



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109789219 A

(43)申请公布日 2019.05.21

(21)申请号 201780044864.5

(22)申请日 2017.07.20

(30)优先权数据

62/365,205 2016.07.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.01.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/043123 2017.07.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/017861 EN 2018.01.25

(71)申请人 波士顿科学国际有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 约瑟夫·T·德莱尼

塞缪尔·雷宾 约翰·库梅利尔

马修·B·霍利尔

(74)专利代理机构 上海和跃知识产权代理事务
所(普通合伙) 31239

代理人 余文娟

(51)Int.Cl.

A61K 47/36(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书9页 附图1页

(54)发明名称

可注射组合物

(57)摘要

本发明涉及可注射组合物,包括具有可见光谱中的颜色的多糖的无菌可注射流体组合物,形成该组合物的方法,包含该组合物的套件以及使用该组合物在患者体内执行药剂辅助手术的方法。

1. 一种无菌可注射流体组合物,其包括水和亲水性聚合物,所述亲水性聚合物具有可见光谱中的颜色,这是由于入射可见光的反射或由于吸收具有第一波长的入射辐射以及再发射具有在所述可见光谱中具有比所述第一波长更长的第二波长的光而导致的。

2. 根据权利要求1所述的无菌可注射流体组合物,其中所述亲水性聚合物包括共价键合的染料分子。

3. 根据权利要求1-2中的任一项所述的无菌可注射流体组合物,其中所述亲水性聚合物包括两个或更多个不同的共价键合的染料分子。

4. 根据权利要求1-2中的任一项所述的无菌可注射流体组合物,其中所述无菌可注射流体组合物包括额外的亲水性聚合物,其包括共价键合的额外的染料分子,其中所述染料分子和所述额外的染料分子是不同的,且其中所述亲水性聚合物和所述额外的亲水性聚合物可以是相同的或不同的。

5. 根据权利要求1-4中的任一项所述的无菌可注射流体组合物,其中所述染料分子为蓝色染料分子。

6. 根据权利要求1-5中的任一项所述的无菌可注射流体组合物,其中所述染料分子为荧光染料分子。

7. 根据权利要求1-6中的任一项所述的无菌可注射流体组合物,其中所述染料分子为活性染料分子。

8. 根据权利要求1-7中的任一项所述的无菌可注射流体组合物,其中所述亲水性聚合物为多糖。

9. 根据权利要求1-8中的任一项所述的无菌可注射流体组合物,其中所述无菌可注射流体组合物在剪切下表现出降低的粘性。

10. 根据权利要求1-8中的任一项所述的无菌可注射流体组合物,其中所述无菌可注射流体组合物为触变性流体组合物或假塑性流体组合物。

11. 根据权利要求1-10中的任一项所述的无菌可注射流体组合物,其中所述亲水性聚合物是选自(a)具有共价键合的染料分子的黄原胶和(b)具有共价键合的染料分子的透明质酸及其盐。

12. 根据权利要求1-11中的任一项所述的无菌可注射流体组合物,其中所述无菌可注射流体组合物设于注射器中。

13. 一种套件,其包括(a)设于容器中的根据权利要求1-11中的任一项所述的无菌可注射流体组合物,以及(b)下列物品中的任何一个、任何两个、任何三个、任何四个或所有五个:(i)注射针,(ii)组织切除装置,(iii)组织取出装置,(iv)内窥镜和(v)闭合装置。

14. 一种方法,其包括在受试者体内的标靶部位注射根据权利要求1-11中的任一项所述的无菌可注射流体组合物并在所述标靶部位执行外科手术。

15. 一种形成具有可见光谱中的颜色的水溶性多糖的方法,其包括使水溶性多糖与包括下列活性基团中的一个或多个的染料分子起反应:一氯三嗪基团、一氟氯三嗪基团、二氯三嗪基团、二氟氯嘧啶基团、二氯喹喔啉基团、三氯嘧啶基团、乙烯基砷基团、乙烯基酰胺基团或磺酰氟基团。

可注射组合物

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2016年7月21日提交的名称为“可注射组合物”的美国临时申请号62/365,205的权益,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及医疗用品及其相关方法。在具体的实施例中,本发明涉及可注射组合物,形成该组合物的方法,以及用于在例如患者的胃肠(GI)道中执行药剂辅助手术的相关方法。

背景技术

[0003] 内窥镜是一种医疗装置,其能够在不采用侵入性外科手术的情况下观察体腔或中空器官的内部。内窥镜包括柔性细长本体(例如,管),在其远端部分具有合适的成像装置。内窥镜可以通过天然存在的开口,诸如食道或直肠,或通过体内通过手术形成的小切口插入。合适的手术器械可以穿过内窥镜以执行各种医疗手术,诸如,例如,患病组织或息肉的组织取样或去除。

[0004] 内窥镜手术通常被用于GI道的诊断和/或治疗。例如,可以执行内窥镜手术以从GI道取出组织样本以用于病理评估和/或治疗目的。例如,随着成像技术的进步,内窥镜手术可以被用于从GI道中的各个位置准确地检测和去除癌前粘膜组织或肿瘤。

[0005] 介入内窥镜医师执行各种任务,包括流体辅助的息肉切除术、内窥镜粘膜切除术(EMR)和内窥镜粘膜下剥离术(ESD)以从GI道去除癌前或癌性粘膜组织。这种流体辅助手术可能涉及将流体垫注入粘膜下组织(例如,缓冲)或在标靶组织层之间注入流体(例如,解剖),以便抬升或分离标靶组织层,以便安全地执行手术(例如,通过预防或降低使GI道穿孔的风险来实现)。

