



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102159143 A

(43) 申请公布日 2011.08.17

(21) 申请号 200780044343.6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2007.09.28

A61B 17/12(2006.01)

A61B 17/22(2006.01)

(30) 优先权数据

60/848,244 2006.09.29 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.05.31

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/079854 2007.09.28

(87) PCT申请的公布数据

W02008/042756 EN 2008.04.10

(71) 申请人 普拉罗美德公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 J·福格尔 J·A·威尔基

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 李进 李连涛

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 2 页

(54) 发明名称

碎石术期间预防结石和结石碎片后退的方法

(57) 摘要

本发明的一个方面提供一种治疗结石病的方法,其当在移除阻塞于或者可能另外存在于肌体解剖学的管腔内的结石(例如生物学结石,诸如尿、胆和胰脏结石)时,可减轻身体组织周围的损伤的风险。在一实施方案中,本发明提供一种使用聚合物塞堵塞结石远端管腔的方法,由此阻止碎石术引起的结石碎片移动到管腔内。在某些实施方案中,利用双腔导管将两种溶液注射到结石附近,这两种溶液混合引发聚合物塞的形成。

1. 一种碎石术的方法,其包括以下步骤:
将第一种组合物注射到哺乳动物相距结石远端的管腔内,从而形成聚合物塞;和
将能量引至所述结石处,引起所述结石断裂成很多碎片。
2. 权利要求 1 的方法,其还包括下面的步骤:
将第二种组合物注射到哺乳动物相距所述结石远端的所述管腔内,其中所述第二种组合物与所述第一种组合物接触。
3. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述结石与所述塞的距离在约 1cm 至约 5cm 之间。
4. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述结石与所述塞的距离在约 2cm 至约 4cm 之间。
5. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述结石与所述塞的距离为大约 3cm。
6. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述第一种组合物通过一种经皮进入装置被注射到所述管腔内。
7. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述第一种组合物通过导管或注射器被注射到所述管腔内。
8. 权利要求 2 的方法,其中所述第二种组合物通过一种经皮进入装置被注射到所述管腔内。
9. 权利要求 2 的方法,其中所述第二种组合物通过导管或注射器被注射到所述管腔内。
10. 权利要求 7 或 9 的方法,其中使用了导管,并且该导管是一种双腔导管或者三腔导管。
11. 权利要求 7 或 9 的方法,其中使用了导管,并且该导管尺寸为 1-10French。
12. 权利要求 7 或 9 的方法,其中使用了导管,并且该导管尺寸为 1.5-3French。
13. 权利要求 7 或 9 的方法,其中使用导管,并且该导管可用于分发不同于所述聚合物溶液或除了该聚合物溶液之外的一或多种流体。
14. 权利要求 7 或 9 的方法,其中使用了注射器,并且该注射器是一种 1-100cc 的注射器。
15. 权利要求 7 或 9 的方法,其中使用了注射器,并且该注射器是一种 1-50cc 的注射器。
16. 权利要求 7 或 9 的方法,其中使用了注射器,并且该注射器是一种 1-5cc 的注射器。
17. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述第一种组合物的注射通过手动或自动注射推动器进行。
18. 权利要求 2 的方法,其中所述第二种组合物的注射通过手动或自动注射推动器进行。
19. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述能量是一种声学冲击波、空气脉冲、电动液压冲击波或激光束。
20. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述管腔是肾、胆囊、输尿管、膀胱、胰腺、唾液腺、小肠或大肠或其部分。
21. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述管腔是输尿管或肾或其部分。
22. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述结石是肾结石、胰脏结石、涎石或胆结石。
23. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述结石是肾结石。

24. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述哺乳动物是人。
25. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述第一种组合物还包含一种对比度增强剂。
26. 权利要求 2 的方法,其中所述第二种组合物还包含一种对比度增强剂。
27. 权利要求 25 或 26 的方法,其中所述对比度增强剂选自造影剂、顺磁性材料、重原子、过渡金属、稀土元素、铜系元素、染料和含有放射性核素的物质。
28. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述第一种组合物包含阴离子、阳离子或非离子性交联聚合物。
29. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述第一种组合物包含胶原、明胶、弹性蛋白、白蛋白、鱼精蛋白、纤维蛋白、纤维蛋白原、角质素、颤蛋白、酪蛋白或其混合物。
30. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述第一种组合物包含透明质酸或壳聚糖或其混合物。
31. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述第一种组合物包含藻酸盐、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或其混合物。
32. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述第一种组合物包含藻酸、藻酸钠、藻酸钾、吉兰糖胶钠、吉兰糖胶钾、羧甲基纤维素、透明质酸、聚乙烯醇或其混合物。
33. 权利要求 2 的方法,其中所述第二种组合物包含一种选自以下的交联剂: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、锶或其组合。
34. 权利要求 33 的方法,其中所述聚合物塞中的所述交联剂的浓度(w/w)为约 1% - 约 0.005%。
35. 权利要求 33 的方法,其中所述聚合物塞中的所述交联剂的浓度(w/w)为约 0.5% - 约 0.005%。
36. 权利要求 33 的方法,其中所述聚合物塞中的所述交联剂的浓度(w/w)为约 0.1% - 约 0.005%。
37. 权利要求 2 的方法,其中所述第一种组合物包含藻酸、藻酸钠、藻酸钾、吉兰糖胶钠或吉兰糖胶钾;而所述第二种组合物包含钙、镁或钡。
38. 权利要求 2 的方法,其中所述第一种组合物包含藻酸、藻酸钠或藻酸钾;而所述第二种组合物包含钙。
39. 权利要求 2 的方法,其中所述第一种组合物包含吉兰糖胶钠或吉兰糖胶钾;而所述第二种组合物包含镁。
40. 权利要求 2 的方法,其中所述第一种组合物包含透明质酸;而所述第二种组合物包含钙。
41. 权利要求 2 的方法,其中所述第一种组合物包含聚乙烯醇;而所述第二种组合物包含硼酸盐。

碎石术期间预防结石和结石碎片后退的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2006 年 9 月 29 日提交的美国临时专利申请系列号 60/848,244 的优先权

[0003] 发明背景

[0004] 结石病是人的常见病,其特征在于在人体的通道内形成结石或“石头”。虽然已证明在人体内的几乎每条通道内都存在结石,但肾结石(肾石病)和胆结石(胆石病)是最常见的。然而无论其处于何位置,结石一般都是非常硬和坚硬的物质,其阻断其存在的通道(如管腔)。

