



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101925382 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 22

(21) 申请号 200980103365. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 01. 28

A61N 5/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61B 18/22 (2006. 01)

61/023912 2008. 01. 28 US

A61B 18/20 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IL2009/000108 2009. 01. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02009/095912 EN 2009. 08. 06

(71) 申请人 耶达研究及发展有限公司

地址 以色列雷霍沃特

(72) 发明人 E·格瓦 Y·萨洛蒙 A·谢尔兹

I·格利纳特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李志东 郭文洁

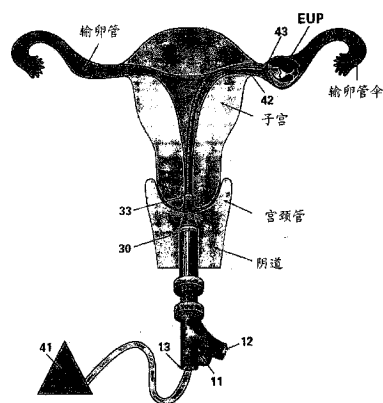
权利要求书 4 页 说明书 17 页 附图 10 页

### (54) 发明名称

内窥镜成像光动力学治疗系统及其使用方法

### (57) 摘要

本发明提供了通过在靶组织中照射光敏剂药物进行焦点组织切除的内窥镜成像光动力学治疗系统(EIPS),所述系统包含内窥镜部件,用于定位靶组织和监视切除介入的实时成像组件,治疗光系统,和任选地,药物递送模块,其中所述成像组件包含具有用于插入治疗光系统的柔性光导管的操作通道的柔性变换器,和任选地,药物递送模块的柔性药物递送导管。该EIPS可以用于需要组织切除且可以应用光动力学治疗的多种医学用途,具体地,用于治疗宫外孕(EUP)。



1. 通过在靶组织中照射光敏剂药物进行焦点组织切除的内窥镜成像光动力学治疗系统,所述系统包含内窥镜部件,用于定位靶组织和监视切除介入的实时成像组件,治疗光系统,和任选地,药物递送模块,其中所述成像组件包含具有用于插入治疗光系统的柔性光导管的操作通道的柔性变换器,和任选地,药物递送模块的柔性药物递送导管。

2. 权利要求 1 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中:

(a) 所述内窥镜部件包含控制手柄,操作手柄和应用连接管;

(b) 所述实时成像组件包含用于引导所述靶组织的定位和监视所述靶组织中的切除介入的工具,和具有操作通道的柔性变换器;

(c) 所述治疗光系统由光源,柔性光导管和光系统的操作开关构成;和

(d) 所述药物递送模块,如果存在,包含适合向靶组织注射光敏剂药物的柔性药物递送导管,药物递送工具和可注射形式的光敏剂药物。

3. 权利要求 2 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述治疗光系统的柔性光导管,和药物递送模块的柔性药物递送导管,如果存在,插入实时成像组件的柔性变换器的操作通道中。

4. 权利要求 3 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述插入是通过柔性伺服导管。

5. 权利要求 2 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中内窥镜部件的控制手柄是手动的或计算机控制的,且包含邻近的柄和至少一个伺服口。

6. 权利要求 2 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中内窥镜部件的控制手柄具有第二个伺服口,用于洗涤组织,从组织抽吸,或插入针吸活组织检查,以对来自异常区域的细胞取样用于实验室试验。

7. 权利要求 2 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中内窥镜部件的操作手柄包含用于使具有柔性药物递送导管的柔性变换器,如果存在,和柔性光导管向靶组织瞄准和弯曲的工具。

8. 权利要求 1 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述实时成像组件是超声 (US),磁共振成像 (MRI),计算机断层扫描 (CT),正电子发射断层摄影 (PET),基于光的视频,或它们的任意组合。

9. 权利要求 1 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述实时成像组件也测量靶组织的大小。

10. 权利要求 2 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述治疗光系统的光源是二极管激光器,优选具有若干可变的输出通道。

11. 权利要求 10 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述二极管激光器发射其波长与光敏剂药物的一个或更多个吸收峰匹配的光束。

12. 权利要求 2 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述治疗光系统的柔性光导管配有前端眼。

13. 权利要求 2 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中通过柔性变换器的操作通道,与所述药物递送模块的柔性药物递送导管同时地,将所述治疗光系统的柔性光导管插入靶组织或与它非常接近的位置。

14. 权利要求 2 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中在插入所述药物递送模块的柔性药物递送导管后,将所述治疗光系统的柔性光导管插入靶组织或与它非常接近的位置。

15. 权利要求 2 的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述治疗光系统的操作开关是踏板。

16. 权利要求 1-15 中任一项的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述操作通道插入柔性变换器内。

17. 权利要求 1-15 中任一项的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述操作通道插入柔性变换器的槽中。

18. 权利要求 1-15 中任一项的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述操作通道沿着它的整个长度与柔性变换器连接。

19. 权利要求 1-15 中任一项的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述操作通道具有用于连接柔性变换器的槽的连接工具。

20. 权利要求 1-15 中任一项的内窥镜成像光动力学治疗系统,其中所述柔性变换器具有用于连接操作通道的槽的连接工具。

21. 使用权利要求 2-20 中任一项的内窥镜成像光动力学治疗系统对个体的靶组织进行焦点组织切除的内窥镜方法,所述方法包含:

- (i) 将内窥镜部件 (a) 插入连通靶组织的个体体腔;
- (ii) 穿过内窥镜部件的伺服口,插入实时成像组件的柔性变换器 (b);
- (iii) 在所述实时成像组件的辅助下,将柔性变换器引导至靶组织,并定位靶组织;
- (iv) 穿过柔性变换器的操作通道,插入药物递送模块 (d) 的柔性药物递送导管,推向靶组织,并在实时成像引导下,使用导航盘或计算机操作的工具,放置柔性药物递送导管,并使其对齐在靶组织处或其附近的适当注射部位;
- (v) 用药物递送工具,将光敏剂药物直接注射进靶组织或其附近;
- (vi) 抽出柔性药物递送导管;
- (vii) 穿过柔性变换器的操作通道,插入治疗光系统 (c) 的柔性光导管,并将柔性光导管放置在靶组织附近;
- (viii) 递送治疗性光剂量给靶组织,从而在靶组织中诱导光损伤和组织切除;和
- (ix) 抽出内窥镜成像光动力学治疗系统。

22. 使用权利要求 2-20 中任一项的内窥镜成像光动力学治疗系统对个体的靶组织进行焦点组织切除的内窥镜方法,所述方法包含:

- (i) 将内窥镜部件 (a) 插入连通靶组织的个体体腔;
- (ii) 穿过内窥镜部件的伺服口,插入实时成像组件的柔性变换器 (b);
- (iii) 在所述实时成像组件的辅助下,将柔性变换器引导至靶组织,并定位靶组织;
- (iv) 穿过柔性变换器的操作通道,并行地插入药物递送模块 (d) 的柔性药物递送导管和治疗光系统 (c) 的柔性光导管,推向靶组织,并在实时成像引导下,使用导航盘或计算机操作的工具,放置柔性药物递送导管,并使其对齐在靶组织处或其附近的适当注射部位;
- (v) 用药物递送工具,将光敏剂药物直接注射进靶组织或其附近;
- (vi) 将柔性光导管放置在靶组织附近;
- (vii) 递送治疗性光剂量给靶组织,从而在靶组织中诱导光损伤和组织切除;和
- (viii) 抽出内窥镜成像光动力学治疗系统。

23. 权利要求 21 或 22 的方法,其中穿过插入在柔性变换器的操作通道中的柔性伺服导

管,插入药物递送模块的柔性药物递送导管和治疗光系统的柔性光导管。

24. 使用权利要求 2-20 中任一项的包含内窥镜部件 (a)、实时成像组件 (b) 和治疗光系统 (c) 的内窥镜成像光动力学治疗系统对个体的靶组织进行焦点组织切除的内窥镜方法,所述方法包含:

- (i) 给个体全身地注射 / 输注光敏剂药物;
- (ii) 将内窥镜部件插入连通靶组织的个体体腔;
- (iii) 穿过内窥镜部件的伺服口,插入实时成像组件的柔性变换器;
- (iv) 在所述实时成像组件的辅助下,将柔性变换器引导至靶组织,并定位靶组织;
- (v) 穿过柔性变换器的操作通道,插入治疗光系统的柔性光导管,推向靶组织,并将柔性光导管放置在靶组织附近;
- (vi) 递送治疗性光剂量给所述靶组织,从而在靶组织中诱导光损伤和组织切除;和
- (vii) 抽出内窥镜成像光动力学治疗系统。

25. 使用包含内窥镜部件、实时成像组件、药物递送模块和治疗光系统的内窥镜成像光动力学治疗系统对雌性动物患者的宫外孕 (EUP) 胎儿胎盘单位进行焦点组织切除的方法,所述方法包含:

- (i) 将内窥镜部件插入宫外孕雌性动物患者的阴道;
- (ii) 穿过内窥镜部件的伺服口,插入实时成像组件的具有操作通道的柔性变换器;
- (iii) 在所述实时成像组件的辅助下,穿过阴道引导柔性变换器到目标宫外孕,并定位目标宫外孕;
- (iv) 穿过柔性变换器的操作通道,插入药物递送模块的柔性药物递送导管,推向目标宫外孕,并在实时成像引导下,使用导航盘或计算机操作的工具,放置柔性药物递送导管,并使其对齐在目标宫外孕处或其附近的适当注射部位;
- (v) 使用药物递送模块的药物递送工具,将光敏剂药物直接注射进目标宫外孕;
- (vi) 抽出柔性药物递送导管;
- (vii) 穿过柔性变换器的操作通道,插入治疗光系统的柔性光导管,推向目标宫外孕,并将柔性光导管放置在目标宫外孕附近;
- (viii) 递送治疗性光剂量给所述目标宫外孕,从而诱导目标宫外孕胎儿胎盘单位的光损伤和组织切除;和
- (ix) 抽出内窥镜成像光动力学治疗系统。

26. 使用包含内窥镜部件、实时成像组件、药物递送模块和治疗光系统的内窥镜成像光动力学治疗系统对雌性动物患者的宫外孕 (EUP) 胎儿胎盘单位进行焦点组织切除的方法,所述方法包含:

- (i) 将内窥镜部件插入宫外孕雌性动物患者的阴道;
- (ii) 穿过内窥镜部件的伺服口,插入实时成像组件的具有操作通道的柔性变换器;
- (iii) 在所述实时成像组件的辅助下,穿过阴道引导柔性变换器到目标宫外孕,并定位目标宫外孕;
- (iv) 穿过柔性变换器的操作通道,并行地插入药物递送模块的柔性药物递送导管和治疗光系统的柔性光导管,推向目标宫外孕,并在实时成像引导下,使用导航盘或计算机操作的工具,放置柔性药物递送导管,并使其对齐在目标宫外孕处或其附近的适当注射部位;

- (v) 使用药物递送模块的药物递送工具,将光敏剂药物直接注射给目标宫外孕;
- (vi) 将柔性光导管放置在目标宫外孕附近;
- (vii) 递送治疗性光剂量给所述目标宫外孕,从而诱导目标宫外孕胎儿胎盘单位的光损伤和组织切除;和
- (viii) 抽出内窥镜成像光动力学治疗系统。

27. 权利要求 25 或 26 的方法,其中穿过插入在柔性变换器的操作通道中的柔性伺服导管,插入药物递送模块的柔性药物递送导管和治疗光系统的柔性光导管。

## 内窥镜成像光动力学治疗系统及其使用方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于焦点组织切除的内窥镜成像光动力学治疗系统及其使用方法。

### 背景技术

[0002] 组织切除

[0003] 在医学中使用的切除被定义为,摘除或切离身体的一部分或组织或它的功能,且通常通过手术来实现。切除也可以通过施用激素、药物、射频、加热、冷冻和 / 或适用于进行切除的任何其它方法来实现。例如,皮肤的表面切除可以用化学试剂(剥皮)或用激光来实现,以去除皮肤斑、老化的皮肤或皱纹,且用在几种类型手术的 otolaryngology 中,例如预防打鼾。现在在几类眼屈光手术中使用激光切除来表面切除角膜是常见的,例如,用于改造角膜屈光性质,以便纠正屈光误差,例如散光、近视和隐性远视。

[0004] 射频切除(RFA)是世界上最流行的最低程度侵入的热切除技术。RFA 采用射频能量来破坏心脏组织中的异常电途径,用于例如,治愈多种心律失常例如室上性心动过速,吾-巴-怀三氏综合征,室性心动过速和心房颤动。通过导管将能量发射探头(电极)置于心脏中。新的切除技术包括冷冻消融、微波切除和高强度聚焦超声(HIFU)切除,其中使用声能。

[0005] RFA 扩展了某些肿瘤患者的治疗选择。最低程度侵入的、图像引导的疗法现在可以提供分离的或局部的肿瘤性疾病的有效局部治疗,且也可以用作常规手术、全身性化疗或辐照的辅助。RFA 的其它临床应用包括,治疗具有肝癌、肾、肾上腺和前列腺肿瘤的患者,良性前列腺增生,疼痛的或异常的神经组织,和对常规疗法无响应的疼痛的软组织或骨量。

[0006] 光动力学治疗(PDT)

[0007] 光动力学治疗(PDT)是一种相对新的治疗方式,因为它在治疗癌症和黄斑变性中的应用而广为人知。随着新的光敏剂、治疗方案和其它临床应用的发展以及对该技术与日俱增的基本理解,PDT 在临床中快速成熟。在美国,几种 FDA 批准的 PDT 药物正在应用中,其它药物正在临床前和临床试验的不同阶段。

[0008] PDT 包含 2 种在治疗部位结合、以依赖于氧的方式诱导细胞和组织损伤的无毒组分:全身或局部地施用的无毒的光敏剂药物,和局部地递送到治疗部位的匹配波长的无害光。药物的光敏化引起能量或电子转移至分子氧,导致立即在局部产生细胞毒性的活性氧簇(ROS)。依赖于药物和治疗方案,光毒性可以指向靶组织或肿瘤细胞或各个脉管系统。这些基团在生物环境中的半衰期非常短( $< 0.04 \mu s$ ),使它们的扩散距离限制在 $< 0.02 \mu m$ ,在实践中使损伤限制在受照区域。与肿瘤的手术切除相比,静脉注射施用光敏剂后的 PDT 可以通过光纤递送到内部损伤。因而,可以将 PDT 定义为高度受控的、最低程度侵入的局部治疗。与其它临床的激光切除技术不同,在 PDT 中,通常使用低能量激光,递送数百 mW/治疗部位。

[0009] 已经描述了用于组织的光动力学切除的装置和方法。US 6,811,562 公开了用于治疗心脏组织的光动力学心脏切除治疗的程序和装置,其中使用所述的 PDT 技术在该组织中

形成损伤。WO 97/06797 公开了使用绿卟啉（例如 BPD）的 PDT，用于子宫内膜切除来治疗子宫内膜病症，例如功能障碍性子宫出血，月经过多，子宫内膜异位，子宫内膜瘤形成，早期妊娠的消灭和终止。没有公开装置。

**[0010] 宫外孕 (EUP)**

**[0011]** 人类的宫外孕 (EUP) 是胚胎在子宫外的异常植入。宫外孕的发病率是约 10-20 例/1000 怀孕。在二十世纪八十年代至九十年代之间，由于辅助生育技术应用的增加和盆腔炎性疾病流行，发达国家的宫外孕发病率有 3-4 倍增加。其它风险因素包括，不育症，以前的宫外孕，和盆腔手术。宫外孕的高发率使它成为美国所有妊娠有关的产妇死亡率的第二大原因和妊娠期前三个月妊娠有关的产妇死亡的主因。

**[0012]** 早期诊断对于宫外孕的成功治疗而言是关键的。在输卵管破裂之前的介入，会实现保守治疗，并促进生育力保持。今天，通过经阴道的超声波检查和测定血清  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素 ( $\beta$ -hCG) 水平的组合，在妊娠的前三个月较早地诊断出大多数病例。

**[0013]** 宫外孕的现有治疗选择包括药物的或手术的疗法。甲氨蝶呤药物治疗靶向胎盘和胚胎的快速分裂的细胞。甲氨蝶呤作为一种化疗药物，是一种强有力的抗代谢物，它抑制二氢叶酸还原酶、抑制 DNA 复制和细胞分裂。甲氨蝶呤的不良作用包括急性腹痛，肝功能受损，口腔炎，细胞减少症和罕见的肺炎。但是，药物治疗仅在特定患者（例如，胚胎体积大小小于 4cm，缺少胎心搏动和低血液  $\beta$ -hCG 水平）中是确定的宫外孕疗法，具有 70-95% 的成功率。

**[0014]** 大部分宫外孕患者需要手术治疗，无论是保守的（输卵管造口术）还是激进的（输卵管切除术）。保守手术的目的在于，通过仅去除植入的胚胎和胎盘，保留输卵管和以后的生育力。伴随该技术的主要风险因素是胎盘的不完全去除，这可能导致持续的疾病，需要进一步手术或甲氨蝶呤治疗，造成治疗失败（~ 15% 的患者）。激进手术包括切除妊娠的输卵管，高确定性地终止医学意外，但是通常导致生育力受损。另外，手术会产生其它风险，例如感染、出血和麻醉，以及骨盆粘连和机械性不育症的风险。长期的住院治疗和恢复时间使得手术与内科治疗相比具有明显更高的成本。