发明内容

[0006] 在各个方面中,本发明提供了适于执行医疗手术的可注射组合物。在各种实施例中,可注射组合物(也称为可注射流体)可以包括合适的亲水性聚合物,其具有可见光谱中的颜色,水以及其他可选组分。组合物可以具有颜色,例如,由于入射可见光的优先反射或由于吸收具有第一波长(例如,紫外或可见光)的入射辐射以及再发射具有在可见光谱中更长波长的光(即,由于荧光)而导致的。

[0007] 在可以与上述方面和实施例中的任一个相结合使用的一些实施例中,本发明的可注射组合物可以包括作为合适的亲水性聚合物的多糖。例如,多糖可以选自(a)黄原胶和(b)透明质酸及其盐,以及其他多糖。

[0008] 在可以与上述方面和实施例中的任一个相结合使用的一些实施例中,本发明的可注射组合物可以包括亲水性聚合物,其具有共价键合的染料分子。在这些实施例中的一些中,染料分子可以是活性染料分子。

[0009] 在可以与上述方面和实施例中的任一个相结合使用的一些实施例中,本发明的可注射组合物可以包括第一染料分子和不同于第一染料分子的第二染料分子。例如,第一染料分子可以反射具有第一波长的在可见光谱中的光且第二染料分子可以在暴露于具有比第二波长更短的波长的辐射之后发出第二波长的在可见光谱中的荧光。

[0010] 在可以与上述方面和实施例中的任一个相结合使用的一些实施例中,本发明的可注射组合物可以包括 (a) 亲水性聚合物,其具有两个或更多个不同的共价键合的染料分子或 (b) 第一亲水性聚合物,其具有共价附着的第一染料分子;以及第二亲水性聚合物,其具有共价键合的第二染料分子,其中第一染料分子不同于第二染料分子,且其中第一和第二亲水性聚合物可以是相同的或不同的。

[0011] 在可以与上述方面和实施例中的任一个相结合使用的一些实施例中,本发明的可注射组合物可以在剪切下表现出降低的粘性。例如,可注射组合物可以是触变性流体组合物或可以是假塑性流体组合物。

[0012] 在可以与上述方面和实施例中的任一个相结合使用的一些实施例中,本发明的可注射组合物可以设于注射器中。

[0013] 在各个方面中,可以提供套件,其包括 (a) 设于容器(例如,注射器)中的根据任何上述方面和实施例的可注射组合物,以及 (b) 下列物品中的任何一个、任何两个、任何三个、任何四个或所有五个: (i) 注射针, (ii) 组织切除装置, (iii) 组织取出装置, (iv) 内窥镜和 (v) 闭合装置。

[0014] 在各个方面中,可以提供在受试者的体内执行医疗手术的方法,其包括在受试者的标靶部位注射根据任何上述方面和实施例的可注射组合物。

[0015] 在可以与上述方面和实施例中的任一个相结合使用的一些实施例中,可以在受试者的胃肠道内在第一组织层和第二组织层之间注射无菌可注射流体组合物。

[0016] 在可以与上述方面和实施例中的任一个相结合使用的一些实施例中,可以在受试者的胃肠道内的标靶部位注射无菌可注射流体组合物,以使得创建粘膜下空间以及粘膜组织层的表面突出至胃肠道中,且使得能够通过下面创建有粘膜下空间的组织和周围组织之间的颜色差异来看到标靶部位。

[0017] 在可以根据上述方面和实施例中的任一个使用的各种实施例中,随后可以在标靶部位执行外科手术。例如,在一些实施例中,外科手术可以包括从标靶部位去除组织。

[0018] 在可以根据上述方面和实施例中的任一个使用的各种实施例中,可以使用普通注射器注射可注射组合物。

[0019] 在另外的方面中,本发明提供了形成具有可见光谱中的颜色的水溶性多糖的方法。该方法包括使水溶性多糖与包括下列活性基团中的一个或多个的染料分子起反应:一氯三嗪基团、一氟氯三嗪基团、二氯三嗪基团、二氟氯嘧啶基团、二氯喹喔啉基团、三氯嘧啶基团、乙烯基砷基团、乙烯基酰胺基团或磺酰氟基团。

[0020] 在审阅下面的具体实施方式和权利要求后,对于本领域的普通技术人员来说,本发明这些和其他方面、实施例和优点将立即变得显而易见。

附图说明

[0021] 图1为GI道中的组织层的示意性横截面视图,其示出了在粘膜和粘膜下组织层之

间注射可注射组合物的示例性方法。

具体实施方式

[0022] 通过参考对本发明的许多方面和实施例的下列详细描述可以更全面地理解本发明。下面对本发明的详细描述旨在说明而不是限制本发明。

[0023] 根据一个方面,本发明提供了适于执行医疗手术的可注射组合物。

[0024] 在各种实施例中,组合物是无菌的,例如,已通过热量、辐射或无菌过滤进行灭菌。

[0025] 在各种实施例中,可注射组合物可以包括合适的亲水性聚合物,其具有可见光谱中的颜色(在本文中也称为“亲水性聚合物着色剂”)和水,以及其他可选药剂。由于聚合物本身具有颜色,所以颜色不会独立于亲水性聚合物从注射部位扩散,这允许在足以在该部位执行各种医疗手术,诸如流体辅助的息肉切除术、EMR和ESD术等的时间段内在注射部位观察可注射组合物。