[0005] 泌尿道或肾中的结石通常由体内精细的平衡破坏所引起。具体地讲,肾必须保存水以发挥功能,但是它们必须分泌具有低溶解度的物质。这些相对立的需要适应饮食、气候和活动中必须保持平衡。这种问题在某种程度上能够缓解,原因是尿含有能抑制形成结石的矿物质结晶的物质。但是,当尿变成含有不溶性物质的过饱和状态时,由于排泄率过度 / 或由于水保存极端,因此晶体形成并可能生长并聚集形成结石。

[0006] 虽然小的结晶很容易从肾中随尿排泄出去,但较大的结石经常从肾中排出,并进入输尿管或者阻塞输尿管-肾盂接合处,引起梗阻和疼痛。虽然某些结石可最终通过输尿管,它们的通行一般产生疼痛和出血。通常这种疼痛可严重到需要麻醉药物来控制。

[0007] 从肾或泌尿道中除去结石可通过药物、机械或手术方法完成。熟知的手术途径包括以后退的方式从膀胱到输尿管传递一个柔韧的篮子,然后用篮子捕获过结石。但是,该篮子要求捕获后移出,并仅能用于中等大小的结石。目前也可用手术除去肾结石,特别是位于输尿管中的称之为鹿角形石的结石。

[0008] 另一种手术技术,经皮超声碎石,要求通过在肋腹中的一个小切口将一坚硬的膀胱镜样仪器通入肾盂中,由此结石通过一个小的超声传感器打碎,然后直接移出。另一种手术技术是通过输尿管镜的激光碎石术。所有这些操作都可能相当疼痛,并且十分精细和昂贵的,同时它们不总是能完全除去结石和碎片。一种非侵入性技术,即称之为体外碎石术,能从体外将高强度冲击波传递到体内以打碎结石。然后,产生的结石碎片随尿排出。

[0009] 目前还可用支架解除输尿管梗阻压力,确保尿从肾排到膀胱中。经验证输尿管中的支架的安置可帮助小结石和结石碎片转运到输尿管中。在一涉及支架的典型操作程序中,可将导线通过输尿管传入到肾盂中。然后用推杆将空心的、柔韧性的、圆筒状的支架随导线推进。然后将导线和推杆从支架和身体内引出,留下开放的管腔使得尿液通过。但是,由于圆筒状支架限定的管腔甚至比输尿管本身更小,因此只有最小的结石和淤渣通过此排出。但是,在很多情况下,结石碎片经常阻断支架通道。

[0010] 所有进行输尿管镜检查结石疾病的泌尿科医生都有过当远端或近端输尿管结石向头部,即刚刚超出视线范围移动时,观察不到时无助的经验。逆行的结石迁移导致操作时间更长、内窥镜检查侵袭性更大、残留结石增加以及需要后续的操作步骤,引起更高的发病率和更高的费用。随着输尿管镜检查术现已被推荐为上下输尿管结石的优选的治疗形式,内部程序的结石迁移问题被放大。

[0011] 远端输尿管结石（即在髂骨管下方）通常引发一些邻近的输尿管扩张。通过输尿管镜或通过灌注、激光破裂、空气碎石器脉动或者电力液压电极闪光移动结石可推动结石头向，需要由半硬式输尿管镜检查改为柔韧式输尿管镜检查、支架或后续操作步骤。表面上笔直的远端输尿管结石可迅速变为复杂的问题。腔内泌尿外科学专家公布的数据表明需要后续操作的近位迁移出现在 4-5% 远端输尿管结石病例中；但是，一般实践中迁移的结石百分率很可能明显升高。此外，公布的数据并未反映成功治疗同时但需要侵袭性更大的操作步骤的迁移结石，所述操作步骤为例如一种另外的不必要的支架或者使用柔韧性输尿管镜（每次使用费用约 US\$500）。输尿管上端（即髂骨管以上）结石在输尿管镜检查中甚至更有向头侧迁移的可能。Mayo 诊所小组甚至报导仅有 72% 近位输尿管结石得到成功治疗。一般泌尿科医生手中的结果可能并不这样好。Berlin 小组报导使用空气碎石器超过 40% 的近位输尿管结石迁移，并推断空气碎石设备不应该用于中端或近端输尿管结石。由于有 7,000 以上的空气碎石器在使用，这就表示有一个明显的问题。本发明说明解决该问题的重要方案。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明一方面提供一种治疗结石病的方法。重要的是，当在移除阻塞于或者可能另外存在于肌体解剖学的管腔内的结石（例如生物学结石，诸如尿、胆和胰脏结石）时，本发明可减轻身体组织周围受损伤的风险。值得关注的是，本发明能明显改善结石病的治疗，并同时降低了组织损伤的风险和减少了操作时间。重要的是，本发明预防碎石术过程中碎片的后退（retropulsion）。

[0014] 在一实施方案中，本发明提供一种使用聚合物塞堵塞结石远端管腔的方法，由此阻止碎石术产生的结石碎片移动到管腔内。在一实施方案中，使用该方法作为常规碎石术的一个备选方法。在某些实施方案中，利用双腔导管将两种溶液注射到结石附近，这两种溶液混合引发聚合物塞的形成。

[0015] 重要的是，本发明的组合物和方法比目前市场上的材料（如 BostonScientific's Stone Cone 和 COOK's N-Trap）具有明显的优点。虽然所有的产品在某种程度上都能阻止结石向前迁移，但本发明的独特设计能够理想地释放出对于摘除显得太大的结石并且预防结石碎片的扩散（包括直径小于 1mm 的结石）。另外，不同于其它方法，在本发明方法中，在结石的前方不安放任何材料；因此，不干扰碎石的操作步骤。最后，在某些实施方案中，所用的不可能被激光切割的组合物的坚固度提供了另一种优点。

[0016] 附图简述

[0017] 图 1 和图 2 描述体内碎石术过程中防止凝结物（如结石）逆移行的方法中的不同步骤。关键点：[i] 注射到结石后部的导管的位置；[ii] 注射本发明组合物以形成栓塞；[iii] 收回导管至自由操作区；[iv] 开始进行碎石术；[v] 栓塞预防在碎石术过程中形成的碎片迁移；和 [vi] 用盐水灌注溶解栓塞。