**[0015]** 宫外孕的高发率以及现有的治疗选择的缺点和限制，促使寻找新颖的治疗方式。

**[0016]** 肿瘤和新植入的妊娠之间的相似性是惊人的：二者都是在快速分裂的细胞群的基础上发展，其侵入周围的组织，并通过建立新血管系统，诱导血管发生。尽管存在这样的相似性，一项尝试光切除宫外孕的研究没有成功 (Yang 等人, 1993)。在该研究中，Yang 等人尝试使用 5-氨基乙酰丙酸 (5-ALA) 的全身施用与照射整个子宫喇叭的组合，光切除妊娠大鼠中的宫外孕。这导致治疗的喇叭中所有妊娠的终止，以及随后的高不育率（仅 66.2% 的经治疗的动物在治疗的喇叭中发生妊娠，显示 ~ 28% 的更低的植入胚胎），这指示持久的子宫内膜损害。相同研究组的后续研究报道了全身注射 5-ALA 和照射后大鼠子宫喇叭中所有胚胎的非选择性切除 (Yang 等人, 1994)。尽管有近至 2000 年相同研究组的评论 (Reid 等人, 2000)，还没有公开宫外孕切除方向的后续，但是相反，该研究组的注意力已经转移到子宫内膜切除，作为 5-ALA PDT 对子宫内膜异位的潜在疗法 (Yang 等人, 1996; Krzemien, 2002)。

## 发明内容

[0017] 本发明指向一种新颖的技术平台,其用于在受控的实时成像下通过光动力学装置最佳递送最低程度侵入的内部治疗。

[0018] 在一个方面,本发明涉及通过在靶组织中照射光敏剂药物进行焦点组织切除的内窥镜成像光动力学治疗系统,所述系统包含内窥镜部件,用于定位靶组织和监视切除介入的实时成像组件,治疗光系统,和任选地,药物递送模块,其中所述成像组件包含具有用于插入治疗光系统的柔性光导管的操作通道的柔性变换器,和任选地,药物递送模块的柔性药物递送导管。

[0019] 在另一个方面,本发明提供了使用本发明的内窥镜成像光动力学治疗系统对有需要的个体的靶组织进行焦点组织切除的方法。

[0020] 本发明的系统和方法通过焦点组织切除可以用于治疗多种疾病、障碍和病症,具体地,用于在宫外孕(EUP)治疗中胎儿胎盘单位的光动力学切除。

[0021] 附图简述

[0022] 在附图中,相似的参照字符涉及不同视图中的相似特征,以便于对比。

[0023] 图 1A-1E 是本发明的内窥镜成像光动力学治疗系统(EIPS)和其组件的一个实施方案的示意图:1A-内窥镜部件;1B-实时成像组件;1C-药物递送模块;1D-治疗光系统;1E-柔性伺服导管。

[0024] 图 2A-2E 描述了实时成像组件的柔性变换器和操作通道之间的连接的不同显示。

[0025] 图 3A-3B 是为生殖道介入设计的图 1 的 EIPS 的子宫内插入的示意图,显示了在宫外孕(EUP)的情况下输卵管中的胎儿胎盘单位。

[0026] 图 4A-4D 分别描述了宫外孕模型中的柔性变换器(4A)和针(4B)插入、药物注射(4C)、光纤插入和治疗照射(4D)。

[0027] 图 5A-5C 描述了 PMRDA- 子宫 PDT 实验布置和结果。(5A) 显示了照射步骤期间大鼠胎盘 PDT 操作的布置(细节参见材料和方法)。(5B) 显示了在 PDT 当天(E14,左上图)或 PMRDA-PDT 后 48h(E16,左下图)或治疗之前(E14,右上图)或治疗之后 48h(E16,右下图)的 LC/DC 对照,为治疗选择的暴露的含有胚胎的大鼠子宫(用黄色圆圈标记)。可以观察到选择的胎儿胎盘单位(皱缩和变色,左下图)和对照操作后未受伤害的胚胎(正常大小和颜色,右下图)的 PDT- 诱发图像的子宫内肉眼检查分析。(5C) 子宫 PMRDA-PDT 结果总结:竖条将 PMRDA-PDT 后(11/14 胚胎,78.6%)、LC(1/8 胚胎,12.5%)和 DC(3/8 胚胎,37.5%)的胚胎-胎盘单位破坏表示为胚胎死亡率。虚线代表治疗的大鼠中未治疗的胚胎的死亡率(UN,13/230 胚胎,5.7%)。PMRDA 是 3<sup>1</sup>- 氧 -15- 甲氧基 - 羰基甲基 - 红菌绿素 -13<sup>1</sup>,17<sup>3</sup>- 二(2-N<sup>2</sup>- 二甲氨基乙基)酰胺钯。E14 和 E16 分别是第 14 和 16 天的胚胎。LC 是光对照。DC 是暗对照,如材料和方法中的“体内 PDT 方法”所述。

[0028] 图 6A-6J 描述了未治疗的胎盘(E16)(6A-6F)和 PMRDA-PDT 后(6G-6J)的子宫-胎盘组织的组织学显示:(6A) 在 E16 时完整胎盘的总图。(6B) 重度血管化的含有血管的子宫壁(Bv.)。(6C) 迷宫层。(6D) 海绵丝细胞层。(6E) 完整胚胎总图。(6F) 界限清楚的完整结构的放大图(Vt.-椎骨,Ln.-肺,Ht.-心脏,Lv.-肝)。(6G) 在 E16 时 PMRDA-PDT 治疗的胎盘和胚胎的总图(Ut.-子宫)。(6H) 部分溶解的、重度坏死的胚胎,含有边界不清的结构(Vt.-椎骨)。(6I) 具有免疫细胞渗入(Nif)和可见出血(Hm.)的受损伤的胎盘。(6J) 受



损伤的胎盘血管 (Bv.)。刻度条 :在 6A、6E 和 6G 中,1mm,在 6B-6D、6F 和 6H-6J 中,100  $\mu$  m。

[0029] 图 7A-7C 描述了 PDT 后大鼠的生育力评估。(7A) 检查来自第二次妊娠 (PDT 后,分娩,随后交配) 的妊娠大鼠 (~E8) 的大鼠子宫,以验证在两个子宫喇叭中的植入。Em. - 胚囊。Cv. - 宫颈。植入的胚囊在两个子宫喇叭中是明显的。(7B) 类似地治疗 (~E16) 的大鼠的子宫的磁共振成像。圆圈标记在子宫中的胚囊,箭头标记宫颈。植入在两个子宫喇叭中是明显的。(7C) PDT 治疗大鼠的产后胎仔 (在 7B 中照像),显示正常的、健康的胎仔。

[0030] 图 8A-8I 描述了分娩和幼仔断奶后的 PMRDA-PDT 大鼠的子宫的组织病理学分析。(8A) 分娩后约 22 天,对 PDT 后的子宫取样 (右边的喇叭 - 未治疗,左边的喇叭 - PDT)。分离子宫喇叭,在 carnoy 氏固定剂中固定,埋入石蜡,然后从未治疗的和 PDT 后的子宫喇叭制备切片 (分别是 8B-E 和 8F-I,如下染色 :H&E (8B 和 8F),抗 -SMA 抗体 (8C 和 8G) - 显示子宫壁的平滑肌层,抗 - 全 - 细胞角蛋白抗体 (8D 和 8H) - 显示子宫的子宫内膜层,和抗 -vWF 抗体 (8E 和 8I) - 显示子宫的脉管系统。组织学分析显示,在两种子宫喇叭 (PDT 后的或未治疗的) 中没有病理学发现,二者都显示最小的、在正常限度内的损伤,没有任何坏死区域。刻度条 :8A-1cm,8B-8D,8F-8H-200  $\mu$  m,8E 和 8I-100  $\mu$  m。

[0031] 实现本发明的方式

[0032] 本发明提供了一种基于内窥镜成像光动力学治疗系统 (EIPS) 的技术平台,其用于在受控的实时成像下通过光动力学装置最佳递送最低程度侵入的内部治疗,其中光敏剂施用可以局部地或全身地进行。

[0033] 本发明的 EIPS 通常由 3 个主要组件组成,它们协同作用,以提供精确且安全地进行操作所需的任务,同时各种仪器、控制板和监视器放置在患者的床侧,放置得便于医生的控制操作。

[0034] 本发明的 EIPS 适用于经阴道的焦点组织切除,尤其是在宫外孕 (EUP) 的情况下在异位的胎儿胎盘单位的切除。在下文中描述了这样的系统,其中阴道内插入的部件含有各个用于控制在治疗部位的交互功能的前端组件。但是,经过适当修改,EIPS 也可以变成在其它医学用途中的仪器,这时 PDT 可以用于治疗例如但不限于,恶性的和恶性前的损伤,妇科疾病,心脏学和其它心血管疾病,胃肠道损伤,呼吸系统疾病,尿道疾病,肌肉骨骼疾病,头和颈或神经元和脑治疗。