[0026] 在各种实施例中,可注射组合物具有颜色,在入射的可见光下,该颜色可以很容易地通过胃肠道的粘膜进行观察(例如,绿色、蓝色、紫色等),其不同于周围的胃环境。

[0027] 在各种实施例中,可注射组合物具有颜色,在暴露于波长短于所观察颜色的入射辐射后,该颜色可以很容易地通过胃肠道的粘膜进行观察(例如,绿色、蓝色、紫色等),其不同于周围的胃环境(例如,由于在暴露于紫外光后可注射组合物发出荧光)。

[0028] 在各种实施例中,可注射流体组合物在剪切下表现出降低的粘性(例如,可注射流体组合物可以是触变性流体组合物或假塑性流体组合物)。这种组合物在低剪切环境中(例如,在被注射至胃肠部位后)将具有增加的粘性,而在剪切存在下将具有降低的粘性(例如,在注射过程期间)。

[0029] 在各种实施例中,可注射组合物可以包括亲水性聚合物,其具有共价键合的染料分子。如本文所使用的,“染料分子”是指这样的分子,当被共价键合至亲水性聚合物,暴露于入射辐射时,包括可见辐射(即,可见光)和波长短于可见光的辐射(例如,紫外辐射)后赋予亲水性聚合物可见光谱中的颜色。

[0030] 用于与本发明共同使用的有益的可注射组合物包括具有在可见光谱中的颜色的多糖。在给定的多糖不具有所需颜色(多糖通常是非常苍白的或无色的)的程度上,多糖可以被共价键合至具有所需颜色的染料分子。通过将染料分子共价键合至多糖,染料不会独立于多糖从注射部位扩散或“渗出”。

[0031] 在某些实施例中,用于本发明中的有益多糖包括线性多糖,诸如纤维素、直链淀粉、果胶、藻酸盐和前述的衍生物,包括烷基纤维素聚合物诸如甲基纤维素(MC),羟烷基纤维素诸如羟丙基纤维素(HPC)和羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及羧烷基纤维素(carboxyalkyl celluloses)及其盐,其包括羧甲基纤维素(CMC)。用于羧烷基纤维素中的抗衡离子包括I族阳离子,诸如钠和钾,II族阳离子,诸如镁和钙,以及前述的混合物。

[0032] 用于与本发明共同使用的多糖还包括包含主链和多个单糖侧基的多糖。这种化合物的实例包括半乳糖甘露聚糖,其是具有带半乳糖侧基的甘露糖主链(例如,具有源于其被连接至 α -D-半乳糖的6-位的分支点的(1-4)-连接的 β -D-吡喃甘露糖主链,即1-6-连接的 α -D-吡喃半乳糖)的多糖,诸如瓜尔胶、胡芦巴胶、塔拉胶、刺槐豆胶和角豆树胶。用于与本发明共同使用的多糖还包括含有主链和多个寡糖侧基的多糖(其中“寡糖”在本文中被定义为具

有2、3、4、5、6、7、8、9或10个糖基的多糖链), 其包括黄原胶。多糖还包括支链在支链上多糖, 诸如支链淀粉、阿拉伯胶、阿拉伯木聚糖等。

[0033] 用于与本发明共同使用的多糖还包括糖胺聚糖, 有益的是, 非硫酸化的糖胺聚糖, 诸如透明质酸及其盐、脱硫酸化肝素、脱硫酸化的硫酸软骨素和脱硫酸化的硫酸皮肤素。透明质酸及其盐(也称为双糖单位玻尿酸、透明质酸盐或HA) 为包括D-葡萄糖醛酸和N-乙酰基-D-葡萄糖胺的阴离子非硫酸化糖胺聚糖。HA广泛分布在所有的结缔、上皮和神经组织中。用于透明质酸盐中的抗衡离子包括I族阳离子, 诸如钠和钾, II族阳离子, 诸如镁和钙, 以及前述的混合物。

[0034] 包括D-葡萄糖胺和N-乙酰基-D-葡萄糖胺的壳聚糖也可以被用作多糖。

[0035] 用于与本发明共同使用的多糖可以在范围是例如5kDa或更小至20,000kDa或更大的分子量上有很多的变化。

[0036] 用于与本发明共同使用的有益的可注射流体组合物包括非牛顿流体, 其在剪切下表现出降低的粘性, 包括触变性流体和假塑性流体。触变性流体由于在恒定的剪切下的时间表现出该改变, 而假塑性流体则由于增加了剪切应力的速率而表现出该改变。这种组合物将在剪切存在下具有较低的粘性(例如, 在注射期间, 从而降低给定注射速率所需的压力), 且同时在低剪切环境中具有较高的粘性(例如, 在被注入胃肠部位之后, 从而支持保留在该部位)。

[0037] 用于本发明中触变性流体的实例包括触变性亲水性聚合物着色剂溶液, 诸如触变性多糖着色剂溶液, 例如, 包括黄原胶或瓜尔胶的各种树胶还有其他合适的聚合物的溶液, 染料分子可以被共价键合至该聚合物。

[0038] 用于本发明中假塑性流体的实例包括假塑性亲水性聚合物着色剂溶液, 诸如假塑性多糖着色剂溶液, 例如, 糖胺聚糖的溶液, 包括透明质酸及其盐和纤维素, 诸如烷基纤维素、羟烷基纤维素和羧烷基纤维素以及其他合适的聚合物的溶液, 染料分子可以被共价键合至该聚合物。