[0018] 发明详述

[0019] 概况

[0020] 本发明通过在结石后注射一种暂时性塞而明显提高碎石术的成功率并降低组织损伤的风险（体内碎石术）。当在实施碎石术以移除可能阻塞于或者另外存在于肌体解剖学的管腔内的结石（例如生物学凝结物，诸如尿、胆和胰脏结石）时，本发明减轻周围身体

组织的损伤的风险。

[0021] 本发明的一个方面涉及将至少一种组合物（某些实施方案中为两个组合物）注射到管腔内，由此形成栓塞，防止在体外或体内碎石术过程中结石或其碎片的迁移。在一实施方案中，本发明预防碎石操作过程中产生的结石碎片的向上迁移。在某些实施方案中，可将管腔用溶解栓塞的盐水冲洗清洁。所溶解的栓塞的分解和冲洗也将结石碎片从管腔内冲出。在某些实施方案中，所使用的组合物不具有组织粘合剂特性；即它们不会不可逆地与它们位于其中的管腔结合。并且由于该物质仅在特定条件下进行相态变化，因此该物质不能再原位“固化（cure）”。

[0022] 重要的是，本发明还能向结石及其产生的碎片或其它生物性和非生物性 / 外源物质重复或持续施加能量，同时将对周围组织的损伤降到最低。本发明明显提高碎石术的成功率、降低组织损伤的风险并降低该操作所需要的时间。

[0023] 定义

[0024] 为方便起见，将在本说明书、实施例和所附权利要求书中应用的某些术语收集于此。

[0025] 本发明所用的冠词“a”和“an”指一个或一个以上（即至少一个）语法上的物体。例如，“一元件”指一个元件或一个以上的元件。

[0026] 术语“对比度增强剂”指在注射到哺乳动物体内过程中，通过监测或检测此类材料，例如通过放射照相术或荧光透视法，能够被监测的物质。一种对比度增强剂（contrast-enhancing agent）的实例是不透射线的材料。包含不透射线的材料的对比度增强剂可以是水溶性的或水不溶性的。水溶性不透射线的材料的实例包括甲泛葡胺、碘帕醇、碘酞钠、碘代乙酰胺钠（iodomide sodium）和葡甲胺。水不溶性不透射线的材料的实例包括金属和金属氧化物，如金、钛、银、不锈钢、其氧化物、氧化铝、氧化锆等。

[0027] 本文所用的术语“聚合物”指通过两或多个低聚体单位化学连接形成的分子。一般可将所述化学单元通过共价键连接在一起。聚合物中的两或多个结合单元可以是相同的，在这种情况下，聚合物被称为均聚物。它们也可以是不同的，因此这种聚合物将是不同单元的组合；这些聚合物被称为共聚物。

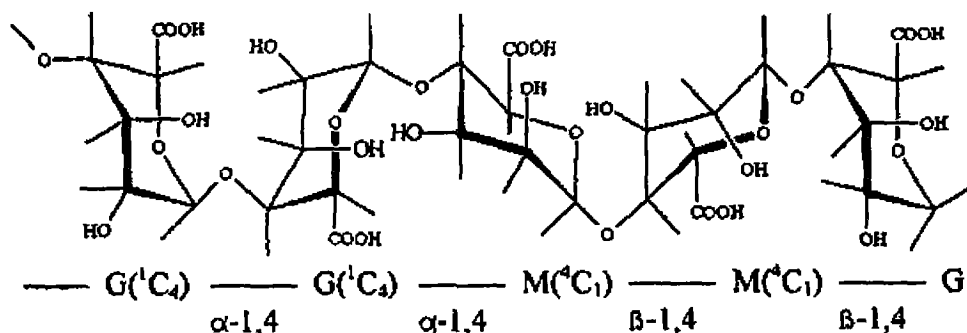
[0028] 本文所用的“交联”指单一聚合物链通过共价键（“化学交联”）或离子键（“离子交联”）连接在一起形成一种三维网络。在某些聚合物中，这种过程具有产生凝胶的作用。

[0029] 本文所用的术语“生物相容性”指在活组织中具有生物学上相容的性质，并且不产生毒性、损伤或免疫响应。本文所用的术语“非组织粘合剂”指不与生物组织粘合的物质（例如聚合物塞）。

[0030] 本文所用的“明胶”指一种蛋白产品，其通过从皮肤、骨、软骨、韧带等中提取的胶原的部分水解产生。在明胶中，各胶原带之间的天然分子键被打断，形成易于重排的形式。当加热时明胶熔化，而当再度冷却时固化。其与水一起形成半固体胶态凝胶。

[0031] 本文所用的“藻酸”是从不同种类的棕色海藻（褐藻纲（Phaeophyceae））中得到的天然存在的亲水性胶体多糖。其以白至黄褐色丝状、粒状、颗粒状或粉末形式出现。它是一种线型共聚物，主要由 β -1,4-连接的 D-甘露糖醛酸和 α -1,4-连接的 L-葡萄糖醛酸的残基构成。这些单体通常以均聚物嵌段排列，其被邻近的交互序列的两个酸单体的区域隔开，如下所示：

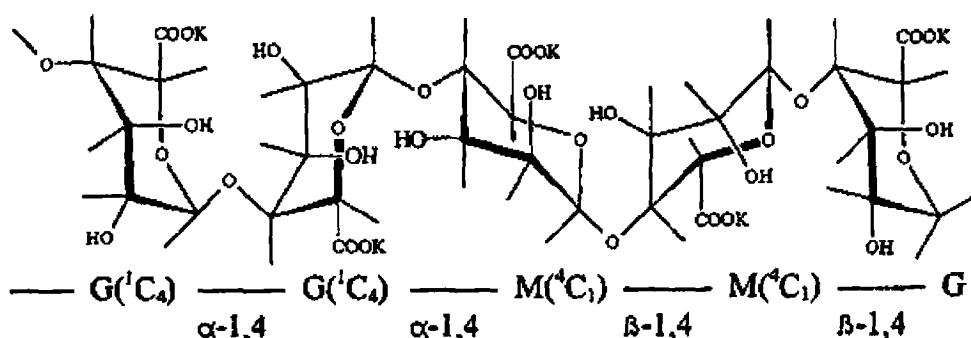
[0032]



[0033] 结构单元的化学式为 176.13 (理论值; 200 是实际的平均值)。所述大分子的化学式量范围约为 10,000-600,000 (一般平均值)。