[0035] 在本发明的一个方面,提供了通过在靶组织中照射光敏剂药物进行焦点组织切除的内窥镜成像光动力学治疗系统,所述系统包含内窥镜部件,用于定位靶组织和监视切除介入的实时成像组件,治疗光系统,和任选地,药物递送模块,其中所述成像组件包含具有用于插入治疗光系统的柔性光导管的操作通道的柔性变换器,和任选地,药物递送模块的柔性药物递送导管。

[0036] 如本文中定义的,术语“靶组织”是指任何生物组织或它的一部分,包括血液和 / 或淋巴管,它是焦点组织切除的目标,包括,例如,一群细胞,一个组织,一个身体部分或一个器官。当治疗宫外孕时,靶组织也可以是胚胎 / 胎儿或胎盘或其部分。

[0037] 在一个实施方案中,本发明提供了一种 EIPS,其中 :

[0038] (a) 所述内窥镜部件包含控制手柄、操作手柄和应用连接管 ;

[0039] (b) 所述实时成像组件包含用于引导所述靶组织的定位和监视所述靶组织中的切除介入的工具,和具有操作通道的柔性变换器 ;

[0040] (c) 所述治疗光系统包含光源、柔性光导管和光系统的操作开关 ;和

[0041] (d) 所述药物递送模块,如果存在,包含适合向靶组织注射光敏剂药物的柔性药物递送导管,药物递送工具和可注射形式的光敏剂药物。

[0042] 根据本发明的一个实施方案,治疗光系统的柔性光导管和药物递送模块的柔性药物递送导管,如果存在,插入实时成像组件的柔性变换器的操作通道中,例如,经由柔性伺服导管。

[0043] 内窥镜部件 (a) 的控制手柄可以是手动的或计算机控制的,包含邻近的柄和至少一个伺服口。当存在 2 个伺服口时,一个用于插入实时成像组件的柔性变换器,如下所述,另一个可以用于例如,洗涤组织,从组织抽吸,插入针吸活组织检查 (以对来自异常区域的细胞取样用于实验室试验),取出一片息肉、胆结石、异物或支架等。

[0044] 内窥镜部件的操作手柄优选地包含用于引导和弯曲具有柔性药物递送导管的柔性变换器 (如果存在) 和柔性光导管指向靶组织的工具。所述工具可以是机械的,例如导航盘,或计算机辅助的、计算机控制的、计算机操作的或无线的。

[0045] 用于定位靶组织和监视切除介入的实时成像组件可以是任意的成像组件,例如,不限于,超声 (US),磁共振成像 (MRI),计算机断层扫描 (CT),正电子发射断层摄影 (PET),基于光的视频,或它们的任意组合,或任何其它或将来的成像技术,且在适当时,也可以用于测量靶组织的大小。

[0046] 任何适当的光源可以用于治疗光系统中,例如二极管激光器,优选地具有若干可变的输出通道。优选地,二极管激光器发射其波长与光敏剂药物的一个或更多个吸收峰匹配的光束。治疗光系统的操作开关可以是踏板。

[0047] 在本发明的一个实施方案中,治疗光系统的柔性光导管配有前端眼,以提高靶组织的观察和定位。

[0048] 根据本发明的一个实施方案,将治疗光系统的柔性光导管插入靶组织或与它非常接近的位置,同时通过柔性变换器的操作通道插入药物递送模块的柔性药物递送导管。在另一个实施方案中,在插入柔性药物递送导管后,将柔性光导管插入靶组织或与它非常接近的位置,这需要在插入柔性光导管之前,抽出柔性药物递送导管。

[0049] 图 1 描述了本发明的 EIPS 的一个实施方案,其包含 :内窥镜部件 100 (1A) ;实时成像组件 40 (1B) ;药物递送模块 50 (1C) ;治疗光系统 60 (1D) ;和柔性伺服导管 70 (1E)。

[0050] 图 1A 示意地解释了本发明的内窥镜部件 100 的一个实施方案,其包含控制手柄 10,操作手柄 20 和应用连接管 30。在该实施方案中,控制手柄 10 用于手工控制,且包含邻近的柄 11,下伺服口 12 和上伺服口 13。但是,控制手柄也可以设计成计算机辅助的或计算机控制的手柄,例如,操纵杆,鼠标等。

[0051] 根据装置的设计,伺服口也可以在不同位置,例如,一个在左边,另一个在右边。一个伺服口用于插入实时成像组件的柔性变换器,而另一个伺服口可以用于如上所述的不同目的。

[0052] 内窥镜部件 100 的操作手柄 20 可以包含导航盘 21,其允许引导和弯曲柔性伺服导管 70 和实时成像组件 40 指向靶组织。所述的应用连接管 30 用于生殖道介入,且通过连接螺杆 31 连接至操作手柄 20,并通过非柔性导管 32 连接至柔性导管 33。但是,根据特定用途和在操作中涉及的靶组织和位置,可以修改应用连接管 30 的大小和形状。

[0053] 图 1B 解释了本发明的实时成像组件 40 的一个实施方案,其包含成像系统 41 和用

于引导定位靶组织和监视靶组织（包括空间定向和血流量）中的切除介入的工具，后者由柔性变换器 42 组成，它包括用于插入柔性伺服导管 70（参见图 1E）的操作通道 43。在一个实施方案中，当介入是经阴道时，适当安排经阴道插入的柔性变换器 42 和柔性伺服导管 70，以将连续图像最佳地传递给成像组件 40 的外部监视器。

[0054] 根据本发明，用于定位靶组织和监视切除介入的实时成像组件 40 可以是超声（US），磁共振成像（MRI），计算机断层扫描（CT），正电子发射断层摄影（PET），基于光的视频，和任何其它已知的或将来开发的适合对生物材料成像的成像组件，或它们的任意组合。在一个优选的实施方案中，实时成像组件是可以检查和测量血管血流量的多普勒超声（超声多普勒）。实时成像组件 40 也可以用于测量靶组织的大小，例如，当操作用于切除/治疗宫外孕时，胚胎的大小。

[0055] 图 1C 解释了本发明的药物递送模块 50 的一个实施方案，其包含一次性使用的柔性药物递送导管 51，药物递送工具 52，针 53 和可注射形式的治疗性光敏剂药物。在本文解释的实施方案中，药物递送模块适用于将光敏剂药物注射给靶组织，药物递送工具 52 画成注射器，但是本发明包括适合注射药物的任何其它工具。尽管要注射的光敏剂药物溶液包含在药物递送工具 52 内，针 53 位于准备最佳注射进组织中的柔性药物递送导管的顶端。光敏剂可以包含在胶囊中，后者可以是各种体积，以适应适合靶组织特征（组织类型、大小等）的光敏剂剂量。在操作注射器 52 或可以控制在内窥镜部件的外部伺服末端处的药物递送的任何其它药物递送工具后，从胶囊释放光敏剂药物。所述胶囊可以包含在药物递送工具 52、柔性药物递送导管 51 或针 53 中。

[0056] 在本发明中使用的光敏剂药物可以是任意已知的光敏剂以及将来开发的适用于 PDT 的任意光敏剂，并根据要治疗的靶组织进行选择。光敏剂药物可以全身地注射给患者，在该情况下，药物递送模块功能可以不存在于系统中，或它存在于系统中，但是在介入中不使用。

[0057] 图 1D 解释了本发明的治疗光系统 60 的一个实施方案，其包含光源 61，具有适当的光透镜/扩散器 63 的柔性光导管 62 和操作开关 64。

[0058] 光源 61 可以是任意合适的光源，优选地是二极管激光器，它发射其波长与光敏剂药物的吸收峰之一匹配的光束，优选具有若干可变的输出通道的二极管激光器。在一个具体的实施方案中，二极管激光器是使用的标准的 PDT 二极管激光器（任选地具有若干 0.05-4W 可变的输出通道），例如，在前列腺癌治疗的临床 PDT 中，位于患者床侧。通过一个或更多个配有可选的前端眼（用于间隙光递送的扩散器或透镜 63）的柔性光导管 62，递送治疗性光剂量，为了最佳功能，所述柔性光导管在光系统中集合，并为了治疗性光剂量的最佳插入和递送，显示在部件顶端。在内部体间隙如膀胱（例如，膨胀的膀胱）中，使用从光纤尖端发出的光束，提供无间隙照射。当操作是经阴道治疗宫外孕时，最好地排列柔性光导管 62，以将介入导向要切除的靶组织，后者位于例如，输卵管、子宫峡部或宫颈中，实现治疗的最大功效和安全性。估计的治疗照射时间是数分钟左右。