[0039] 如前所述, 在许多情况下, 所选择的亲水性聚合物将根据需要不具有颜色, 在这种情况下, 一个或多个染料分子可以使用合适的共价键合技术被共价附着至聚合物。使用多种染料(例如, 在可见波长直接可见的一种染料和在荧光下可见的另一种染料) 可以有助于可视化, 这取决于所使用的成像装置。

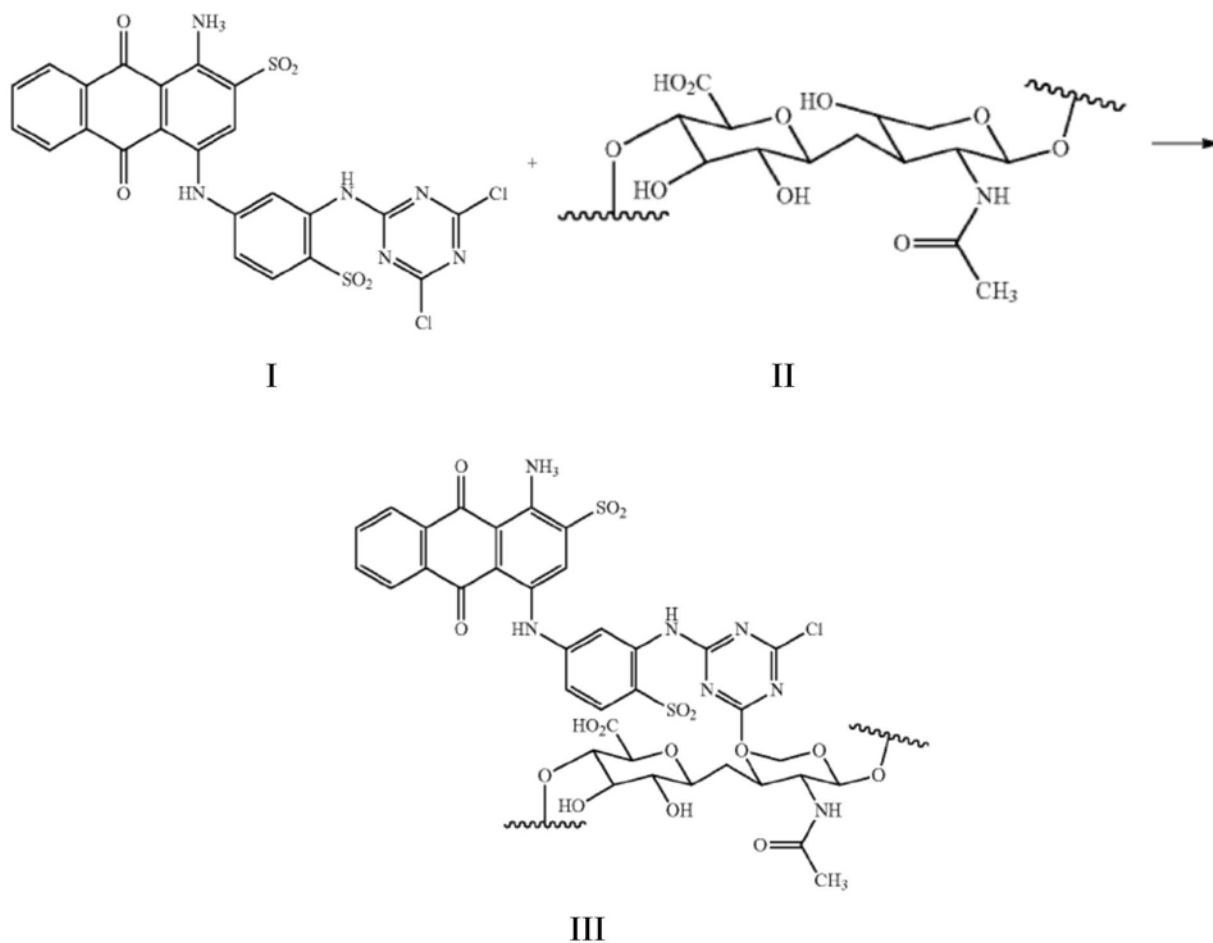
[0040] 在这个方面, 具有在整个可见光谱颜色的多种染料分子可以被共价键合至与本发明一起使用的所选的亲水性聚合物。

[0041] 已知许多染料, 包括吡啶染料、蒽醌染料、芳甲烷染料、二芳基甲烷染料、三芳基甲烷染料(包括三苯甲烷染料)、偶氮染料、重氮染料、硝基染料、亚硝基染料、酞菁染料、醌亚胺染料、吡嗪染料、二氢吡嗪染料、番红染料、吲达胺染料、酞酚染料、恶嗪染料、恶嗪酮染料(oxazone dyes)、噻嗪染料、噻唑染料、番红染料、氧杂蒽染料、芴染料、焦宁染料、荧光酮染料和罗丹明染料等。

[0042] 在某些实施例中, 可以采用荧光染料, 其吸收第一波长的光能(例如, 紫外或可见光) 并再发射在可见光谱中更长波长下的光。荧光染料的实例包括氧杂蒽染料、花青染料、方酸菁染料、萘染料、香豆素染料、恶二唑染料、蒽染料、芘染料、恶嗪染料、吡啶染料、芳基甲川染料、四吡咯染料。

