地，肾脏必须保存水分以发挥生理功能，但肾脏必须分泌水溶性低的物质。这种相反的生理功能在人体适应饮食、气候和各种机能时必须保持平衡。由于尿液含有能抑制形成石块物质结晶的成分，因此上述问题能在一定程度上得到缓解。但是，当尿液中的不溶性物质超饱和时，由于分泌速度超常和/或水保存过度，则晶体开始形成并逐渐增大累积形成石块。

尽管小的晶体很容易随尿液从肾脏排出，但较大的石块往往会从肾脏移出进入输尿管或堵塞输尿管-肾盂结合处，造成阻塞和疼痛。尽管某些结石最终会穿过输尿管，但这种穿过往往会造成疼痛和流血。通常，疼痛会很严重以至于需要用麻醉类药物进行控制。

可以通过药物的、机械地或外科手术的方式从肾脏或尿道中除去结石。已知的外科手术的方法包括将柔软的篮形物（basket）从膀胱开始从输尿管的上端以逆行的方式通过，利用该篮形物捕获石头。然而，所述篮形物需要快速捕获移除，并且仅针对中等大小的结石效果较好。外科手术用于除去肾结石，特别是所谓的位于输尿管中的鹿角状肾结石。

另一种外科手术技术-经皮超音波碎石取出术，需要将坚硬的膀胱镜检查样设备通过侧腹部的小切口伸到肾盂中，其中结石经小的超声换能器击碎，然后直接取出。另一种外科手术技术是利用输尿管镜的激光碎

石治疗。所有这些方法都非常复杂且费用昂贵的（对病人来说非常痛苦），并且这些方法往往不能完全除去结石和碎片。已知的一种非介入技术——体外碎石，通过在病人体外发射强烈的冲击波来粉碎病人体内的结石，结石碎块通过尿液排出体外。

管状结构固定模（stent）也被用来减小输尿管阻塞的压力，以确保尿液能从肾脏排到膀胱内。人们已经意识到，在输尿管内安装管状结构固定模有助于小结石和结石碎片在输尿管内的传输。在与管状结构固定模有关的典型治疗方法中，在输尿管到肾盂之间都置有一条导引丝，利用推动器将中空、柔软的柱形管状结构固定模向前推进超过导线。然后将导引丝和推动器从管状结构固定模内抽出（进而从体内移出），这样只留下开放内腔供尿液通过。然而，由柱形管状结构固定模产生的内腔比输尿管本身还细小，只有非常小的结石和结石沙泥能通过这样的内腔。很多情况下，结石碎块经常阻塞张开的管状结构固定模通道。

## 发明概述

本发明的一个方面涉及到一种治疗结石的方法。在一个实施方案中，本发明涉及利用蠕动来强制聚合物塞子通过哺乳动物的腔，从而将腔内的结石和/或结石碎片挤出。在一个具体实施方案，该方法用来替代传统的碎石法来治疗常见结石病。而在另外一个实施方案中，该方法在碎石治疗法后使用，用以移出这类治疗方法遗留的小的结石碎片。在某些实施方案中，聚合物塞子通过一种或多种物理现象原位产生，如温度、pH 值的改变和/或离子相互作用。在某些实施方案中，所述聚合物塞子在穿过腔后很快溶解。

## 附图说明

图 1：描述了向含有结石的腔中植入导管。

图 2：描述了一个实施方案，该方案中，将聚合物置于腔中结石的上游位置。

图 3：描述了蠕动前聚合物塞子和结石的位置。

图 4：描述了蠕动的效果（即聚合物塞子向腔的出口处移动并进而挤出结石）。

图 5：描述了静态条件下作为浓度函数的经纯化的泊洛沙姆

(poloxamer)的溶解时间(参见实施例3)。

## 发明详述

本发明的一个方面涉及到一种治疗结石病的方法。尤为重要的是本发明的方法减小了当移出结石(例如，生化学上的凝结物如泌尿的、胆的和胰腺的结石)时对周围身体组织造成损伤的危险，这些结石导致堵塞或可能存在于人体解剖腔中。明显地，本发明显著改进了对结石病的治疗，同时减少了对组织造成的损伤的风险并减少了整个治疗过程的时间。

在一个实施方案中，本发明提供了一种方法，该方法利用非组织粘附性(non-tissue adhesive)的聚合物塞子将腔部分地或完全封闭，并利用该塞子将结石和/或结石碎片经贯穿腔的聚合物塞子的通道从腔中移出，借助的是作用在聚合物塞子上的自然蠕动作用。在所述方法的一个实施方案中，该方法用来替换传统的碎石方法。在所述方法的另一个实施方案中，该方法继碎石法之后使用从而移出该过程中产生的小碎块。在某些实施方案中，所述聚合物塞子通过一个或多个物理现象(phenomena)原位形成，所述物理现象如温度、pH变化和/或离子相互作用。在这些实施方案中，一些是采用双腔导管将两种溶液注入到结石附近，所述溶液混合就会形成聚合物塞子。在某些实施方案中，在本发明方法中使用的聚合物为反相热敏聚合物。在其它实施方案中，由于离子电荷导致的凝胶形成可以用来形成聚合物塞子。在某些实施方案中，所述聚合物塞子在通过腔后如在膀胱中会很快溶解。

### 定义

为了方便起见，本发明说明书、实施例和所附权利要求中使用的术语在此汇总。

本发明中的名词“某”和“该”是指一个或多个(如至少一个)该名词所代表的物品。如，“某元素”是指一个或多个元素。

术语“可逆凝胶”和“反相热敏性”是指聚合物的一种性质，其中温度一旦升高就发生凝胶，而不是温度降低时发生。

术语“转变温度”是指在该温度时或在某温度范围反相热敏聚合物发生凝胶。

术语“反差增强剂（contras-enhancing）”是指在注射进入哺乳动物类受试者体内后通过针对该物质的监视和检测方法能够被检测到的物质，所述方法例如X光照片或荧光检测方法。反差增强剂的实例为射线透不过的物质。包括射线透不过的物质在内的发差增强剂可以是水溶性的或不溶于水的。水溶性射线透不过的物质对实例包括甲泛葡胺、碘异酞醇、异泛葡胺钠、iodomide钠和葡甲胺。不溶于水的射线透不过的物质包括金属和金属氧化物如金、钛、银、不锈钢，它们的氧化物，氧化铝、氧化锆，等等。

本发明术语“聚合物”是指由两个或更多个低聚体单元经化学结合形成的分子。所述化学单元通过共价键连接在一起。这种在聚合物中的两个或更多个结合在一起的单元可以是相同的，此种情况下所得聚合物称为均聚物。它们也可以是不同的，由此所述聚合物就是不同单元的组合；这种情况下的聚合物称为共聚物。

本发明中使用的“交联”是指当单个聚合物链通过公价键（“化学交联”）或离子键（“离子交联”）联接在一起形成三维网状。在某些聚合物中，这种交联过程具有产生凝胶的效果。