[0059] 激光的波长与选择的光敏剂的吸收峰之一匹配（目前，在 500-850nm 的范围内估计）在该光谱范围和使用的强度内的光对胎儿或患者没有危险。估计要递送的光强度是在 50-500mW/1-5 分钟暴露的范围内，取决于柔性光导管 62、使用的照射模式、靶组织的性质和治疗的目的。

[0060] 在一个实施方案中,治疗光系统 60 的柔性光导管 62 配有前端眼。根据治疗的靶物和治疗的目的是,柔性光导管 62 可以插入靶组织或与它非常接近的位置,它可以在插入柔性药物递送导管 51(参见图 1C)的同时或之后插入。

[0061] 根据本发明,可以使用任意合适的操作开关 64,例如脚操作的、手操作的、运动操作的或计算机操作的开关。在本发明的一个优选的实施方案中,治疗光系统 60 的操作开关 64 是脚操作的开关,最优选踏板,如图 1D 所示。这样的脚操作的开关允许使用本发明的内窥镜成像光动力学系统的人操作治疗光系统 60,不需要使用他的手,手可能被系统的其它组件占用。

[0062] 图 1E 示意地解释了本发明的柔性伺服导管 70 的一个实施方案,适合容纳药物递送模块 50 的柔性药物递送导管 51 和治疗光系统 60 的柔性光导管 62。后者插入柔性伺服导管 70,以在 43 代表的操作通道出口(参见图 1B)处,分别呈现针和柔性光导管的顶端。

[0063] 根据本发明,实时成像组件 40 包含具有具有操作通道 43 的柔性变换器 42,柔性伺服导管 70 插入其中。本发明设想出放置柔性变换器 42 和含有插入的柔性伺服导管 70 的操作通道 43 的几种可能。原则上,操作通道 43 可以是在内部,即置于变换器 42 内,或在外部,置于不同位置,如图 2A-2E 所示。

[0064] 在图 2A 中,操作通道 43 置于柔性变换器 42 内。图 2B 解释了一种可能,其中操作通道 43 设计成柔性变换器 42 中的槽。在图 2C 中,操作通道 43 与柔性变换器 42 沿着整个长度相连接。图 2D 解释了一种可能,其中操作通道 43 具有用于连接柔性变换器 42 的槽 44 的连接工具 45。在图 2E 中,柔性变换器 42 具有用于连接操作通道 43 的槽 47 的连接工具 46。

[0065] 在图 2A-2E 中,左侧显示药物递送模块 50 的柔性药物递送导管 51 和治疗光系统 60 的柔性光导管 62,后者插入包含在操作通道 43 内的柔性伺服导管 70 中。

[0066] 当操作通道 43 放置在柔性变换器 42 内部时,操作通道 43 和柔性伺服导管 70 的大小总是由柔性变换器 42 的大小预先决定。当操作通道 43 是在外部时,如图 2C-2E 所示,柔性伺服导管 70 的直径可以大于柔性变换器 42 的直径。

[0067] 本发明的内窥镜成像光动力学治疗系统(EIPS)用于在受控的实时成像下,通过局部或全身光敏剂施用,通过光动力学装置最佳递送最低程度侵入的内部治疗。本发明的 EIPS 可以用于需要组织切除且可以应用 PDT 的多种医学用途,例如,但不限于,用于治疗生殖道疾病、障碍或损伤;胃肠道损伤;心脏病,例如,房性心律失常,心房颤动和室性心动过速;呼吸系统疾病;泌尿道疾病;肌肉骨骼疾病;中枢神经系统(CNS)疾病;恶性前的和恶性的损伤;良性肿瘤例如良性前列腺增生(BPH)和血管瘤;和包括脑在内的所有器官中的恶性肿瘤和赘生物。

[0068] 应当理解,本发明的 EIPS 的所有操作也可以是由软件控制的和操作的,例如,由个人电脑或专用装置来控制,本发明包括这些实施方案。

[0069] 在图 1A-1E 中解释的 EIPS,和具体地,图 1A 的内窥镜部件,是操作雌性动物生殖道例如宫外孕的焦点组织切除的一个解释性实例。但是,本发明不限于该结构,而是包括其任何改进,尤其在应用连接管 30 中的改进,它可以改进和制作成适合用于任何其它组织。

[0070] 在一个优选的实施方案中,本发明的 EIPS 用于治疗生殖道的疾病、障碍或损伤,尤其用于治疗妇科疾病、障碍和异常,例如,但不限于,宫外孕(EUP),卵巢病状,子宫纤维瘤

(壁内的,粘膜下的或浆膜下的)和其它子宫损伤和肿瘤,骨盆子宫内膜异位,和子宫颈的、阴道的或外阴的损伤。

[0071] 在一个更优选的实施方案中,本发明的 EIPS 用于治疗宫外孕 (EUP)。

[0072] 下面的描述解释了图 1A-1E 的 EIPS 通过在靶组织中照射光敏剂药物,通过经阴道的焦点组织切除,用于治疗宫外孕的用途,其中所述靶组织是在异位的胎儿胎盘单位。大多数异位妊娠发生在输卵管中,在本领域称作“输卵管妊娠”;但是,植入也可以发生在宫颈、卵巢和腹部中。

[0073] 图 3A-3B 显示了在异位的胎儿胎盘单位的焦点组织切除的示意图,其中使用图 1 所示的内窥镜成像光动力学治疗系统。

[0074] 图 3A 描述了 EIPS 的应用连接管 30 的柔性导管 33 的受控制的经子宫颈插入。显示了输卵管,在右侧发生宫外孕 (EUP)。

[0075] 图 3B 描述了 EIPS 的输卵管导管插入术,即含有插入的操作通道 43 的柔性变换器向宫外孕目标的经阴道插入。成像系统由 41 表示 (参见图 1B)。为了治疗宫外孕,在进行介入的同时,候选患者处于切会阴卧位。在一个优选的实施方案中,成像组件 40 的柔性变换器 42 插入内窥镜部件 100 的控制手柄 10 的伺服口 12/13 之一,其经阴道插入子宫颈管,在接近目标的整个途中处于实时成像引导下,例如,超声。根据需要通过超声波检查和超声多普勒检查目标宫外孕,或者如上所述,可以使用替代性的成像技术替换超声波检查。

[0076] 图 4A-4D 是宫外孕介入的后续步骤的图解。接着将柔性伺服导管 70 插入成像组件 40 的柔性变换器 42 的操作通道 43,进一步推向宫外孕目标 (图 4A)。放置柔性伺服导管 70 (没有显示,因为它在 43 内部),并在超声引导下用内窥镜部件 100 的导航盘 21 对准适当的注射部位。也可以穿过内窥镜部件 100 的伺服口 12/13 中的另外一个,插入导管,用于冲洗和抽吸生殖道分泌物和血液,根据需要而定。

[0077] 穿过柔性伺服导管 70 插入药物递送模块 50 的柔性药物递送导管 51,并导向目标宫外孕,从而将针 53 送到目标宫外孕,以允许通过递送工具 52 注射光敏剂药物 (以可注射形式) (图 4B)。在适当时,将注射器针 53 插入宫外孕 (图 4B)。然后将治疗性光敏剂药物注射进胎儿胎盘单位 (图 4C)。药物递送注射器 52 连接在柔性药物递送导管 51 的外侧。

[0078] 在适当时,抽出药物递送模块的柔性药物递送导管 51,穿过柔性伺服导管 70 插入具有光透镜 / 扩散器 63 的治疗光系统 60 的柔性光导管 62,并放置就位 (图 4D)。在一个实施方案中,不抽出柔性药物递送导管 51,与柔性药物递送导管 51 同时,将柔性光导管 62 插入靶组织或与它非常接近的位置。

[0079] 图 4D 描述了在宫外孕靶物处光敏剂药物的注射部位,光源的柔性光导管 62 的治疗照射。在适当的时间间隔后,用脚操作的开关 64 (参见图 1D) 将光开关置于“开”在靶组织诱发光损伤和组织切除所需的计划时间段。照射步骤结束后,从患者体内抽出 EIPS。

[0080] 在图 3 和 4 中所述的装置和技术是指根据本发明在女人中的介入,其中使用多普勒超声技术的实时成像组件会为实时引导和监视经阴道介入 (包括空间定向和血流量) 提供工具。适当安排经阴道插入的柔性变换器和柔性伺服导管,以将连续图像最佳地传递给实时成像组件的外部监视器。实时成像组件连续报告装置的插入过程、胎儿胎盘单位的定位和识别、以及它在输卵管或其它异常定位的胎位 (例如,子宫内膜或宫颈) 内的位置,且在患者的诊断和治疗的计划 / 执行中起辅助作用。另外,实时成像组件连续报告治疗过程