[0034] “藻酸钠”和“藻酸钾”是藻酸的盐。例如，“藻酸钾”如下所示：

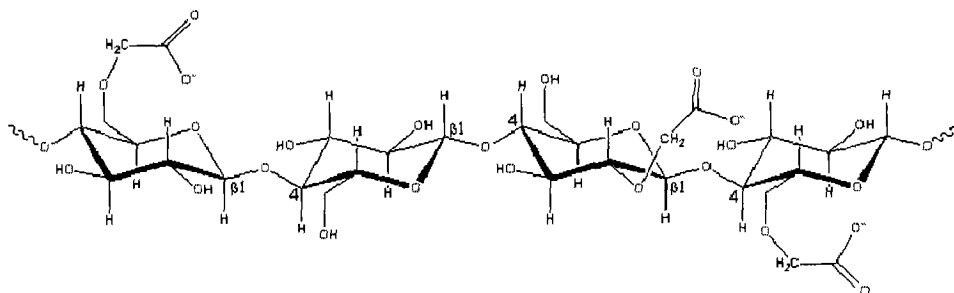
[0035]



[0036] “吉兰糖胶”是一种高分子量的多糖胶，其通过由伊乐假单胞菌 (*Pseudomonas elodea*) 的碳水化合物纯培养发酵，用异丙醇复原纯化，干燥和粉碎产生。这种高分子量的多糖主要由一个四糖的重复单元组成：一个鼠李糖、一个葡糖醛酸和两个葡萄糖单元，并且被作为 O-糖苷-连接的 (glycosidically-linked) 酯的酰基 (甘油基和乙酰基) 取代。葡糖醛酸被中和为混合的钾、钠、钙和镁盐。其通常含有少量由发酵步骤产生的含氮化合物。其分子量约为 500,000。“吉兰糖胶钠”和“吉兰糖胶钾”是吉兰糖胶的盐。根据浓度不同，凝胶溶胶转变出现在大约 50°C。

[0037] 羧甲基纤维素 (CMC) 是一种源于天然纤维素的聚合物。与纤维素不同的是，CMC 具有高水溶性。CMC 结构的基础是纤维素的 β -(1,4)-D-吡喃型葡萄糖聚合物。不同的制法可能具有不同的取代度，但每个单体单位一般在 0.6-0.95 衍生物的范围，如下所示：

[0038]

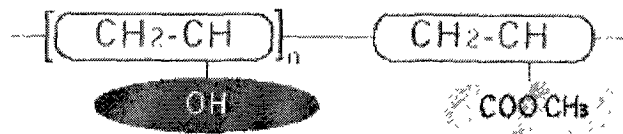


[0039] CMC 分子平均比天然纤维素稍短，带有不均匀的高或低取代的衍生化得到的区域。这种取代大多数为 2-O- 和 6-O- 连接，重要的次序依次为 2,6-二-O-，然后是 3-O-、3-

6-二-0-、2,3-二-0-，最后为2,3,6-三-0-连接。这种取代过程似乎比随机过程稍微适合（在残基之内），比预期非取代和三取代区域稍高。CMC分子在低浓度时伸展最大（枝状），但在较高浓度时分子重叠并盘绕，然后在高浓度时缠结变成凝胶。增加离子强度并降低pH都能降低粘度，原因是它们能引起聚合物变得更加卷曲。平均链长和取代度十分重要；疏水性较高的低取代CMCs具有触变性，但伸展性较大的高取代CMCs具有假塑性。在低pH下，CMC可通过在羧酸和游离羟基之间的内酯化形成交联。

[0040] “聚乙烯醇”(PVA)是水溶性的聚合物，通过聚乙烯酯（如乙酸酯）的水解合成，并用于制备纤维。PVA具有热塑性，其由乙烯酯（如乙烯乙酸酯）的完全或部分水解产生，使得某些或全部乙酰基被羟基置换。例如：

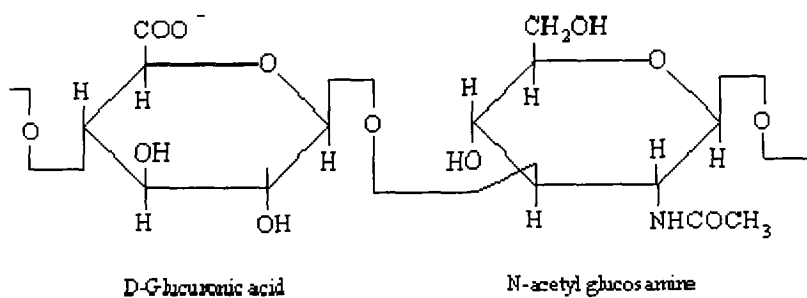
[0041]



[0042] 在某些实施方案中，聚乙烯醇(PVA)是一种合成树脂，其通过醋酸乙烯(VAM)的聚合，然后经聚乙烯乙酸酯(PVAc)聚合物的水解而产生。聚合度决定分子量和溶液中的粘度。水解（皂化）度表明聚乙烯乙酸酯转化为聚乙烯醇的程度。例如，n（水解度）的范围可为约68.2-约99.8mol. %，而MW（重均分子量）的范围可为约10,000-约190,000。

[0043] 透明质酸(HA)是一种由葡糖醛酸和N-乙酰基葡萄糖胺的重复二聚物单元组成的聚合物。它可能具有特别高的分子量（高达数百万道尔顿），并形成在细胞外基质内发现的复杂的蛋白多糖聚集体的核心。HA由线形、非分枝的、聚阴离子型二糖单元组成，该二糖单元由葡糖醛酸(GlcUA)、N-乙酰基葡萄糖胺(GlcNAc)通过 β -1-3和 β -1-4糖苷键交替结合组成（见下图）。它是葡萄糖胺聚糖家族的一员，该家族包括硫酸软骨素、硫酸皮肤素(dermatin)和硫酸类肝素。不同于该家族的其他成员，发现其不与蛋白质共价结合。

[0044]



[0045] D-葡糖醛酸

N-乙酰基葡萄糖胺

[0046] 当掺入中性水溶液中时，在水分子和邻近的羧基和N-乙酰基之间形成氢键。这给聚合物提供了一种构象稳固性，其限制了它的柔性。氢键的形成致使聚合物具有独特的结合和贮留水的能力。这种与水结合的能力也直接与分子的分子量相关。每克HA可结合至多6升的水。