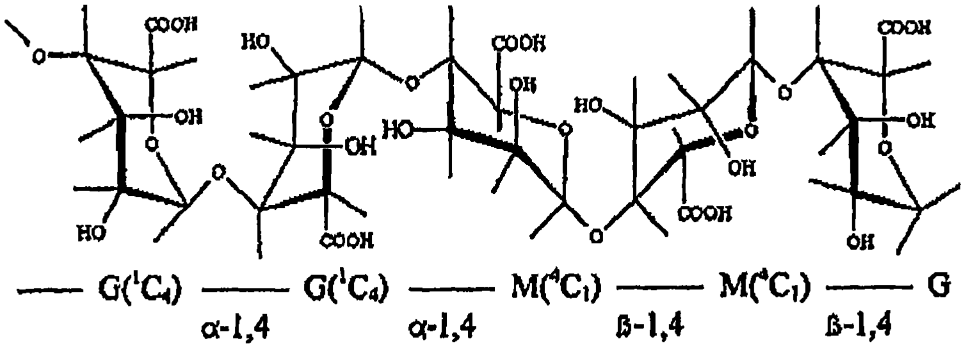
本发明中使用的术语“生物相容的”是指具有生物相容性而不在组织中产生毒性的、有害的或免疫反应。术语“非组织粘附”是指不会粘附在生物组织上的物质（如聚合物塞子）。

术语“泊洛沙姆”是指对称嵌段共聚物，由在其两个终端羟基都经PPG聚氧乙烯化的核心组成，即符合交替通式$(PEG)_X$-$(PPG)_Y$-$(PEG)_X$和$(PEO)_X$-$(PPO)_Y$-$(PEO)_X$。每一个泊洛沙姆名称都以任意的代码结尾，该代码与由X和Y代表的各自单体的平均数值有关。

术语“泊洛沙胺（poloxamine）”是指乙二胺经聚烷氧化的对称嵌段共聚物，其符合通式类型$[(PEG)_X$-$(PPG)_Y]_2$-$NCH_2CH_2N$-$[(PPG)_Y$-$(PEG)_X]_2$。每一个泊洛沙胺名称后面都带有任意的代码，该代码与由X和Y代表的各自单体的平均数值有关

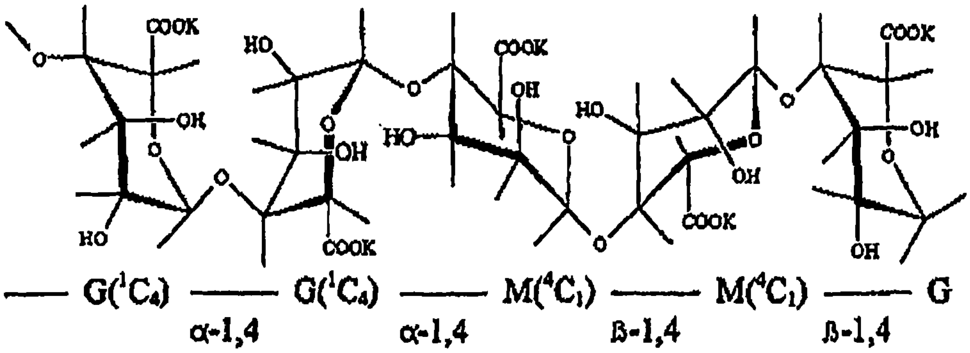
本发明所用术语“反相热敏性聚合物”是指室温下可溶于水但在生理温度下至少部分水相分离的聚合物。反相热敏性聚合物包括泊洛沙姆407、泊洛沙姆 188、Pluronic®F127、Pluronic®F68、聚（N-异丙基丙烯酰胺）、聚（甲基乙烯基醚）、聚（N-乙烯基己内酰胺）以及某些聚（有机膦腈(organophosphazene)）。参见*Bull. Korean Chem. Soc.* 2002, *23*, 549-554。

本发明所用术语“藻酸（alginic acid）”是指从不同种类的色海藻（藻纲）中得到的自然产生的亲水性胶状多聚糖。藻酸以白色到微黄色的纤维状、多粒状、细粒状或粉末状形式存在。它是一种主要由残基β-1,4-连接的 D-甘露糖醛酸和α-1,4-连接的 L-葡萄糖醛酸组成的线性共聚物。这些单体经常排列成均聚嵌段，该嵌段由与两种酸单体交似序列相似的区域分隔开，如下图所示：




这种结构单位的通式分子量为 176.13（理论上的；真实平均值为200）。大分子的分子量的范围是从大约 10,000 到大约 600,000（通常的平均值）。

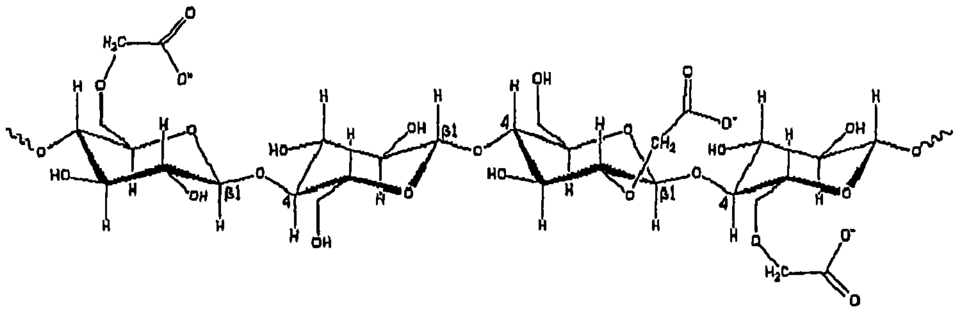
“藻酸钠”和“藻酸钾”是藻酸盐。举例来说，藻酸钾如下所示：




术语“结冷(gellan)胶”是一种由碳水化合物经假单孢菌纯净培养发酵后产生的高分子量多聚糖胶质，随后经异丙醇回收纯化、干燥并研磨。该高分子量多聚糖主要由四糖重复单元组成，该四糖为一个鼠李糖、一个葡萄糖醛酸以及两个葡萄糖单位，并经酰基（甘油酰基和乙酰基）取代成为 O-葡萄糖苷链接的酯。上述葡萄糖醛酸被中和为钾、钠、

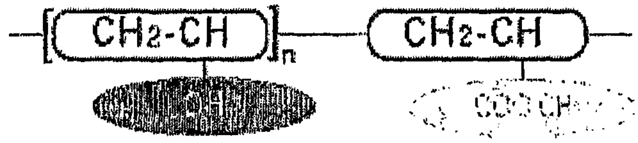
钙和镁盐的混合物。它通常包含了少量的发酵过程中遗留的含氮化合物。它的分子量大约为 500,000。"结冷胶化钠"和"结冷胶化钾"是结冷胶的盐。

羧甲基纤维素（CMC）是一种衍生自天然纤维素的聚合物。与纤维素不同的是，CMC 是高度水溶性的。CMC 的结构基于纤维素的 b-(1®4)-D-吡喃葡萄糖聚合物。不同的制备方法会得到不同的取代程度，但大体范围为每单体单元 0.6-0.95 个衍生物，如下所示:



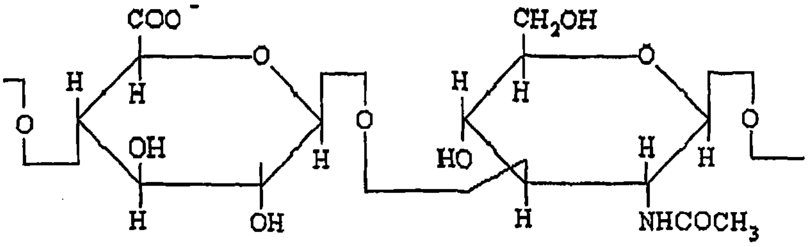
CMC 分子平均来讲比天然纤维素短，具有不均一的衍生程度，得到高和低取代的片段（area）。该取代主要是 2-O- 和 6-O-连接的，然后依重要性依次是 2,6-二-O-、3-O-、3,6-二-O、2,3-二-O-，最后为 2,3,6-三-O-连接的。看上去，这样的取代过程有些许协作（在残基内部）性，而不是一个随机的过程，得到的取代程度比预期的未取代和三取代片段要高。CMC 分子在低浓度时大多数为延展的（杆状），但浓度再高一些时该分子就会交叠并卷起，然后在高浓度时就整个分子缠在一起形成热敏性凝胶。增加离子强度和减少 pH 都会降低其粘度，因为这么做会使该聚合物变得更卷曲。平均链长度和取代程度是非常重要的；较高疏水性较低取代的 CMC 为触变性的，而较高延展较高取代的 CMC 为假塑性的。在低 pH 时，CMC 可能通过羧酸和游离羟基之间的内酯化而形成交联。

"聚乙烯醇"（PVA）为水溶性聚合物，由水解聚乙烯酯如醋酸酯合成得到，并用于制备纤维。PVA 为热塑性的，其由乙烯酯如乙烯醋酸酯的完全或部分水解制备，结果是某些或全部乙酰基经羟基替换。例如:



在某些实施方案中，聚乙烯醇(PVA)为合成树脂，由乙烯醋酸酯(VAM)聚合后经水解聚乙烯醋酸酯（PVAc）聚合物得到。聚合程度决定了分子量和在溶液中的粘度。水解（皂化）程度代表聚乙烯醋酸酯转化为聚乙烯醇的程度。例如，n(水解程度)可以在约68.2%至约99.8%范围内，MW（重均分子量）可以在约10.000至约190,000范围内。

透明质酸（HA）为由葡萄糖醛酸和N-乙酰基葡萄糖胺的重复二聚体单元组成的聚合物。其可以是非常高分子量（高达数百万道尔顿）并形成络合蛋白多糖聚集体的核心，该聚集体发现于细胞外基质中。HA由线性、非支化、多阴离子二糖单元组成，所述多阴离子二糖单元由葡萄糖醛酸（GlcUA）和N-乙酰基葡萄糖胺（GlcNAc）经β-1-3和β-1-4糖苷键交替连接组成（如下所述）。其为糖胺聚糖族的一员，该族包括硫酸软骨素、硫酸皮肤素和硫酸肝素。与该族其他成员不同的是，没有发现HA会与蛋白质发生共价连接。



D-　　　　　　　　N-

当加入到中性水溶液中时，会在水分子和相邻的羧基和N-乙酰基团之间形成氢键。这种氢键的形成赋予聚合物刚性，限制了其弹性。氢键的形成使聚合物具有独特的水结合性（water-binding）和蓄水能力。一般认为，水结合性直接与分子的分子量有关。每克HA最高可结合6升水。

HA溶液典型地具有黏弹性和假塑性。即使非常稀的聚合物溶液也具有这种流变学性质，这种情况下会形成非常粘的凝胶。HA溶液这种黏弹性质在其用作生物材料时是非常重要的，该性质可以受HA链的浓

度和分子量控制。来源不同的HA的分子量为多分散性和高度变化的，变化范围为$10^4$至$10^7$Da。HA一经产生，其就通过细胞膜排出，这种排出可使聚合物不受限制地延长并从而得到非常高分子量的分子。

短语“多分散性指数”是指针对特定聚合物其“重均分子量”和“数均分子量”的比例；其反映了单个分子量在聚合物样品中的分布。

短语“重均分子量”是指对聚合物分子量的特定测量。重均分子量如下计算：确定一定量的聚合物分子的分子量；将这些分子量的平方相加；然后除以分子的总重量。

短语“数均分子量”是对聚合物分子量的特定测量。所述数均分子量是各个聚合物分子分子量的普通平均值。该数均分子量的计算是测量n个聚合物分子的分子量，将这些重量相加，然后除以n。

术语“结石”代表一个或多个由固体物质经长合在一起、凝结、浓缩、聚沉、硬化等形成的块状物或结节。其常见的其它英文叫法为concretions, stones, clots, tones 或者 lumps。通常，在有机体中，结石为矿物盐的硬块状物，往往发现于空的器官或输送管中。在某些实施方案中，结石指石头样物体，发现于有机体的器官（如肾脏）中。

术语“腔”是指管状结构围成的空间或空的器官，如动脉内部、静脉内部、肾脏内部、胆囊内部、输尿管内部、膀胱内部、胰脏内部、唾液腺内部、小肠或大肠内部（即，处于生物系统内的开口、空间或腔）。根据物质流动通过腔的方向可以将该“腔”定义一个入口和一个出口。如本发明所使用的，在某一腔中从给定物体开始的“上游”是指在所述物体与该腔入口之间的空间；在某一腔中从给定物体开始的“下游”是指在所述物体与该腔出口之间的空间。

本发明中出现的“蠕动”是指一系列协同的、有节奏的肌肉收缩。例如，食物移动通过消化道、尿液从肾脏通过输尿管输送到膀胱和胆汁从胆囊输送到十二指肠都是属于自动的生命过程。蠕动可以使腔中的物质朝腔的出口处移动。

本发明中使用的“碎石法”是指任何能使结石破碎或成为小块的方法、外科手段或技术。

本发明中使用的“结石病”是指常见的人类疾病，其特征为在人类体内的通道或腔中形成结石或“石块”。

结石

结石可以在人体的某一部位产生，如在肾脏、胰脏、输尿管和膀胱中。通常不会将生物结石称为石头，特别是当结石是由矿物盐组成时更是如此。例如，在分泌胆汁的系统中形成的结石称为胆结石。在膀胱中形成的结石已知为膀胱结石或膀胱石块。发生在肾脏中的结石通常称为肾结石。结石也可以发生在输尿管中；在这里发生结石往往是由于源自肾脏的结石没有完全通过导致的。也可能在唾液输送管或唾液腺中发现结石。