和治疗终点,其中使用现有的或将来的适合特定治疗的技术。

[0081] 本发明另外提供了使用根据本发明的内窥镜成像光动力学治疗系统对靶组织进行焦点组织切除的内窥镜方法。在这些方法中,可以如下注射光敏剂药物:使用本文所述的药物递送模块进行局部注射,或全身注射,例如通过静脉内输注。可以在插入 EIPS 之前或装置就位且为操作/照射准备好后,注射光敏剂药物。在一个优选的实施方案中,在整个照射步骤中,通过连续输注,施用光敏剂药物。

[0082] 在一个实施方案中,本发明提供了使用根据本发明的内窥镜成像光动力学治疗系统对靶组织进行焦点组织切除的内窥镜方法,所述方法包含:

[0083] (i) 将内窥镜部件 (a) 插入连通靶组织的个体体腔;

[0084] (ii) 穿过内窥镜部件的伺服口,插入实时成像组件的柔性变换器 (b);

[0085] (iii) 在所述实时成像组件的辅助下,将柔性变换器引导至靶组织,并定位靶组织;

[0086] (iv) 穿过柔性变换器的操作通道,插入药物递送模块 (d) 的柔性药物递送导管,推向靶组织,并在实时成像引导下,使用导航盘或计算机操作的工具,放置柔性药物递送导管,并使其对齐在靶组织处或其附近的适当注射部位;

[0087] (v) 用药物递送工具,将光敏剂药物直接注射进靶组织或其附近;

[0088] (vi) 抽出柔性药物递送导管;

[0089] (vii) 穿过柔性变换器的操作通道,插入治疗光系统 (c) 的柔性光导管,并将柔性光导管放置在靶组织附近;

[0090] (viii) 递送治疗性光剂量给靶组织,从而在靶组织中诱导光损伤和组织切除;和

[0091] (ix) 抽出内窥镜成像光动力学治疗系统。

[0092] 在另一个实施方案中,本发明提供了使用根据本发明的内窥镜成像光动力学治疗系统对个体的靶组织进行焦点组织切除的内窥镜方法,所述方法包含:

[0093] (i) 将内窥镜部件 (a) 插入连通靶组织的个体体腔;

[0094] (ii) 穿过内窥镜部件的伺服口,插入实时成像组件的柔性变换器 (b);

[0095] (iii) 在所述实时成像组件的辅助下,将柔性变换器引导至靶组织,并定位靶组织;

[0096] (iv) 穿过柔性变换器的操作通道,并行地插入药物递送模块 (d) 的柔性药物递送导管和治疗光系统 (c) 的柔性光导管,推向靶组织,并在实时成像引导下,使用导航盘或计算机操作的工具,放置柔性药物递送导管,并使其对齐在靶组织处或其附近的适当注射部位;

[0097] (v) 用药物递送工具,将光敏剂药物直接注射进靶组织或其附近;

[0098] (vi) 将柔性光导管放置在靶组织附近;

[0099] (vii) 递送治疗性光剂量给靶组织,从而在靶组织中诱导光损伤和组织切除;和

[0100] (viii) 抽出内窥镜成像光动力学治疗系统。

[0101] 在一个实施方案中,穿过插入在柔性变换器的操作通道中的柔性伺服导管,插入药物递送模块的柔性药物递送导管和治疗光系统的柔性光导管。

[0102] 如本文使用的,术语“个体体腔”是指为了实现靶组织中的切除治疗可以在其中插入本发明的内窥镜系统的器官或组织的任何空腔、内腔或其它内部空间。

[0103] 本发明另外提供了使用根据本发明的包含内窥镜部件 (a)、实时成像组件 (b) 和治疗光系统 (c) 的内窥镜成像光动力学治疗系统对个体的靶组织进行焦点组织切除的内窥镜方法,所述方法包含:

[0104] (i) 给个体全身地注射 / 输注光敏剂药物;

[0105] (ii) 将内窥镜部件 (a) 插入连通靶组织的个体体腔;

[0106] (iii) 穿过内窥镜部件的伺服口,插入实时成像组件的柔性变换器 (b);

[0107] (iv) 在所述实时成像组件的辅助下,将柔性变换器引导至靶组织,并定位靶组织;

[0108] (v) 穿过柔性变换器的操作通道,插入治疗光系统 (c) 的柔性光导管,推向靶组织,并将柔性光导管放置在靶组织附近;

[0109] (vi) 递送治疗性光剂量给所述靶组织,从而在靶组织中诱导光损伤和组织切除;和

[0110] (vii) 抽出内窥镜成像光动力学治疗系统。

[0111] 在一个优选的实施方案中,本发明提供了使用包含内窥镜部件、实时成像组件、药物递送模块和治疗光系统的内窥镜成像光动力学治疗系统对雌性动物患者的宫外孕 (EUP) 胎儿胎盘单位进行焦点组织切除的方法,所述方法包含:

[0112] (i) 将内窥镜部件插入宫外孕雌性动物患者的阴道;

[0113] (ii) 穿过内窥镜部件的伺服口,插入实时成像组件的具有操作通道的柔性变换器;

[0114] (iii) 在所述实时成像组件的辅助下,穿过阴道引导柔性变换器到目标宫外孕,并定位目标宫外孕;

[0115] (iv) 穿过柔性变换器的操作通道,插入药物递送模块的柔性药物递送导管,推向目标宫外孕,并在实时成像引导下,使用导航盘或计算机操作的工具,放置柔性药物递送导管,并使其对齐在目标宫外孕处或其附近的适当注射部位;

[0116] (v) 使用药物递送模块的药物递送工具,将光敏剂药物直接注射进目标宫外孕;

[0117] (vi) 抽出柔性药物递送导管;

[0118] (vii) 穿过柔性变换器的操作通道,插入治疗光系统的柔性光导管,推向目标宫外孕,并将柔性光导管放置在目标宫外孕附近;

[0119] (viii) 递送治疗性光剂量给所述目标宫外孕,从而诱导目标宫外孕胎儿胎盘单位的光损伤和组织切除;和

[0120] (ix) 抽出内窥镜成像光动力学治疗系统。

[0121] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了使用包含内窥镜部件、实时成像组件、药物递送模块和治疗光系统的内窥镜成像光动力学治疗系统对雌性动物患者的宫外孕 (EUP) 胎儿胎盘单位进行焦点组织切除的方法,所述方法包含:

[0122] (i) 将内窥镜部件插入宫外孕雌性动物患者的阴道;

[0123] (ii) 穿过内窥镜部件的伺服口,插入实时成像组件的具有操作通道的柔性变换器;

[0124] (iii) 在所述实时成像组件的辅助下,穿过阴道引导柔性变换器到目标宫外孕,并定位目标宫外孕;

[0125] (iv) 穿过柔性变换器的操作通道,并行地插入药物递送模块的柔性药物递送导管和治疗光系统的柔性光导管,推向目标宫外孕,并在实时成像引导下,使用导航盘或计算机操作的工具,放置柔性药物递送导管,并使其对齐在目标宫外孕处或其附近的适当注射部位;

[0126] (v) 使用药物递送模块的药物递送工具,将光敏剂药物直接注射给目标宫外孕;

[0127] (vi) 将柔性光导管放置在目标宫外孕附近;

[0128] (vii) 递送治疗性光剂量给所述目标宫外孕,从而诱导目标宫外孕胎儿胎盘单位的光损伤和组织切除;和

[0129] (viii) 抽出内窥镜成像光动力学治疗系统。

[0130] 下文中的实施例在大鼠宫外孕模型中进行。由于宫外孕不是实验动物中的天然的或可诱导的状况,必须发现适合该研究的模型。在该研究中为子宫内光动力学胎儿-胎盘切除选择的大鼠模型产生了令人鼓舞的结果,显示出用于临床宫外孕治疗的希望,尽管实际上大鼠所暴露的风险比在孕妇中所预见到的更大:(i) 对大鼠进行透子宫 PDT 腹部手术,而对于孕妇,提出最低程度侵入的经阴道方案;(ii) 已经安全地切除了单个选定的胎儿胎盘单位(在一窝 7-12 个中),没有可检测的侧面或侧支的损伤,而妇女的异位妊娠是唯一靶物,不需要避免任何邻近的胚胎;(iii) 透子宫施用 PDT 在大鼠中没有替代方案,而为妇女的 EUP-PDT 提出的最低程度侵入的经阴道的方案允许将治疗直接递送进胎盘(通过内窥镜工具);和(iv) 当 PDT 后必须保持功能完整性时,特别在分娩过程中预见到的肌肉应激过程中,使用大鼠子宫作为输卵管的模型(不是同源的)具有更高的风险,尽管是合理的。