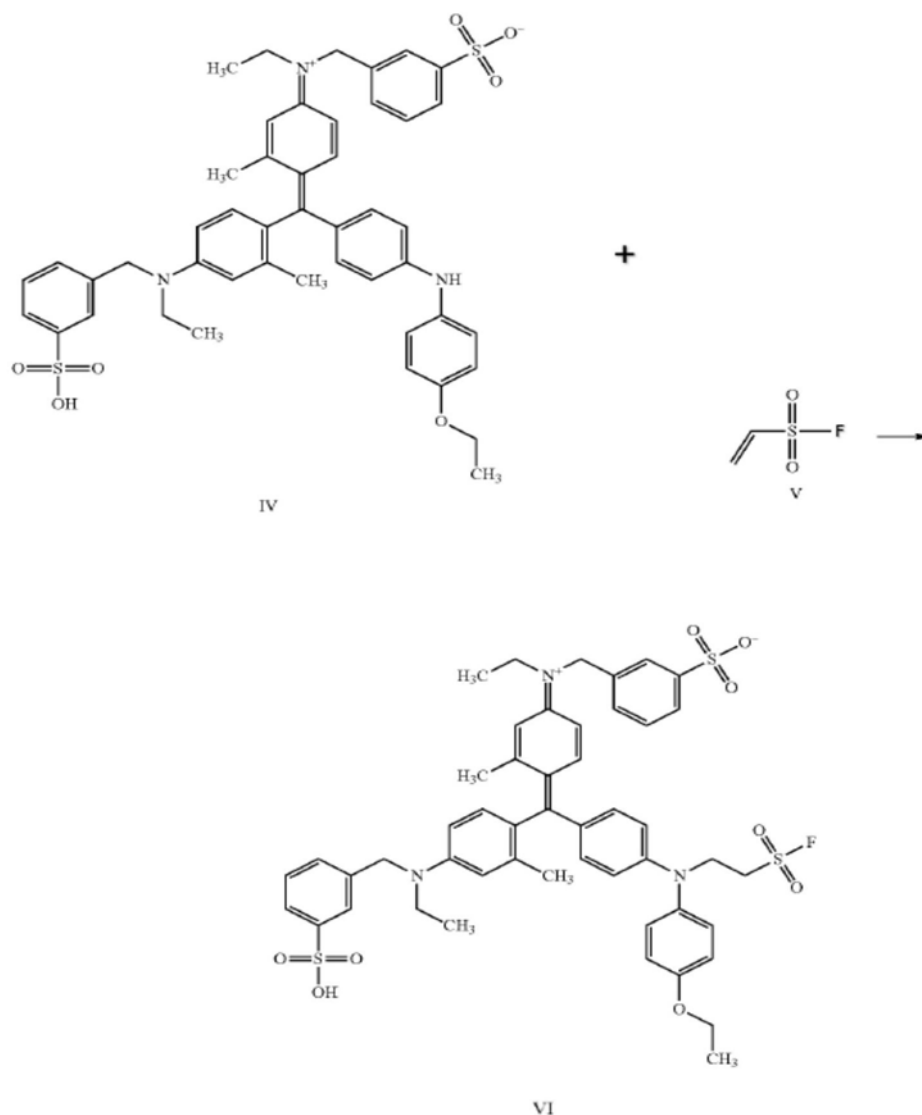
[0043] 在一些实施例中,可以选择活性染料以共价键合至亲水性聚合物,该活性染料能够与亲水性聚合物上的一个或多个官能团起反应。适于本发明的活性染料的实例包括具有一个或多个反应基的那些,其在羟基位点是反应性的,以使得存在于多糖中的那些包括包含下列反应性基中的一个或多个的染料:一氯三嗪基团、一氟氯三嗪基团、二氯三嗪基团、二氟氯嘧啶基团、二氯喹啉基团、三氯嘧啶基团、乙烯基砜基团和乙烯基酰胺基团。

[0044] 在一个特定实施例中,活性染料,例如,活性蓝4I (具有二氯三嗪官能团的活性蒽醌染料) ($\lambda_{\max}=595\text{nm}$) 可以与亲水性聚合物的羟基起反应,例如,水溶性多糖II (在下列方案中示出了透明质酸,然而,基本上可以使用具有羟基的任何亲水性聚合物) 以形成亲水性聚合物着色剂,更特别的是,多糖着色剂III:



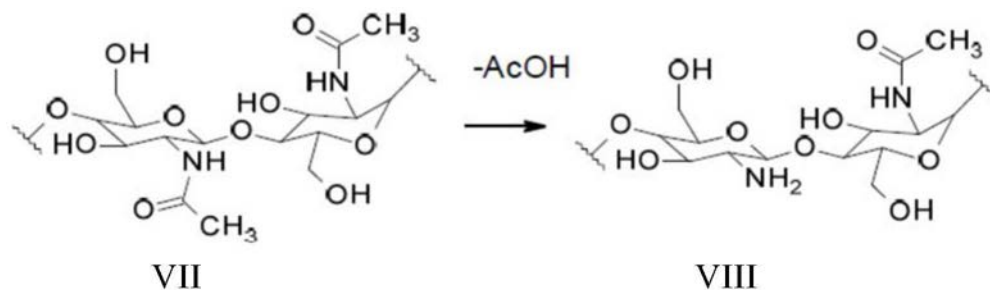
[0045] 在一些实施例中,染料可以经由一个或多个额外的活性品种被共价键合至亲水性聚合物。