从生物学角度来讲，主要有四种类型的结石。结石的主要成分（约占 75%）为含钙的，由草酸钙组成，有时会与磷酸钙混合。另外 15%由磷酸镁铝组成；这些结石通过称为“三倍结石（triple stone）”或磷酸氨镁（struvite）结石。余下的结石的大部分是由尿酸或胱氨酸（Cys-Cys）组成的。如上所述，当结石的体积过大时，其不会自动通过，此时就需要医疗干预。

本发明的聚合物

在特定实施方案中，聚合物塞子通过一种或多种物理现象原位生成，所述物理现象如温度、pH 变化和/或离子作用。在另一实施方案中，用于本发明方法中的聚合物为可交联聚合物。在特定实施方案中，所述原位产生的聚合物塞子为非组织粘附的。

在一个实施方案中，分别将两种溶液：聚合物溶液和交联剂溶液注射（如，通过双腔导管）到生物腔中，在该生物腔中发生凝胶形成聚合物塞子。所述的聚合物溶液可以包括阴离子聚合物、阳离子聚合物或非离子可交联聚合物。这样的聚合物可以包括一种或多种如下物质：藻酸、藻酸钠、藻酸钾、冷结酸钠（sodium gellan）、冷结酸钾、羧甲基纤维素、透明质酸和聚乙烯醇。聚合物的交联可以形成聚合物塞子，可以通过阴离子交联离子、阳离子交联离子或非离子交联剂得到所述聚合物塞子。交联剂包括但不限于一种或多种如下物质：磷酸盐、柠檬酸盐、硼酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、己二酸盐、草酸盐、钙、镁、钡和锶。聚合物和交联剂配对实例包括阴离子聚合物单体与阳离子配对，例如，藻酸盐与钙、钡或镁配对；冷结酸盐与钙、镁或钡配对；或透明质酸与钙配对。非离子聚合物与化学交联剂配对的实例为聚乙烯醇与硼酸盐

（pH 值偏碱性）。

此外，在某些实施方案中，本发明的聚合物塞子可以由一种或多种反相热敏性聚合物的溶液形成。这些聚合物溶液在低于体温的温度时为液体，在温度接近体温时就会凝胶。这些聚合物溶液在体外配制，即在低于体温的温度下配制。可以将所述聚合物溶液进一步降温以延长将凝胶注入身后其在液体状态的存在时间。优选的温度为比聚合物溶液凝胶温度低约 10℃。

通常，可以将用于本发明方法中的反相热敏聚合物（在体温附近会发生凝胶）以液体状态注射到病人的体内。经注射的物质一达到体温就会发生由液体到凝胶的转变。本发明方法使用的反相热敏聚合物可以包括具有反相热凝胶特性的嵌段共聚物。所述嵌段共聚物可以进一步包括聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段共聚物，如聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的生物可降解的、生物相容共聚物。而且，所述反相热敏性聚合物可以包括治疗剂。

反相热敏聚合物的分子量优选为 1,000 至 50,000，更优选为 5,000 至 35,000。优选地，所述聚合物在水溶液中。例如，常见的水溶液含有约 5%至约 30%的聚合物，优选约 10%至约 25%。合适的反相热敏聚合物（如泊洛沙姆或泊洛沙胺）可以是如 5,000 至 25,000，特别是 7,000 至 20,000。

给药至哺乳动物的反相热敏聚合物制剂的 pH 通常为约 6.0 至约 7.8，这是适合注射到哺乳动物体内的 pH 值。该 pH 值可以经任何合适的酸或碱调节，如盐酸或氢氧化钠。

合适的反相热敏聚合物包括聚环氧乙烷-聚环氧丙烷（PEO-PPO）嵌段共聚物。两个这样的例子为 Pluronic® F127 和 F108，它们是分子量分别为 12,600 和 14,600 的 PEO-PPO 嵌段共聚物。每一个这样的化合物都可以从 Mount Olive，N.J.的 BASF 购得，磷酸盐缓冲液（PBS）的 12-25%浓度的 Pluronic® F108 为适用的反相热敏聚合物的实例。PBS 的 12-25%浓度的 Pluronic®酸 F127 为适用的反相热敏聚合物的另一实例。也可以将低浓度的染料（如结晶紫）、激素、治疗剂、填料和抗生素加到反相热敏聚合物中。通常，也可以使用其它生物相容、生物可降解 PEO-PPO 嵌段共聚物，该共聚物在体温情况下为凝胶态存在，在低于低温情况下为液态。

特别地，Pluronic®聚合物具有独特的表面活性剂特性和特别低的毒性及免疫反应。这些产品具有低的急性口服和皮肤毒性和低的造成炎症或过敏的可能性，并且这些产品通常的慢性和亚慢性毒性也很低。事实上，Pluronic®聚合物是为数很少的被FDA批准可直接用于药物用途和作为食品添加剂（BASF（1990）Pluronic®&Tetronic® Surfactants，BASF Co.，Mount Olive，N.J.）聚合物的表面活性剂之一。最近，一些Pluronic®聚合物被发现可提高药物的治疗效果和提高由腺病毒介导的基因转移效率（March K L, Madison J E, Trapnell B C. "Pharmacokinetics of adenoviral vector-mediated gene delivery to vascular smooth muscle cells: modulation by poloxamer 407 and implication for cardiovascular gene therapy" Hum. GeneTherapy 1995, 6, 41-53)。

泊洛沙姆类的平均分子量为约1,000至大于16,000道尔顿。由于泊洛沙姆为一系列反应的产物，因此单个泊洛沙姆分子的分子量相对于平均分子量具有统计学上的分布。此外，商业可购得的泊洛沙姆含有大量聚（环氧乙烷）均聚物和聚（环氧乙烷）/聚（环氧丙烷二嵌段共聚物。这些副产物的相对量随着泊洛沙姆嵌段组分分子量的增加而增加。根据制造商的不同，这些副产物的含量为聚合物总质量的约15%至约50%。

所述反相热敏聚合物可以利用常用于分馏水溶性聚合物的方法进行纯化，包括如下步骤：将已知量的聚合物溶于水中，向所述聚合物溶液加入可溶提取盐，将该溶液置于恒定的最佳温度一定时间足以使之出现两个明显不同的相，通过物理手段将这两个相分开。此外，含有具有优选分子量的聚合物组分的相可以用水稀释至最初体积，加入提取盐得到最初浓度，然后重复分离步骤直到得到具有窄分子量分布（与起始物质相比）和最佳物理特征的聚合物。

在某些实施方案中，经纯化的泊洛沙姆或泊洛沙胺具有约1.5至约1.0的多分散指数。在某些实施方案中，经纯化的泊洛沙姆或泊洛沙胺具有约1.2至约1.0的多分散指数。在某些实施方案中，经纯化的泊洛沙姆或泊洛沙胺具有约1.1至约1.0的多分散指数。

上述过程包括形成含水两相体系，该体系由聚合物和合适的盐水组成。在这样的系统中，可以将可溶盐加入到单相聚合物-水体系中以诱导相分离，从而得到高盐、低聚合物的下相和低盐、高聚合物的上相。低分子量聚合物优选分布进入高盐、低聚合物相中。可以用这种方法进行