[0131] 总之,与根据本发明为雌性动物患者提出的经阴道方案相比,在大鼠中的介入对子宫具有明显更严重的、病态的和潜在的伤害。重要的是发现,在所有测试的大鼠中,妊娠正常结束(子宫完整性以及正常的平滑肌强度的证据),且保留生育潜力(图 5B,6-8)。PDT 后大鼠子宫的组织学证据指向:(i) 没有粘连或瘢痕化,表明减少的其它宫外孕可能性(在人类中),如通过全-细胞角蛋白染色所揭示的;(ii) 治疗和随后的分娩之后子宫壁的结构完整性,且没有破裂(如通过 SMA 染色所证实的);和(iii) 没有血管畸形、血栓形成或其它长期血管效应(vWF 染色)(图 8)。上面的结果表明,胎盘 PDT 不会对宫外孕患者的输卵管产生严重有害的作用。

[0132] 关于对胎儿胎盘单位产生的光动力学损伤,进行 PDT 的胎儿胎盘单位的组织学分析证实了对严重损伤的目标胎儿胎盘单位的突出作用,尽管子宫组织保持完整(图 6)。这些发现指示该治疗方法的局限性质以及在母体组织中没有光敏剂。令人感兴趣地,存在下述情况,即通过 PDT 治疗的胎儿胎盘单位仅表现出部分胎盘损伤,而妊娠终止(数据未显示)。这表明,胎盘的部分损伤可能是足够的,但是成功的结果所需的损伤程度可以变化。尽管在实体瘤的 PDT 中全身地施用药物,这里建议向胎盘间质中局部地施用药物。因此,对胎盘产生的损伤可以是简单的损伤、直接的细胞光毒性以及药物散布进胎儿-胎盘循环后对血管组分的光损伤的混合。病理学分析揭示了细胞和血管效应的证据(图 6H-J)。终止妊娠的胎儿-胎盘对照(UN,LC 和 DC)的病理学分析证实了不同程度的坏死(10-50%),表明损伤源自 PDT 诱导的光损伤以外的原因,例如机械损伤和/或药物对胎儿胎盘单位的黑暗毒性。

[0133] 在光动力学介入时大鼠胚囊的大小(在 E14 时直径约 2cm)类似于适合保守治疗



的人子宫外妊娠的大小（直径<4cm）。与妊娠终止导致流产的人类不同，在啮齿动物中，胚胎的死亡率随着在子宫内逐渐吸收达到顶点，这允许它们的治疗后检查。

[0134] 如上所述，以前报道的唯一通过 PDT 方式解决宫外孕问题的尝试（Yang 等人，1993,1994）是在二十世纪九十年代早期的采用一个非常不同的方案。给 E10 的妊娠大鼠全身施用具有慢清除率以及低劣的光化学性质的光敏剂 5-ALA，然后给整个子宫喇叭照射高达 30 分钟，导致当在 E17 检查时大量的子宫内膜切除和治疗的子宫喇叭中所有胚胎的丧失。此外，1/3 的治疗的动物在 PDT 后不受孕，没有报道不可能的在治疗的子宫喇叭中再次受孕。在该情况下，妊娠终止可能是抗-子宫内膜效应的结果，不是由于对任何单个特定胚胎的直接损伤。这些或其它研究人员没有报道这些研究的后续进展。该研究组的后续报道集中在使用 5-ALA-PDT 作为子宫内膜异位的潜在疗法进行的子宫内膜切除（Krzemien 等人，2002）。

[0135] 在下文的实施例中公开的方法克服了上面尝试用 5-ALA 进行 PDT 来终止妊娠所造成的不良作用（子宫内膜损伤，不育，全身光敏感性）。在本文的实施例中使用的新颖的光敏剂（PMRDA），象其它细菌叶绿素-衍生的 PDT 药物一样，具有若干重要的胜过以前使用的 5-ALA 的优点：(i) 近红外线光谱吸收，允许更大治疗体积的光更深的组织穿透；(ii) PMRDA 可以在施用后立即光敏化，不需要象 5-ALA 一样先代谢转化成光敏形式，允许手术中应用和缩短操作；(iii) 快速的清除产生微弱的或没有皮肤光毒性（因为局部施用药物，与该操作无关）；和 (iv) 在该研究中在局部施用低剂量，通过将损伤仅仅限制在含有光敏剂的组织，并避免对透照的子宫壁的损伤，减少可能的对邻近组织和器官的光损伤。

[0136] 在本文实施例中公开的用 PDT 终止妊娠的几乎 80% 成功率，与使用包括 WST09 和 WST11 在内的其它细菌叶绿素衍生的光敏剂（Zilberstein 等人，2001；Koudinova 等人，2003；Preise 等人，2003；Mazor 等人，2004；Plaks 等人，2004；Kelleher 等人，2003；Kelleher 等人，2004）在若干小鼠和大鼠肿瘤模型中进行 PDT 得到的成功率范围（单个治疗期后，69-92% 肿瘤消失）相一致。

[0137] 潜在地，使用细菌叶绿素衍生的光敏剂（如 PMRDA 和其它）进行 PDT 的妇科应用，可以扩展到超出宫外孕治疗，例如，骨盆子宫内膜异位，子宫纤维瘤，卵巢的、外阴的、阴道的和子宫颈的损伤，生殖系统的癌前的和恶性的肿瘤。Allison 等人（2005）最近综述，使用 5-ALA、**Foscan<sup>®</sup>** 或 **Photofrin<sup>®</sup>** 作为光敏剂在妇科中进行 PDT 应用的主要障碍是，治疗和皮肤光毒性的深度不够。应用基于 Pd- 细菌叶绿素的光敏剂，具有克服这些缺点的巨大前景，这归因于它们优越的性质，如在癌症治疗中所证实的（Koudinova 等人，2003；Weersink 等人，2005）。

[0138] 总之，该研究首次证实，胎盘-PDT 是一种可应用的、非常有效的、保持生育力的介入，能选择性地切除特定大鼠胎儿胎盘单位，没有显著的局部或全身不良作用，并指示它可能在临床上转用于治疗遭受宫外孕的妇女，提供高度受控的、局部的、短的和节省成本的最低程度侵入的方式。

[0139] 根据本发明提出的在大鼠宫外孕模型中的介入操作是局部的、非常精确的，允许特异性地切除一窝中选定的胚胎，且用时短（几分钟）。另外，提供的方法对治疗的母畜和邻近胚胎没有有害作用，完全保留生育力。

[0140] 在本发明的一个实施方案中，通过本发明的内窥镜成像光动力学治疗系统，将光

敏剂药物和治疗光局部地递送进胎儿胎盘单位,从而实现异常妊娠的焦点切除,不对输卵管造成机械损伤。因而,本发明的方法会提供更高的成功率和最大的生育力保留。另外,胎儿与全身性母血系统的分离,会潜在地将 PDT 试剂限制在靶物(胎盘),从而防止母体暴露和不良作用。

[0141] 适合 PDT 的任意光敏剂都可以用于本发明中,例如批准的光敏剂光卟啉和 5-氨基乙酰丙酸(5-ALA),处于研究阶段的第二代光敏剂和在本申请人的下述专利和专利申请中公开的具体叶绿素和细菌叶绿素衍生物:EP 0584552, WO 97/19081, WO 00/33833, WO 01/40232, WO2004/045492 和 WO 2005/120573,它们都通过参考在此并入,如同在本文中完全公开一样。

[0142] 现在,将用下面的非限制性实例解释本发明。

## 实施例

[0143] 材料和方法

[0144] (i) 动物。在胚胎第 7-12 天(E7-E12),将妊娠的 10 周龄雌性 Wistar 大鼠(胎仔数  $10 \pm 2$ ) (Harlan Laboratories, Rehovot, Israel) 运送到实验室,适应至少 48h。所有动物实验设计得到 Weizmann Institutional Animal Care and Use Committee(IACUC) 的批准。

[0145] (ii) 光敏剂。 $3^1$ -氧-15-甲氧基羰基甲基-红菌绿素-13<sup>1</sup>, 17<sup>3</sup>-二(2-N<sup>2</sup>-二甲氨基乙基)酰胺钯(PMRDA),即在 WO 2005/120573 中公开的水溶性的、带正电荷的 Pd-细菌叶绿素衍生物,通过已知的方法在发明人的实验室中合成,或由 Steba Laboratories Ltd. (Israel) 友情提供,用作光敏剂。得到的 PMRDA 是粉末,在 -20°C 在黑暗中以氩(Ar)下保存。此后,将它溶于甲醇(MeOH),并在分光光度法测定浓度后,分成等分试样,在 Ar 下干燥,在 -20°C 在黑暗中保存备用。

[0146] (iii) 光源。使用 1W 755nm 激光器(CeramOptec, Bonn, 德国)。通过前端带有光纤的扩散器(Medlight S. A., Ecublens, 瑞士)递送光。