[0046] 在一个特定实施例中,普通的非活性染料,例如,考马斯亮蓝IV (三苯甲烷染料),或具有仲胺基团的另一种染料,是通过与合适的品种,例如,乙烯磺酰氟V等许多其他可能的活性品种起反应产生活性染料VI (在这种情况下,为具有磺酰氟基团的水溶性选择性亲电体) 来进行化学改性的。

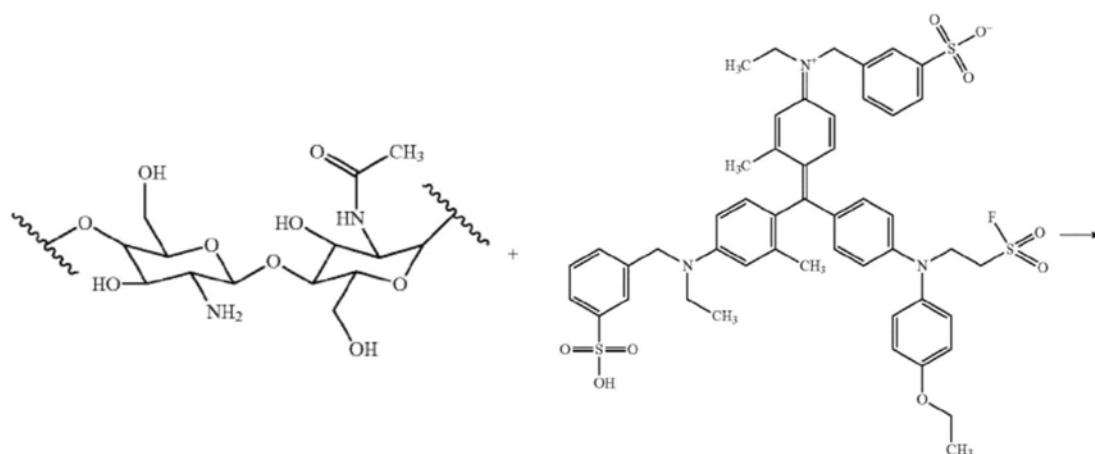


[0047] 这种活性染料随后可以与具有合适的亲核基团,诸如胺基团的亲水性聚合物起反应。

[0048] 在一个特定实施例中,包括N-乙酰基-D-葡萄糖胺VII的多糖(例如,糖胺聚糖,诸如透明质酸、壳聚糖等)可以进行部分脱乙酰化以形成包括D-葡萄糖胺和残留的N-乙酰基-D-葡萄糖胺基团VIII的多糖。

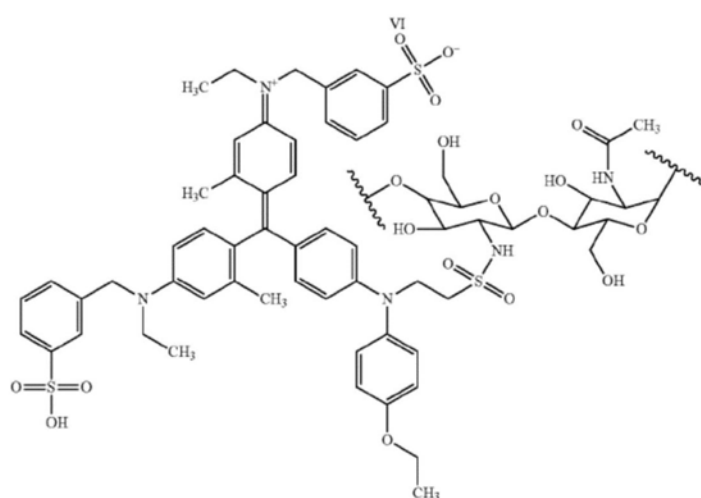


[0049] 包括D-葡萄糖胺和N-乙酰基-D-葡萄糖胺VIII的多糖随后能够充当用于合适的亲电性染料的选择性亲核试剂,例如,具有一个或多个磺酰氟基团、包括异硫氰酸酯基团(例如,异硫氰酸荧光素(FITC))的异氰酸酯基团和马来酰亚胺基团(例如,AlexaFluor® 488C5马来酰亚胺)的染料,诸如上述的活性染料VI,以形成多糖着色剂IX:



VIII

VI



IX

[0050] 除了与在生物化学领域中已知的磺酰氟的反应之外,染料分子可以通过各种其他所谓的“点击”反应(即,范围广泛且产生能够在不使用色谱法的情况下去除的副产物的高产率反应是立体定向的,简单进行执行的且能够在可容易去除或良性的溶剂中进行的)被附着至包括多糖的亲水性聚合物。

[0051] 在本发明的可注射组合物中的多糖浓度可以有广泛的变化。

[0052] 将给定的多糖添加至水导致粘性的增加。溶液粘性是聚合物浓度和聚合物分子量的函数。在给定的恒定重量浓度下,溶液粘性通常与用于调整溶液的粘性的聚合物的分子量呈指数关系。因此,给定聚合物的分子量的增加将允许使用较低浓度(按重量计)的聚合物来实现给定的粘性,而给定聚合物的分子量的降低将允许使用较高浓度(按重量计)的聚合物来实现给定的粘性。