分馏的聚合物包括聚醚、二醇类如聚（乙二醇）和聚（环氧乙烷）类，聚氧化烯嵌段共聚物如泊洛沙姆、泊洛沙胺和聚氧化丙烯/聚氧化丁烯共聚物，和其它多元醇，如聚乙烯醇。这些聚合物的平均分子量为约 800 至大于 100,000 道尔顿。参见美国专利 6,761,824（在此并入本文作为参考）。上述纯化步骤显然是利用了泊洛沙姆分子、聚（氧乙烯）均聚物和聚（氧化乙烯）/聚（氧化丙稀）二嵌段副产物之间在分子大小和极性及由此带来的溶解性方面的差异。除去泊洛沙姆的极性级分（通常包括低分子量级分和副产物），回收得到泊洛沙姆的高分子量级分。由该方法回收得到的较大分子量泊洛沙姆的物理性质与起始物质或商业购得的泊洛沙姆的物理性质明显不同，所述性质包括具有较高分子量、较低多分散性和在水溶液中较高的粘度。

可以使用其它纯化方法得到所需产品。例如，WO92/16484 中公开了使用凝胶渗透色谱法分离具有有益生物效果的泊洛沙姆 188 级分，而不会带来有害的副反应。这样得到的聚合物具有 1.07 或更小的多分散指数，并且为基本饱和的。经证明，潜在的有害副反应与聚合物低分子量、不饱和部分有关，而医药上的有益效果与均匀的高分子量物质有关。其它相似的得到改进的共聚物可以通过在共聚物合成中纯化聚氧化丙烯中心嵌段，或纯化共聚物产品本身而得到（如，美国专利 No.5,523,492 和美国专利 No.5,696,298；这两篇文献在此通过参考并入本文）。

进一步，一种超临界流体提取技术已经被用于分级聚氧化烯嵌段共聚物，如在美国专利 No.5,567,859（在此通过参考并入本文）中公开的那样。得到经纯化的级分，该级分由基本均匀的聚氧化烯嵌段共聚物组成，该嵌段共聚物的多分散性为小于 1.17。根据这个方法，较低分子量的级分通过夹杂在二氧化碳气流中而被带走，所述二氧化碳保持在每平方英寸 2200 磅的压力（psi）和 40℃的温度条件下。

此外，美国专利 No.5,800,711（在此通过参考并入本文）公开了一种用于分级聚氧化烯嵌段共聚物的方法，该方法是利用盐提取和液相分离技术通过逐批移出低分子量物质进行的。泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 即是通过这种方法进行分级的。在每种情况下，得到的共聚物级分与起始原料相比具有较高的平均分子量和较低的多分散指数。然而，多分散指数的变化是适度的，凝胶渗透色谱分析表明还存在一定量的低分子量物质。经分级的聚合物的水溶液的粘度在 10℃至 37℃时明显比商

业购得的聚合物的粘度高，这对于某些医疗和药物给药应用来说是非常重要的性质。然而，这些聚合物中的某些低分子量污染物被认为当在体内使用时会产生不良副反应，所以将在分级步骤将这些小分子污染物除去是特别重要的。

在一个优选的实施方案中，所用的聚合物为嵌段聚合物，如聚氧化乙烯-聚氧化丙烯（PEO-PPO）嵌段聚合物，其通式结构为 A-B，（A-B）$_m$，A-B-A（如 Pluronic®），或（A-B-A）$_n$，其中 A 为 PEO 部分，B 为 PPO 部分，n 大于 1。在另一个优选实施方案中，所使用的聚合物为聚氧化乙烯-聚氧化丙烯（PEO-PPO）支化聚合物如四官能泊洛沙胺（如，Tetronic®）。

## 本发明的方法

本发明涉及一种治疗结石病的方法。在一个实施方案中，将聚合物注射到腔进口和在该腔中的结石之间，形成聚合物塞子，该塞子将腔封闭；接下来的蠕动作用会使聚合物塞子穿过腔，从而将结石从该腔中推（force）出。

本发明的一个方面涉及治疗结石病的方法，该方法包括下述步骤：

向哺乳动物的腔中在结石的上游第一位置注射第一组合物，其中所述第一组合物不与所述结石接触；任选地向所述腔中在所述结石上游的第二位置注射第二组合物，其中所述第二组合物不与所述结石接触；从而形成聚合物塞子；和

通过蠕动使所述聚合物塞子穿过所述腔，从而将所述结石挤出所述腔。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中将所述第二组合物注射到所述腔中。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置为在所述结石上游约 1cm 至约 5cm 位置。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置为在所述结石上游约 2cm 至约 4cm 位置。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置为在所述结石上游约 3cm 位置。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置和所

述第二位置之间的距离为小于约 3mm。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约 1mm。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约 0.5mm。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约 0.1mm。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中通过经皮进入（percutaneous access）装置将所述第一组合物注射到所述腔中。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中通过导管或注射器将所述第一组合物注射到所述腔中。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述导管为双腔导管或三腔导管。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述腔为整个肾脏、胆囊、输尿管、膀胱、胰、唾液腺、小肠或大肠或它们的一部分。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述腔为整个输尿管或肾脏或它们的一部分。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述结石为肾结石、胰腺结石、唾液腺结石或胆结石。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述结石为肾结石。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述哺乳动物为人类。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第二组合物包括反差增强剂。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述的反差增强剂选自辐射透不过的物质、顺磁性物质、重原子、过渡金属、镧系、锕系、染料和含放射性元素的物质。