[0047] HA溶液具有特有的粘弹性和假塑性。甚至在其中形成非常粘的凝胶的聚合物的极稀溶液中发现这种流变能力。在作为生物材料中发挥重要用途的HA溶液的粘弹性受控

于 HA 链的浓度和分子量。不同来源的 HA 的分子量具有多分散性,高度可变量的范围在 10^4 - 10^7 Da 之间。当 HA 产生后通过细胞膜挤出使得不受拘束的聚合物延伸,因此形成非常高的分子量的分子。

[0048] 术语“结石”指一或多种通过一起生长、凝结、凝聚、凝固、硬结等形成的固体物的丸块或小结节。常用的同义词例如有结石、石、凝块、结块 (tones) 或肿块。通常在生物体中,结石是一种在中空器官或导管中发现的无机盐的硬块。在一实施方案中,结石指在生物体的器官(如肾)中发现的石头样物体。

[0049] 术语“管腔”指被管样结构或中空器官包住的空间,如在动脉、静脉、肾、胆囊、输尿管、膀胱、胰腺、唾液腺、小肠或大肠之内的空间(即生物系统中开放的空间或腔)。根据物质通过管腔的流向,管腔具有“入口”和“出口”。在此所用的距离管腔内给定物体的“上游”指该物体和管腔入口之间;距离管腔内给定物体的“下游”指该物体和管腔出口之间。

[0050] 本发明所用的“碎石术”指打碎或粉碎结石的任何操作、手术或技术。碎石术还包括诸如经皮肾石切除术的手术。

[0051] 本发明所用的“结石病”指一种常见的人体疾病,其特征是在人的通道或管腔内形成结石或“石头”。

[0052] 结石

[0053] 结石可在身体的某些部分发生,如肾、胰腺、输尿管和膀胱中。被称之为结石或石头的生物学凝结核并不罕见,尤其是当它们由矿物盐构成时。例如,在胆道系统形成的结石被称为胆结石。那些在膀胱中形成的也被称为膀胱结石或膀胱石子,及膀胱石。出现在肾中的结石通常被称为肾结石。结石也可出现在输尿管中,它们通常是原发于肾中的结石通过时所产生。膀胱中的结石,也称为膀胱结石或膀胱石子,及膀胱石。还可能在涎腺导管或腺体中观察到结石的存在。

[0054] 生物学上观察到四种主要类型的结石。大多数结石,约 75%,含有钙,由草酸钙组成,有时混有磷酸钙。另有 15%由磷酸镁铵构成;这些结石通常被称为“三重石(triple stones)”或鸟粪石。剩余部分的结石由尿酸或胱氨酸构成。当这些结石大到不能自然通过时,经常需要医学介入。

[0055] 碎石术

[0056] 较大的生物学结石通常需要被打碎,原因是它们的体积阻止从机体内非手术性排出。该过程即被称为碎石术。打碎结石(通过例如光、化学或物理能量)将使产生的碎片从结石的原来位置散开。除去所有的碎片十分重要,原因是未从体内除去的碎片可能形成新结石形成的核。由于打碎结石的过程往往可引起碎片移动到机体的难以接近或未知的区域,由此阻止或干扰碎片的捕获和除去,因此使得该过程很困难。

[0057] 体内碎石术在内窥镜对准目标时利用探针推进并定位接近于结石。粉碎结石所需的能量通过探针传递到结石,并且在碎石过程中可观察到处理过程。能量传递的模式可以不同,由此可将体内碎石术技术分成下列几组:超声、激光、电力液压和机械/冲击碰撞。

[0058] 最后一组包括例如起爆接近结石的爆炸物,并使该爆炸产生的冲击波直接作用于结石,将结石打碎成碎片。这种技术的一个实例在美国专利 No. 4, 605, 003 中公开,其中提及一种碎石器,其包含在外部细管之内插入的一个内管,并配有一个爆破层或者产气层。通过爆破层或者产气层的爆破,引起外部细管或者内管撞击结石并粉碎之。

[0059] 在美国专利 No. 5, 448, 363 中可发现一例机械冲击技术, 在该专利中公开一种配有周期性撞击结石的锤击元件的内窥镜式碎石器。该锤击元件通过一线型空气喷射器空气驱动, 使得它通过围绕枢轴的弧线摆动来撞击砧块 (anvil)。目前还已知很多其它公开碎石器的专利, 其操作以机械 / 冲击原理为基础, 如美国专利 No. 5, 722, 980 和 No. 6, 261, 298。

[0060] 激光技术的实例在美国专利 No. 4, 308, 905 中描述, 其论及装备有激光光导纤维的多功能的碎石器, 通过其传导粉碎结石所需要的能量。

[0061] 超声技术由于其安全性而相对普及, 并且其用途得到广泛接受。根据此原理, 超声波探头发射出高频超声能, 其对直接暴露的结石具有瓦解作用。探针顶端和结石的直接接触对于超声碎石术的效果是必要的。这种技术可在很多碎石器中完成, 如美国专利 No. 6, 149, 656 中所述。

[0062] 另外, 还有一种电力液压技术, 其利用放电, 在探针内排列的两个电极之间点火并产生冲击波, 通过包围结石的液相扩散到结石处。在文献中, 液电结石粉碎术被定义为“电力”碎石术的最古老形式。电力液压碎石器从放置于紧靠结石处的软质探针的顶端的电极释出高能脉冲放电。其被认为是一种粉碎膀胱结石的高效手段, 并已成为一种用于该用途的可接受的方法。由于在电力液压结石粉碎术处理过程中产生的冲击波具有充足的力量, 因此使用的探针与软组织的距离不能大于 5mm, 否则将导致严重损伤。由于放电发生在液相之中, 结石可由于冲击波的能量组合而被破坏, 冲击波由放电、周围液体的液压和液流中碎片碰撞产生。

[0063] 应很容易理解在碎石术中, 能量通过液体介质被间接传递到结石上。因此, 破碎结石所需要的能量的量必须在能量通过操作液体被传递之后, 足以克服结石的强度, 以引起其破碎。对于由聚合物基质包围的结石, 将需要甚至更多的附加能量。不幸的是, 通过产生冲击波释放的这种高水平能量对邻近组织可能是有害的, 因此对患者具有潜在的危險。