[0053] 在一些实施例中,用于与本发明共同使用的可注射组合物可以是胶体。如本文所限定的,胶体是具有连续液相的体系,其中悬浮有大分子或小固体颗粒(例如,直径范围是1至1,000nm的颗粒)。在各种实施例中,可注射组合物是水胶体(即,胶体体系,其中胶体颗粒是分散在水中的亲水性聚合物)。

[0054] 在一些实施例中,可注射组合物基本上由亲水性聚合物着色剂和水组成。

[0055] 在一些实施例中,可注射组合物可以包括亲水性聚合物着色剂、水和一种以上额外的药剂。

[0056] 额外的药剂的实例包括治疗剂,诸如癌症治疗剂(例如,内皮抑素等)、激素、抗炎剂、抗生素、止痛剂、杀菌剂(例如,抗菌剂、抗真菌剂等)、凝结剂、软化剂、抗发热剂等。

[0057] 额外的药剂的另外的实例包括发泡剂(例如,碳酸铵、偶氮二甲酰胺)。通过使用发泡剂,可以减少在体内产生给定体积所需的流体体积。例如,发泡剂可以经由稳定的流体静力来抬升组织,该稳定的流体静力与暴露于可注射组合物的组织的表面积成比例地减小,这可以允许对由可注射组合物抬升的所谓的“泡”的大小进行更精细的控制。

[0058] 额外的药剂的另外的实例包括缓冲剂,其可以按足以在标靶部位实现适当的体内pH的量进行提供。合适缓冲剂的实例包括磷酸盐缓冲盐水(PBS),Tris(即,三(羟甲基)氨基甲烷)缓冲剂、Tris缓冲盐水、HEPES(即,4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸)缓冲剂和HEPES缓冲盐水等。在其他实施例中,在本发明的可注射组合物中不包括缓冲剂。

[0059] 在某些实施例中,可以在一个或多个注射器中供给本发明的可注射组合物。这种注射器可以包括针筒,其在近端具有用于接收柱塞的开口且在远端具有用于与注射针直接或间接接合的配件(例如,鲁尔配件或另一种合适的配件),以使得注射器针筒的内部被置于与注射针的内部成流体连通。针筒还在其近端设有凸缘以便进行接合,并设有刻度尺以确定留在针筒中的流体的体积。合适的注射器的体积可以在,例如5cc或更少至50cc或更大,通常为5cc至15cc的范围中。

[0060] 可以提供合适的注射针,例如,内窥镜注射针,其包括柔性管状部分(导管部分),该部分在其远端具有中空的针顶部且在其近端具有合适的配件/转接器(例如,鲁尔配件)以与注射器的针筒进行接合。合适的针规可以从20标准规格(gauge)或更小至27标准规格或更大,优选为23gauge至25gauge。合适的内窥镜注射针的长度范围可以是,例如,200cm至240cm。

[0061] 在某些方面中,本发明涉及采用本文所述的可注射组合物的外科手术。这种手术包括将如本文所述的可注射流体组合物注射至受试者的组织中以使得突出的组织层的表面具有不同于周围组织的颜色,接下来在注射部位执行手术。虽然在本文中是结合GI道中的特定内窥镜手术,例如,内窥镜粘膜切除术(EMR)和内窥镜粘膜下剥离术(ESD)来描述本发明的某些实施例的,但本发明的实施例也可以与其他合适的内窥镜手术一起使用,或用于除了内窥镜手术之外的手术,诸如泌尿手术、整形手术或开放式侵入性外科手术。此外,本发明的实施例可以被应用于除了GI道之外的身体的许多部分。

[0062] EMR为内窥镜技术,其被开发用于去除被限制在GI道的浅表层(粘膜和粘膜下层)的无蒂或扁平的肿瘤。EMR通常被用于去除小于2cm的病灶或逐个去除更大的病灶。在EMR技术开始之前,用表面烧灼痕迹来标记标靶病灶的边缘可能是有帮助的。该手术开始于将可注射组合物注射至病灶下的粘膜下空间中,产生“安全垫”。该垫将病灶抬起以便将其去除并使对GI道壁的深层的机械或电烙损害最小化。“注射并切割”技术使用粘膜下注射来抬起标靶病灶并使用电烙圈套器来去除病灶。“注射、抬起并切割”技术使用粘膜下注射来抬起标靶病灶,使用紧握钳来抬起病灶并使用电烙圈套器来去除病灶。帽辅助的EMR还使用粘膜下注射来抬起标靶病灶,在这之后,将粘膜抽吸回帽中并用电烙圈套器去除病灶。

[0063] ESD通常被用于整体去除大的(通常超过2cm)的平坦的GI道病灶。该手术通常分几

步完成。首先,可以用电烙术来标记病灶的边缘,且使用粘膜下注射来抬起病灶。随后,用专门的内窥镜电烙刀在病灶的周围执行进入粘膜下层的周向切入。然后用电烙刀从GI道的下层深层切下病灶并将其去除。已经开发出专门用于ESD的各种切割装置和附件。

[0064] 在前述手术中的任一个中,使用具有合适颜色(例如,绿色,蓝色,紫色等)的可注射组合物将有助于组织的可视化,在该组织下已形成粘膜下空间。

[0065] 有几个选项可用于收集切除的组织。例如,在帽辅助的EMR之后,能够将切除的碎片收集至帽中并将其从患者体内取出。作为另一个实例,在EMR或ESD期间切除的组织还能够通过专门设计的取出装置(例如,网、篮等)进行收集。