本发明的另一方面涉及治疗结石病的方法，该方法包括下述步骤：

向哺乳动物的腔中在结石的上游距结石第一距离处注射第一组合物，该组合物含有反相热敏聚合物，其中所述第一组合物不与所述结石接触；从而形成聚合物塞子；

任选地向所述腔中在结石上游距结石第二距离处注射第二组合物，其中所述第二组合物不与所述结石接触；和

通过蠕动使所述聚合物塞子穿过所述腔，从而将所述结石推出所述腔。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中将所述第二组合物注射到所述腔中。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中将所述第二组合物注射到所述腔中。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置为所述结石上游约 1cm 至约 5cm 位置。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置为所述结石上游约 2cm 至约 4cm 位置。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置为在所述结石上游约 3cm 位置。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约 3mm。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约 1mm。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约 0.5mm。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约 0.1mm。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中是通过经皮进入装置将所述第一组合物注射到所述腔中。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中是通过导管或注射器将所述第一组合物注射到所述腔中。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述导管为双腔导管或三腔导管。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述腔为整个肾脏、胆囊、输尿管、膀胱、胰、唾液腺、小肠或大肠或它们的一部分。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述腔为整个输尿管或肾脏或它们的一部分。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述结石为肾结石、胰腺结石、唾液腺结石或胆结石。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述结石为肾结石。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述哺乳动物为人类。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第二组合物包括反差增强剂。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述的反差增强剂选自辐射透不过的物质、顺磁性物质、重原子、过渡金属、镧系、锕系、染料和含放射性元素的物质。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述反相热敏聚合物为嵌段共聚物、无规共聚物、接枝聚合物或支化共聚物。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述反相热敏聚合物为嵌段聚合物或支化共聚物。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述反相热敏聚合物为任选经纯化的泊洛沙姆或泊洛沙胺。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述反相热敏聚合物为任选经纯化的并且选自泊洛沙胺 1107、泊洛沙胺 1307、泊洛沙姆 338 和泊洛沙姆 407。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述反相热敏聚合物为任选经纯化的泊洛沙姆 407。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一组合物的转变温度为约 10℃至 40℃。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一组合物的转变温度为约 15℃至 30℃。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一组合物的转变温度为约 25℃。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一组合物包括约 5%至约 30%的所述反相热敏聚合物。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一组合物包括约 10%至约 25%的所述反相热敏聚合物。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述反相热敏聚合物的多分散指数为约1.5至1.0。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述反相热敏聚合物的多分散指数为约1.2至1.0。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述反相热敏聚合物的多分散指数为约1.1至1.0。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述反相热敏聚合物为任选经纯化的泊洛沙姆或泊洛沙胺；且所述第一组合物的转变温度为约10℃至40℃。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述反相热敏聚合物为任选经纯化的泊洛沙姆或泊洛沙胺；且所述第一组合物的转变温度为约15℃至30℃。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述反相热敏聚合物为任选经纯化的泊洛沙姆或泊洛沙胺；且所述第一组合物的转变温度为约25℃。

本发明另一方面涉及治疗结石病的方法，该方法包括下述步骤：

向哺乳动物的腔中在结石的上游距结石第一距离处注射第一组合物，其中所述第一组合物不与所述结石接触；

任选地向所述腔中在结石上游距结石第二距离处注射第二组合物，其中所述第二组合物不与所述结石接触；其中所述第一组合物与第二组合物混合，从而形成聚合物塞子；

任选地，向所述腔中在结石的上游距结石第三距离处注射第三组合物，其中所述第三组合物不与所述结石接触；和

通过蠕动使所述聚合物塞子穿过所述腔，从而将所述结石推出所述腔。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中将所述第三组合物注射到所述腔中。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中将所述第二组合物注射到所述腔中。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置为所述结石上游约1cm至约5cm位置。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置为所

述结石上游约2cm至约4cm位置。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置为在所述结石上游约3cm位置。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约3mm。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约1mm。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约0.5mm。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一位置和所述第二位置之间的距离为小于约0.1mm。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中是通过经皮进入装置将所述第一和第二组合物注射到所述腔中。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中是通过导管或注射器将所述第一和第二组合物注射到所述腔中。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述导管为双腔导管或三腔导管。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述腔为整个肾脏、胆囊、输尿管、膀胱、胰、唾液腺、小肠或大肠或它们的一部分。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述腔为整个输尿管或肾脏或它们的一部分。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述结石为肾结石、胰腺结石、唾液腺结石或胆结石。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述结石为肾结石。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述哺乳动物为人类。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第二组合物包括反差增强剂。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述的反差增强剂选自辐射透不过的物质、顺磁性物质、重原子、过渡金属、镧系、锕系、染料和含放射性元素的物质。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一组合物包括阴离子、阳离子或非离子可交联聚合物。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一组合物包括选自下列的聚合物：藻酸、藻酸钠、藻酸钾、冷结酸钠、冷结酸钾、羧甲基纤维素、透明质酸和聚乙烯醇。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第二组合物包括磷酸盐、柠檬酸盐、硼酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、己二酸盐、草酸盐、钙、镁、钡、锶，或它们的组合。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一组合物包括选自下列的聚合物：藻酸、藻酸钠、藻酸钾、冷结酸钠和冷结酸钾；且所述第二组合物包括钙、镁或钡。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一组合物包括选自下列的聚合物：藻酸、藻酸钠或藻酸钾；且所述第二组合物包括钙。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一组合物包括选自下列的聚合物：冷结酸钠或冷结酸钾；且所述第二组合物包括镁。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一组合物包括透明质酸；且所述第二组合物包括钙。

在特定实施方案中，本发明涉及上述方法，其中所述第一组合物包括聚乙烯醇；且所述第二组合物包括硼酸盐。

在一个实施方案中，所述聚合物溶液可以通过导管引入。所述导管可以是扩张导管。在一个实施方案中，所述导管大小为3-10French，优选为3-6French。在另一个实施方案中，导管可以用来分配一种或多种除了所述聚合物溶液之外（或包括所述聚合物溶液在内）的液体。在所述实施方案中，所述导管可以是多腔导管，其中一个腔用来输送聚合物溶液，其它腔用来输送其它液体如反差剂溶液。

在另一个实施方案中，可以用来将所述聚合物溶液注射到体内的注射器或其它装置可以是如1-100cc注射器、1-50cc注射器或1-5cc注射器。施加到注射器上的压力可以人工施加或通过自动注射推进器施加。

## 实施例

上述已经对本发明进行了大致描述，通过下述实施例可以更容易地理解本发明，这些实施例用仅用来解释本发明的某些方面和实施方案，而不是对本发明进行限制。

实施例 1

*所选的 Pluronic®和 Tetronic®聚合物溶液的凝胶温度*

将聚合物称重装入塑料管中。为了得到所需浓度，针对 25wt%（w%），将重量乘以 4，针对 20wt%（w%），将重量乘以 5，通过加入盐水得到所需的最终重量。将该溶液置于 4℃冰箱中，通常在 24 小时内该溶液就可以使用了。在布氏(Brookfield)粘度测定仪中测量凝胶点，在粘度超过板/锥的范围时的那一点（大于约 102,000cP）称为凝胶温度。

表 1

所选的反相热敏聚合物盐水溶液的凝胶温度

| 聚合物 | 浓度 | 温度 |
|---|---|---|
| Tetronic 1107 | 25w% | 27℃ |
| Tetronic 1107 | 20w% | 34℃ |
| 纯化的 Tetronic 1107 | 25w% | 22℃ |
| 纯化的 Tetronic 1107 | 20w% | 32.5℃ |
| Tetronic 1307 | 25 w% | 24.5℃ |
| Tetronic 1307 | 20 w% | 31℃ |
| 纯化的 Tetronic 1307 | 25 w% | 20℃ |
| 纯化的 Tetronic 1307 | 20 w% | 26℃ |
| Pluronic F108 | 25 w% | 26℃ |
| Pluronic F108 | 20 w% | 60℃ |
| 纯化的 Pluronic F108 | 25 w% | 19℃ |
| 纯化的 Pluronic F108 | 20 w% | 26℃ |

实施例 2

*所选的含有碘化反差剂的 Pluronic®和 Tetronic®聚合物溶液的凝胶温度*

将经纯化的聚合物称重置于 50mL 离心管中，将盐水和 100% Omnipaque 300 的 1:1 混合物加入其中直到达到特定重量百分比。在布

氏粘度测定仪中测量凝胶点，在粘度超过板/锥（cone）的范围时的那一点（大于约 102,000cP）称为凝胶温度。将所有溶液进一步加热到 37℃以确定所述物质一直超出粘度范围并保持在凝胶状态。所有的凝胶都合格。