[0064] 预期通过带入碰撞或冲击波的机械能破坏结石的几乎所有的碎石器的另一个问题是事实上结石通常随每个脉冲能量“移位”, 离靠原先的位置并被“抛”到另一位置。这种移位使操作复杂化, 并可能对周围组织引起机械损伤。本发明正是解决了这样两种问题。

[0065] 本发明所选择的聚合物和方法

[0066] 本发明通过在粉碎结石之前在结石后 (例如体内碎石术) 形成聚合物塞而明显提高碎石术的成功率并降低组织损伤的风险。重要的是, 本发明防止结石术过程中碎片的后退。

[0067] 本发明的聚合物塞可由粘性的聚合物组合物形成。在某些实施方案中, 所述粘性聚合物组合物通过一或多种物理现象, 如 pH 变化和 / 或离子相互作用, 在原处产生。在其它实施方案中, 所述粘性聚合物组合物在体外产生, 然后注射到哺乳动物的管腔内。在某些实施方案中, 所产生的聚合物塞是非组织粘合剂。

[0068] 在某些实施方案中, 本发明的聚合物组合物包含选自下列的蛋白质: 例如, 胶原、明胶、弹性蛋白、白蛋白、鱼精蛋白、纤维蛋白、纤维蛋白原、角质素、颤蛋白、酪蛋白或其混合物。可使用的其它类似蛋白质是本领域技术人员熟知的。

[0069] 在某些实施方案中, 本发明的聚合物组合物包含透明质酸或壳聚糖或其混合物。

[0070] 在某些实施方案中, 本发明的聚合物组合物包含合成物质, 其选自: 例如藻酸盐、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或其混合物。

[0071] 在某些实施方案中,本发明方法中所用的聚合物是可交联的聚合物。在一实施方案中,将两种溶液,一种聚合物溶液和一种交联剂溶液,分开(例如通过一种双腔导管)注射到生物腔中,在其中它们胶化,形成聚合物塞。该聚合物溶液可包含阴离子聚合物、阳离子聚合物或非离子性交联聚合物。这样的聚合物可包含一或多种下列物质:藻酸、藻酸钠、藻酸钾、吉兰糖胶钠、吉兰糖胶钾、羧甲基纤维素、透明质酸和聚乙烯醇。聚合物形成聚合物塞的交联可通过使用阴性交联离子、阳性交联离子或者非离子型交联剂完成。交联剂包括但不限于一或多种下列物质: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、钡和镉。聚合物和交联剂的示例性配对包括阴离子聚合物单体与阳离子,如藻酸盐与钙、钡或镁;吉兰糖胶与钙、镁或钡;或者透明质酸与钙。非离子型聚合物与化学交联剂的一种示例性配对的实例是聚乙烯醇与硼酸盐(在稍碱性 pH 下)。

[0072] 本发明的一方面涉及一种碎石术的方法,其包括以下步骤:

[0073] 将第一种组合物注射到哺乳动物相距结石远端的管腔内,并任选将第二种组合物注射到哺乳动物相距结石远端的所述管腔内,其中所述第二种组合物与第一种组合物接触,由此形成聚合物塞;和

[0074] 将能量引导到结石处,引发结石断裂成很多碎片。

[0075] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中注射所述第二种组合物。

[0076] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述结石与所述塞的距离为约 1cm 至约 5cm 之间。

[0077] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述结石与所述塞的距离为大约 2cm 至约 4cm 之间。

[0078] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述结石与所述塞的距离为大约 3cm。

[0079] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物通过一种经皮进入装置注射到所述管腔内。

[0080] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物通过导管或注射器注射到所述管腔内。

[0081] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第二种组合物通过一种经皮进入装置注射到所述管腔内。

[0082] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第二种组合物通过导管或注射器注射到所述管腔内。

[0083] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中该导管是一种双腔导管或者三腔导管。

[0084] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中导管尺寸为 1-10French。

[0085] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中导管尺寸为 1.5-3French。

[0086] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中可使用该导管分发不同于所述聚合物溶液或除所述聚合物溶液之外的一或多种流体。

[0087] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中注射器是一种 1-100cc 的注射器。

[0088] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中注射器是一种 1-50cc 的注射器。

[0089] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中注射器是一种 1-5cc 的注射器。

[0090] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中第一种组合物的注射通过手动或自动注射推动器进行。

[0091] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中第二种组合物的注射通过手动或自动注射推动器进行。

[0092] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述能量是一种声学冲击波、空气脉冲、电动液压冲击波或激光束。

[0093] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述管腔是肾、胆囊、输尿管、膀胱、胰腺、唾液腺、小肠或大肠或其部分。

[0094] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述管腔是输尿管或肾或其部分。

[0095] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述结石是肾结石、胰脏结石、涎石或胆结石。

[0096] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述结石是肾结石。

[0097] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述哺乳动物是人。

[0098] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物还包含对比度增强剂。

[0099] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第二种组合物还包含对比度增强剂。

[0100] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述对比度增强剂选自造影剂 (radiopaque materials)、顺磁性材料、重原子、过渡金属、稀土元素、镧系元素、染料和含有放射性核素的物质。

[0101] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物包含阴离子、阳离子或非离子性交联聚合物。

[0102] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物包含胶原、明胶、弹性蛋白、白蛋白、鱼精蛋白、纤维蛋白、纤维蛋白原、角质素、颤蛋白、酪蛋白或其混合物。

[0103] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物包含透明质酸或壳聚糖或其混合物。

[0104] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物包含藻酸盐、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或其混合物。

[0105] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物包含藻酸、藻酸钠、藻酸钾、吉兰糖胶钠、吉兰糖胶钾、羧甲基纤维素、透明质酸、聚乙烯醇或其混合物。

[0106] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第二种组合物包含选自下列的交联剂: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、锶或其组合物。

[0107] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述聚合物塞中交联剂的浓度(w/w)为约1% - 约0.005%。

[0108] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述聚合物塞中交联剂的浓度(w/w)为约0.5% - 约0.005%。

[0109] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述聚合物塞中交联剂的浓度(w/w)为约0.1% - 约0.005%。

[0110] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物包含藻酸、藻酸钠、藻酸钾、吉兰糖胶钠或吉兰糖胶钾;而所述第二种组合物包含钙、镁或钡。

[0111] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物包含藻酸、藻酸钠或藻酸钾;而所述第二种组合物包含钙。