[0066] 图1是GI道的一部分的示意性横截面视图,其示出了粘膜组织层112、粘膜下组织层114和固有肌层116,并且示出了根据本发明的一个实施例的用于执行在粘膜组织层112中发现的患病组织112d的流体辅助的内窥镜粘膜切除的注射装置的方法。如在图1中所示,注射装置可以包括具有相关联的导管部分132的注射针130,该相关联的导管部分132可以通过任何合适的方式,诸如通过内窥镜140的内腔被插入GI道中,以使得注射针的远端部分可以位于标靶部位的附近。注射针130包括中空内腔,可注射组合物120可以通过该中空内腔流动。针130的远端可以包括尖锐边缘,其被配置成刺穿组织,以使得针130的远端可以位于粘膜组织层112和粘膜下组织层114之间的标靶部位,以便将可注射组合物120的垫输送至粘膜组织层112和粘膜下组织层114之间,抬起粘膜组织层112。要注射的可注射组合物120的量可能取决于各种因素,诸如,例如,所执行的手术类型,所使用的切除器械的类型,患病组织112d的大小和/或所需的缓冲程度。一旦注射可注射组合物120并在患病组织112d的下面设有稳定的垫,可以使用具有合适的切割构件(例如,圈套器、刀、活检钳、剪刀等)的合适的内窥镜切除装置来去除患病组织112d。如前所述,使用具有合适颜色的可注射组合物120将有助于组织的可视化,在该组织下形成粘膜下层空间。

[0067] 在本发明的另一个方面,提供了在执行外科手术中有用的套件。该套件可以包括对于治疗患者来说有用的所有组件中的全部或子集。

[0068] 套件可以包括,例如,采用准备注射至患者组织中的形式(例如,设于一个或多个预加载的注射器中)的如本文所述的可注射组合物以及下列中的一个或多个:(a)一个或多个注射针(例如,内窥镜注射针),(b)一个或多个组织切除装置(例如,圈套器、刀、剪刀),(c)一个或多个组织取出装置(例如,网、篮、帽等),(d)一个或多个组合装置,诸如具有组织注射和组织切除功能的装置(例如,与圈套器相组合的针),具有组织切除和组织取出功能的装置(例如,与网、篮或帽相组合的圈套器)或具有组织注射、组织切除和组织取出功能的装置(与圈套器和网、篮或帽相组合的针),(e)内窥镜和/或(f)一个或多个闭合装置(例如,内窥镜夹子)。该套件还包括具有存储信息和/或关于如何使用设于套件内的物品的指令的印刷材料,且所有组件可以以合适的包装材料提供。

[0069] 尽管本文具体地示出和描述了各种实施例,但将理解的是,在不脱离本发明的精神和预期范围的情况下,本发明的修改和变型由上述教义所覆盖且在所附权利要求的范围内。

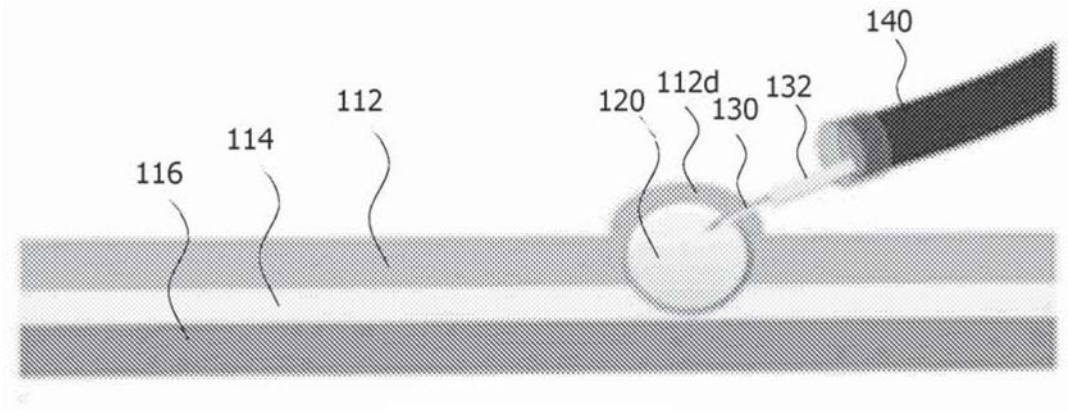


图1

专利名称(译)	可注射组合物		
公开(公告)号	CN109789219A	公开(公告)日	2019-05-21
申请号	CN201780044864.5	申请日	2017-07-20
[标]申请(专利权)人(译)	波士顿科学西美德公司		
申请(专利权)人(译)	波士顿科学国际有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	波士顿科学国际有限公司		
[标]发明人	塞缪尔雷宾 约翰库梅利尔 马修 B 霍利尔		
发明人	约瑟夫·T·德莱尼 塞缪尔·雷宾 约翰·库梅利尔 马修·B·霍利尔		
IPC分类号	A61K47/36 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/055 A61B5/6842 A61B5/687 A61B5/6871 A61B5/6873 A61B17/3478 A61B2017/00269 A61B2017/00898 A61B2017/00942 A61B2090/3908 A61B2090/3933 A61B2090/3937 A61K47/36 A61K9/0019 A61K47/02		
代理人(译)	余文娟		
优先权	62/365205 2016-07-21 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及可注射组合物，包括具有可见光谱中的颜色的多糖的无菌可注射流体组合物，形成该组合物的方法，包含该组合物的套件以及使用该组合物在患者体内执行药剂辅助手术的方法。