表 2

含有 50wt%Omnipaque 300 的经纯化的反相热敏聚合物溶液的凝胶温度

| 聚合物 | 浓度 | 温度 |
|---|---|---|
| 纯化的 Tetronic 1107 | 20w% | 24℃ |
| 纯化的 Tetronic 1307 | 21 w% | 26.5℃ |
| 纯化的 Pluronic F108 | 18 w% | 21.5℃ |
| 纯化的 Pluronic F127 | 18 w% | 18℃ |

实施例 3

*在盐水中静态条件下的溶解时间*

通过将 0.5 毫升凝胶注射到皮氏培养皿（petri dish）中来检测经纯化的泊洛沙姆 407 凝胶的溶解情况，其中所述皮氏培养皿被盖住放置在 37℃盐水中。通过少量加入亚甲蓝肉眼观察凝胶和随后的凝胶溶解。两种不同形状的凝胶用于溶解试验：表面积最小的球形；和表面积最大的线型（string），其中使用 20 口径（gauge）注射器将线型聚合物挤压到皮氏培养皿底部。

不晃动皮氏培养皿，每隔一分钟肉眼观察皮氏培养皿，通过旋动皮氏培养皿使溶解完全。

溶解依赖于聚合物的浓度。聚合物浓度越低，凝胶溶解越快，如图 5 所示。进一步，所述溶解依赖于与周围液体直接接触的表面积，与线型相比，球形凝胶溶解的时间更长。

这些体外实验可能仍然过长估计了真正的溶解时间，因为没有在凝胶上施加脉动产生的力量。

实施例 4

*在尿液中静态条件下的溶解时间*

通过将 2.5 毫升凝胶注射到皮氏培养皿中来检测 22.5%经纯化的泊

洛沙姆407凝胶的溶解情况，其中所述皮氏培养皿被盖住放置在37℃约100mL尿液中。用不带针头的注射器将线型聚合物挤出在皮氏培养皿底部。通过少量加入亚甲蓝肉眼观察凝胶和随后的凝胶溶解。通过挤出，线型凝胶断为两部分。不晃动皮氏培养皿，每隔一分钟肉眼观察皮氏培养皿，通过旋动皮氏培养皿使溶解完全。两个线型凝胶的完全溶解时间（约26分钟）相同。

实施例5

*猪输尿管体内实验*

采用的是装在Medallion 5ml注射器中的22.5w%经纯化的亚甲蓝着色的泊洛沙姆PF127溶液。对于三只猪的每一只，将由巴黎石膏制成的人造石头手术性植入到右侧输尿管中，位置位于高于切口位置几厘米处。然后将所述溶液经由同一切口利用3F导管[Embocath HIC 100，来自BioSphere Medical，lot#03W-6930]注射到石头后面。在紧邻注射前用10cc冷盐水冲洗导管以使其在注射过程中保持冷却并避免聚合物在导管内硬化。每一步骤都用照相机监测，该照相机安置在输尿管内的石头和切口位置之间。

猪#1—将3ml溶液注射到石头后面，该石头占据输尿管横截面积的大约1/4至1/3，并产生易观察到的蓝色聚合物塞子，该塞子完全堵塞了石头后面的输尿管。经几分钟后，所述聚合物塞子或在其后面积攒的一些尿液会产生对输尿管壁的收缩波动（蠕动），该波动压迫塞子向前朝着照相机滑动并最终携带整个结石移出输尿管，而不需要将石头弄碎。

猪#2—与第一只猪相同，但石头稍大，并在注射所述聚合物后立即用碎石法（EHL）将其破碎成小的块。在碎石完成后的一分钟内，蠕动开始，石头碎片被滑动的塞子推出到输尿管外。