[0112] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物包含吉兰糖胶钠或吉兰糖胶钾;而所述第二种组合物包含镁。

[0113] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物包含透明质酸;而所述第二种组合物包含钙。

[0114] 在某些实施方案中,本发明涉及以上所提及的方法,其中所述第一种组合物包含聚乙烯醇;而所述第二种组合物包含硼酸盐。

[0115] 本发明试剂盒

[0116] 本发明还提供方便并有效实现本发明方法的试剂盒。这些试剂盒包含本发明的任何组合物以及帮助它们与本发明方法配合使用的工具。这些试剂盒提供保证以有效方式实施所述方法的方便和有效的工具。这些试剂盒的适合工具包括便于实施本发明方法的任何手段。这些适合的手段包括技术说明书、包装和调剂方法及其组合。可将试剂盒组件包装成或者用于手工或者用于部分或全部自动进行前述方法的形式。在某些实施方案中,本发明的这种试剂盒的组件中包含一或多支注射器、一种可压缩的塑料或金属管(例如,类似于一般的牙膏管),或者一种可撕开的小包。

[0117] 范例

[0118] 现在对本发明进行一般性描述,通过参考以下预示性实施例更容易地清楚理解,这些实施例的目的仅用于说明本发明的某些方面和实施方案,并不意欲限定本发明。

[0119] 实施例 1

[0120] 可在体外模型中进行以下实验,以确证本发明的聚合物塞在碎石术过程中能有效地阻止结石的迁移。

[0121] 可选择内径为0.9cm的塑料管模拟输尿管。可将管中部分填充盐水,然后将人的肾结石(草酸钙)置于管的中部。将输尿管镜置于接近于结石的该管内以便观察,然后将组合物或者本发明的组合物经通过该范围的操作通道放置的标准单腔输尿管导管注射到管中。采用电力液压碎石术或激光碎石术可将结石粉碎。

[0122] 实施例 2

[0123] 可在体外模型中进行以下实验,以评估在静态(最差情况)条件下使用盐水溶解本发明的聚合物塞所需要的时间。

[0124] 注射前,可通过加入少量亚甲蓝使得本发明的组合物具有可见性。将本发明组合

物注射到 37℃ 盐水覆盖的有盖培养皿中之后,接着可观察到聚合物塞的溶解。可用两种不同形状的塞用于该溶解试验:一种球形,其具有最小表面积;和一种带型,其具有最大的表面积并更能准确地代表输尿管中聚合物塞的形状。可使用 20 量规的注射器将聚合物带挤压到有盖培养皿的底部上。

[0125] 将有盖培养皿静置,每分钟进行肉眼观察。可通过漩涡有盖培养皿确认完全溶解。记录完全溶解所需要的总时间。

[0126] 实施例 3

[0127] 为了在体内模型中评估在静态(最差情况)条件下在尿中溶解本发明的聚合物塞所需要的时间,可进行以下实验。

[0128] 新鲜的尿样可从泌尿科诊所护理的患者的随机样本获得,通过将聚合物塞注射到 37℃ 的尿样中,通过加入亚甲蓝显色可测定本发明聚合物塞的溶解。可记录溶解的时间。

[0129] 实施例 4

[0130] 可在离体的输尿管模型中进行以下实验以确证可将本发明的聚合物塞有效地溶解并从输尿管(用盐水冲洗)中除去。

[0131] 将离体的猪输尿管(长约 25cm)固定在托盘上,然后将该托盘淹没于加热至 37℃ 的水浴中。可将一护套插入到输尿管中,然后可使用结石网篮推进结石,将一小块(约 5mm)模拟的熟石膏肾结石放入各输尿管中。然后将输尿管镜置于输尿管中。通过在该结石旁约 3cm 的范围操作通道可推进一 3F 导管。可将本发明组合物通过导管注射到输尿管中。对于该实验,可使用亚甲蓝以增加显像。可使用膀胱镜观察导管和塞,使得导管的顶端到达塞处。可将该位置用室温下的盐水或冷水冲洗以溶解并冲洗掉聚合物塞。

[0132] 实施例 5

[0133] 可在体内进行以下实验,以确证本发明的聚合物塞可有效地溶解并从输尿管(用盐水冲洗)中除去。

[0134] 将成年雌性约克郡猪麻醉。在各动物中,做一耻骨弓上切口,分离出右输尿管,然后进行远端输尿管切开术。在输尿管切开处之上约 2-3cm 的输尿管中可放置一模拟的熟石膏肾结石。所选择的结石的大小比输尿管小,使其处于易于推回的风险下。将半硬性输尿管镜通过输尿管穿入,可观察到结石,并通过在该结石旁的带有导管远端开口的该范围操作通道穿入一 3F 导管。将本发明的组合物通过该导管注射以形成一种输尿管塞,然后移出导管。接着将结石用电力液压碎石机粉碎。可使用冷盐水溶解该聚合物塞并移出这些结石碎片。碎石术并移出塞后,将动物麻醉,可手术取出输尿管。

[0135] 通过将输尿管固定在福尔马林中进行离体的输尿管的病理学检查。将该组织包封于石蜡中,横断切片并用 H&E 染色。然后可由有资质的病理学家检查该组织。

[0136] 实施例 6

[0137] 可在亚慢性体内模型中进行以下实验,以确证本发明的聚合物塞在碎石术后能有效地阻止结石迁移;确证能有效地除去该物质;并提供输尿管粘膜的组织学评估。

[0138] 将成年雌性约克郡猪麻醉。在各动物中,可进行耻骨弓上的切口,分离出右输尿管,然后进行远端输尿管切开术。在输尿管切开处之上约 2- 约 3cm 的输尿管中可放置一直径为 3mm 的模拟的熟石膏肾结石。所选择的结石的大小比输尿管小,使其处于易于推回的风险下。将半硬性输尿管镜通过输尿管穿入,可观察到结石,并通过在该结石旁约 2cm 的带

有导管远端开口的该范围操作通道穿入一 3F 导管。将本发明的组合物通过该导管注射以形成输尿管塞,然后移出导管。接着将结石用电力液压碎石机粉碎。另外可使用冷盐水冲洗,可尝试等待该聚合物塞开始自然溶解。

[0139] 碎石术并移出塞后,用精细的吸收性缝线闭合输尿管切开的开口处,动物开始恢复。1 周后,将动物麻醉。通过相同的中线切成开口,将左侧(对照)和右侧输尿管(试验)横切并将导管插入。可从各输尿管中收集尿样。对准时收集的尿样分析尿/血浆(UP)肌酸酐、UP 脉和钠排泄比率,血样可采用标准医院实验室方法进行分析。使用不成对的 student' s t 检验可比较治疗侧和对照侧的值。

[0140] 收集尿和血浆样本后,采集肾和输尿管进行病理学检查,并且将动物麻醉。通过将样本保存于福尔马林中,对离体的组织进行病理学检查,然后将该组织包封于石蜡中,横断切片,用 H&E 染色,然后由有资质的病理学家检查。

[0141] 参考文献

[0142] 本说明书中引用的所有美国专利和美国专利申请公布均结合到本发明中作为参考。

[0143] 等价物

[0144] 本领域技术人员将认识或只使用常规实验就能够确定本说明书中所述的本发明的特定实施方案的很多等价物。这些等价物意欲包含在下面的权利要求书内。

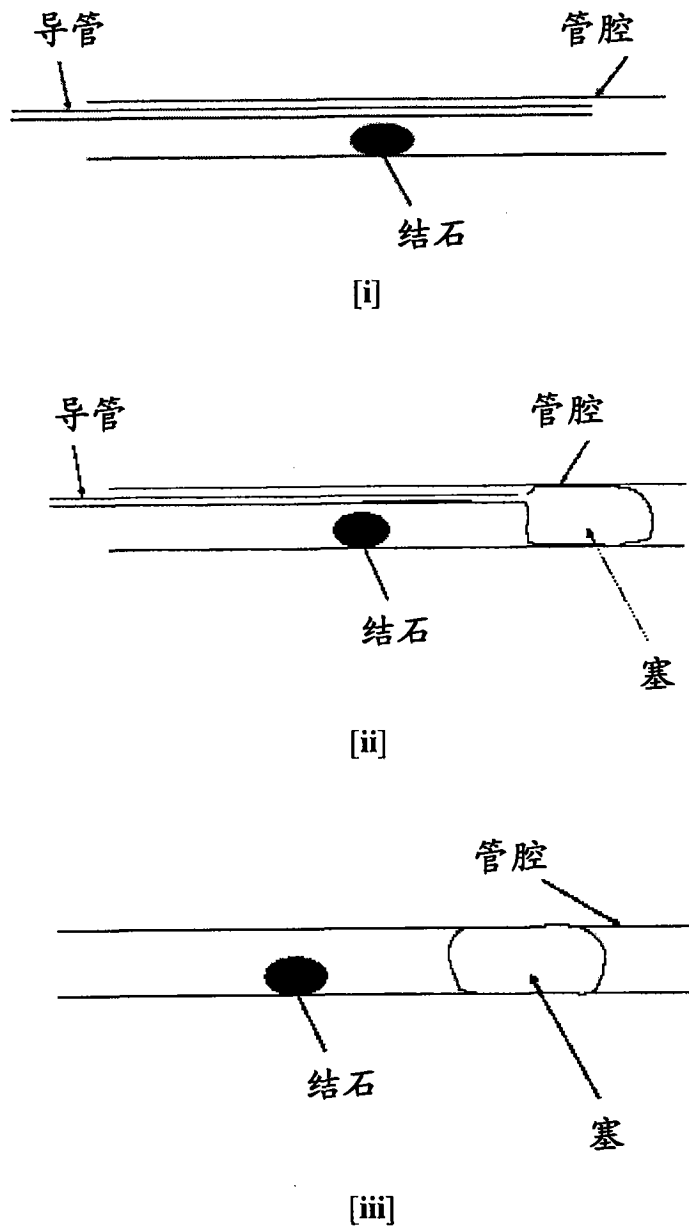
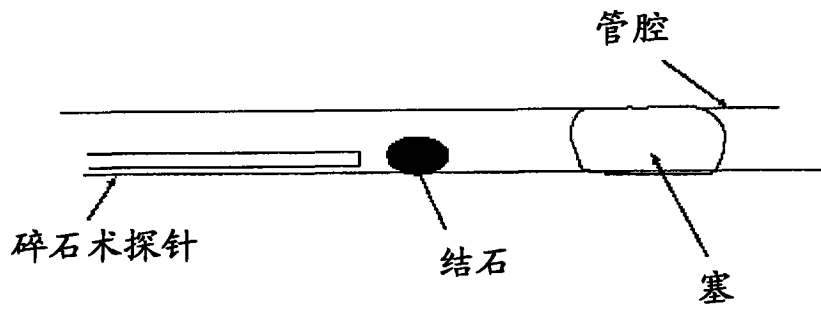
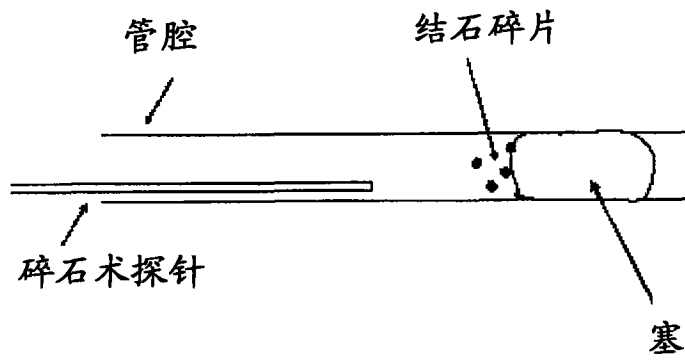


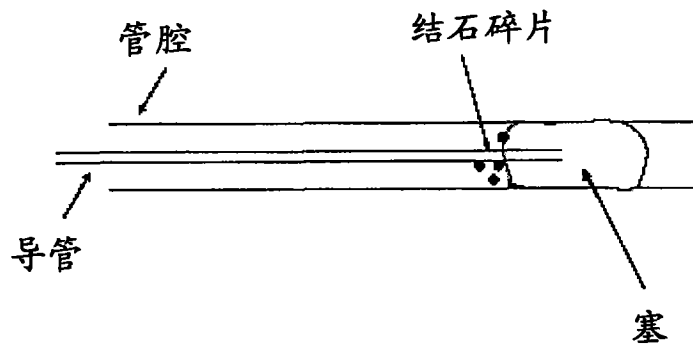
图 1



[iv]



[v]



[vi]

图 2