猪#3—与第二只猪相同，但石头体积更大。在碎石完成后的一分钟内，蠕动开始，石头碎片被滑动的塞子推出到输尿管外。

通过参考形式进行的合并

本发明中所引用的所有美国专利和美国专利申请出版物在此通过参考并入本文。

## 等效发明

本领域技术人员可以意识到或可以不经常规实验就可以确定的是本发明在此描述的特定实施方案具有许多等效发明。这样的等效发明由如下权利要求进行概括。

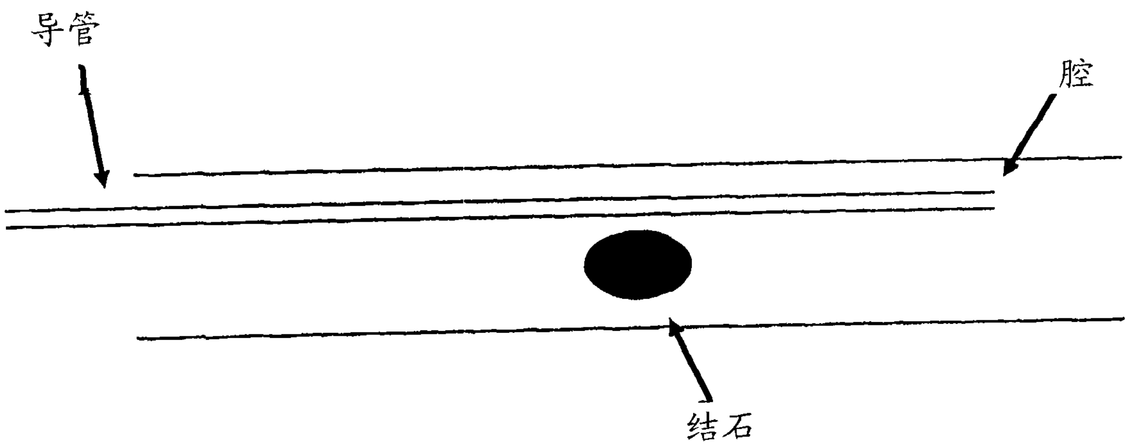



图 1

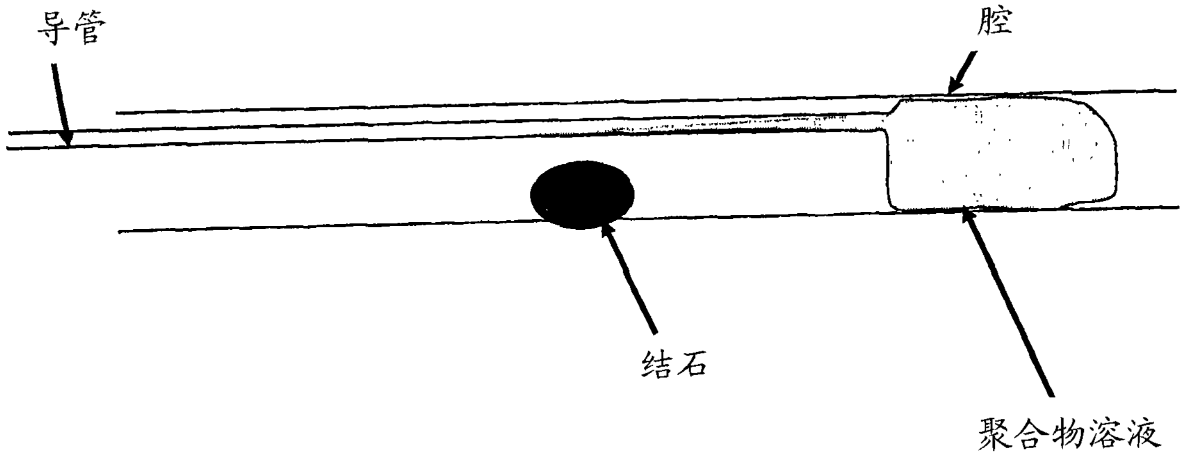



图 2

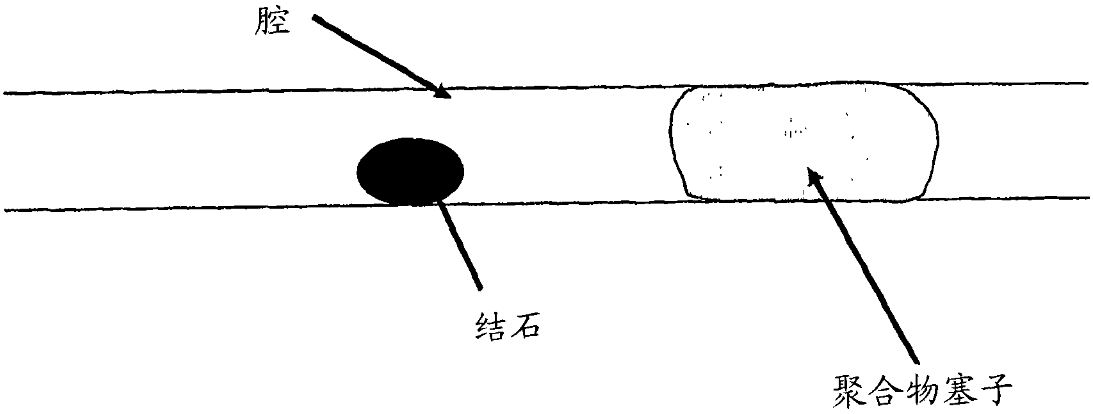



图　3

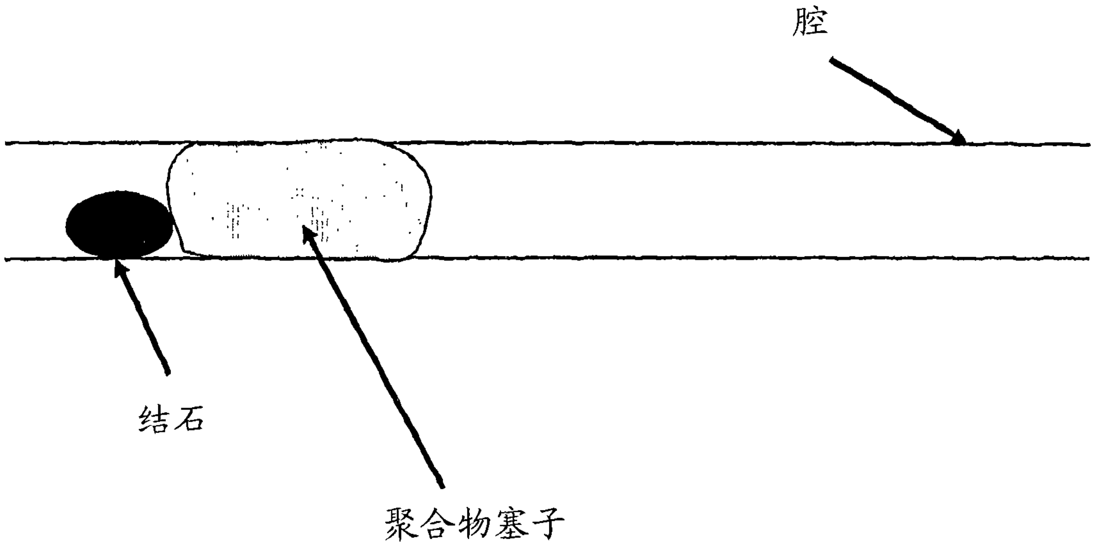



图 4

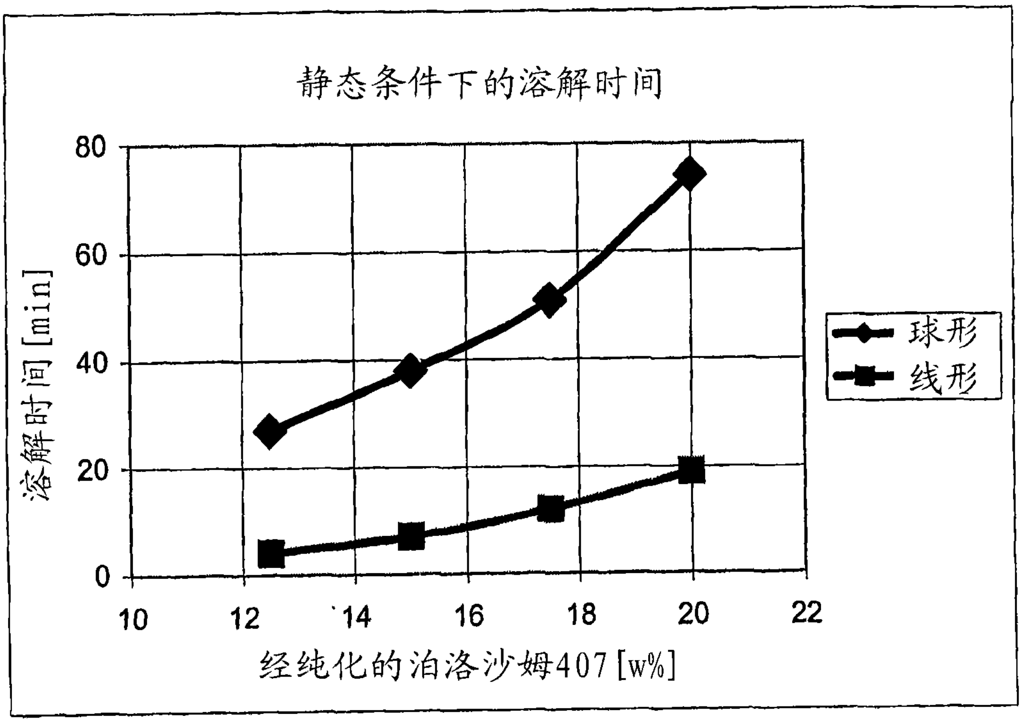

静态条件下的溶解时间
80
60
40
20
0
溶解时间[min]
10
12
14
16
18
20
22
经纯化的泊洛沙姆407[w%]
球形
线形

图　5