[0147] (iv) 体内 PDT 实验设计。使用 IMPAC6 系统(VetEquip Inc., Pleasanton, CA, USA),通过异氟烷吸入麻醉妊娠的大鼠(E14),背朝下地放置;给下腹剃毛,用 70% 乙醇洗涤,用无菌纱布包裹。通过分别切开皮肤和腹肌层,在下腹正中线切口(约 2cm 长)。使用圆镊子,从腹腔中轻轻拉出子宫,置于纱布上。在操作过程中,用无菌的 0.9% NaCl 溶液连续冲洗暴露的子宫(关于布置,参见图 5A, 5B)。随机选择一个胚胎进行治疗,并胎盘朝上地放置。然后将激光束指向暴露的胎盘极点,使用固定的可见光(630nm, 3mW)瞄准光线,为后续治疗照射放置激光束(6mm 光斑直径)。不需要屏蔽邻近的胚胎。通过透子宫注射(30G, 0.3ml, 胰岛素注射器)进胎盘,递送光敏剂 PMRDA(50  $\mu$ g/30  $\mu$ l 无菌盐水)。在 120 秒的药物/光时间间隔(DLTI)后,以透子宫方式从上面垂直于子宫向胎盘递送(300 秒)光照(100mW/cm<sup>2</sup>) (图 5A)。结束 PDT 后,将子宫放回腹腔。使用 9mm 手术夹夹住皮肤,使用无菌的 4-0 编织丝线缝合腹部切口。消退麻醉,将大鼠置于笼中,密切监视至少 48h。在它们的饮水中给动物饲喂镇痛剂(**Oxycod<sup>®</sup>**, 6ml/1)至少 48h。对照:暗对照(DC):胎盘施用光敏剂,不照射。光对照(LC):胎盘假注射无菌载体(盐水),然后用各个光剂量照射。未治疗对照(UN):治疗的大鼠中的所有未治疗的胎儿胎盘单位。

[0148] (v) 安死术。根据 IACUC 指南,通过 CO<sub>2</sub> 吸入处死动物。

[0149] (vi) PDT 后生育力评估。使治疗的大鼠达到分娩和幼仔断奶 (P21)。然后将能生殖的雄性引入笼子,让大鼠交配,直到通过每天的阴道涂片和触诊确定怀孕。通过磁共振成像 (MRI) 和 / 或通过动物处死和肉眼检查,验证两个子宫喇叭中的怀孕。为了充分证实 PDT 后大鼠的生育力,使 MRI 检查的大鼠怀上二胎分娩和幼仔断奶。

[0150] (vii) 妊娠大鼠的体内 MRI。通过腹膜内注射氯胺酮 / 安定 (1 : 1 v/v),麻醉妊娠的雌性大鼠 (E12-E16)。使用 volume coil,在水平的 4.7T Bruker-Biospec 光谱仪上获取磁共振图像。以 10ms 重复时间、3.5ms 回波时间、5° 翻转角、2 次扫描、128x128x128 矩阵大小、8x4x4cm<sup>3</sup> 视野,获取梯度回波 3D T<sub>2</sub> 加权序列。

[0151] (viii) 组织学。处死动物后,手术打开腹部,在宫颈处将子宫打结,取出,并置于 Carnoy 氏固定剂 (6 : 3 : 1 乙醇,氯仿和醋酸,按体积计) 或 Tris- 缓冲的 Zn 固定剂 (2.8mM 醋酸钙、22.8mM 醋酸锌和 36.7mM 氯化锌在 0.1M Tris 缓冲液中, pH 7.4) 中 48-72h。将固定的组织样品置于 70% 乙醇中,用石蜡包埋,并制备切片。用苏木精和曙红 (H&E) 对切片染色。使用下述抗体,进行特定细胞标记的免疫组织化学染色:绵羊抗 - 血管假性血友病因子 (vWF) (Serotec, Oxford, 英国),小鼠抗 - 全细胞角蛋白 (克隆 AE1/AE3, Zymed, San-Francisco, USA) 和小鼠抗 - 人平滑肌肌动蛋白 (SMA) (一种 SMC 标记) (克隆 1A4, Serotec, Oxford, 英国)。

[0152] (ix) 光学显微镜检查。使用配有 Nikon DXM1200F 数字照相机 (Nikon Instech Co., Kanagawa, 日本) 的 Nikon ECLIPSE E600 显微镜,拍摄显微照片。

[0153] (x) 照相术。使用 Fujifilm MX-2900ZOOM 数字照相机 (Fuji Photo Film Co., Tokyo, 日本),拍摄肉眼检查照片。

[0154] 实施例 1. 妊娠大鼠中选定的胎儿胎盘单位对局部基于 PMRDA 的 PDT 的响应

[0155] 为了评估采用 PDT 来切除一胎中的单个胚胎的可行性,开发并测试了使用 PMRDA 作为光敏剂进行胎盘-PDT 的新颖的操作。

[0156] 在 E14 的妊娠大鼠中进行光动力学治疗 (参见材料和方法 and 布置,图 5A)。手术接近后,通过局部胎盘内注射 PMRDA,然后照射,对胎儿胎盘单位进行 PDT。在 E16 进行肉眼检查分析和组织取样用于组织学检查。PDT- 切除的胎儿胎盘单位表现得变色和皱缩,经子宫吸收,而对照胚胎在大多数情况下表现得正常和无影响 (图 5B)。在有些在对照组 (未治疗 (UN), 光对照 (LC) 和暗对照 (DC)) 中观察到死亡的情况下,死亡的胎儿胎盘单位部分地或完全地皱缩和分解。在不确定的情况下,固定后胚囊的手术暴露允许更详细地检查胎儿胎盘单位的状态。然后切开整个子宫,固定,取样用于下面详述的组织学检查 (图 6)。

[0157] 用 PMRDA 对妊娠大鼠中的单个胚胎进行光动力学治疗,导致 11/14 的胚胎妊娠终止 (78.6%)。在对照大鼠 (每胎一个 LC 胚胎和一个 DC 胚胎,每个子宫喇叭一个治疗的胚胎) 中,LC 的胚胎死亡率是 1/8 (12.5%), DC 的胚胎死亡率是 3/8 (37.5%)。在共 22 胎 (14 个 PDT 和 8 个对照大鼠) 中,UN 胚胎的死亡率是 13/230 (5.7%) (图 5C)。

[0158] 这些结果清楚地证实,开发的光动力学胎儿-胎盘切除方法可以诱导靶向胚胎的丧失 (终止妊娠),不显著影响一胎中的其它胚胎。此外,该方法不会导致治疗的妊娠大鼠显著的死亡率,表现得有效且可再现,证明了需要进一步检查。

[0159] 实施例 2. 大鼠胎儿胎盘单位对局部子宫内 PDT 的响应的组织学分析

[0160] 接着组织学地检查具有周围子宫壁的固定的胎儿胎盘单位。图 6A-6F 描述了正常的未治疗的 (E16) 胎盘和胎儿的组织学。正常的胎盘看起来完整,具有下述可辨别的特征:(i) 重度血管化的妊娠的子宫壁 (图 6B);(ii) 子宫层,在这里胎儿血管穿过母体血池和发生交换,胎儿的有核的红细胞 (rbc) 标记胎儿的脉管系统 (图 6C);(iii) 海绵丝细胞层,具有它的特征性的‘中空细胞’外观 (图 6D);和 (iv) 胎儿,具有正常的界限清楚的解剖学特征 (图 6E),例如椎骨,心脏,肺和肝 (图 6F)。

[0161] 在 PMRDA-PDT 后的胎盘中,观察到严重的损伤。观察到完全坏死的胚胎,呈现边界不清的结构,处于分解和坏死状态,经历吸收 (图 6G-6H)。胎盘的特征在于水肿、充血和中等的、但是广泛的坏死,占它质量的约 70% (图 6I-6J)。存活的胎儿-胎盘 LC 和 DC 对照呈现正常的组织学,特征在于没有病理学发现。在致命损伤胎儿-胎盘对照的情况下,组织学检查揭示出 10-50% 坏死 (数据未显示)。

[0162] 重要的是,邻近治疗的胎盘的子宫表现得能生育 (图 6G),具有最小至轻度的多病灶中性白细胞浸润 (图 6I)。

[0163] 结论是,证实了胎盘 PDT 会在胎盘和胚胎组织中诱导高比例的严重的且显著的光损伤,这包括胚胎和胎盘组分的不同程度的出血 (血管损伤)、炎症 (免疫应答) 和坏死 (细胞损伤),同时使子宫组织避免可辨别的损伤。没有对子宫造成任何明显的损伤或损害,使我们进一步检查 PDT 后生殖系统的功能完整性。

[0164] 实施例 3. 通过胎盘 PMRDA-PDT 实现的成功的体内妊娠终止对妊娠结局和以后的生育力没有毒害作用

[0165] 为了检查 PMRDA-PDT 对治疗的妊娠大鼠的生育力的可能的功能影响,检查了 2 个参数:(i) 治疗的大鼠成功分娩一胎中的其它胎仔的能力 (指示子宫壁的功能完整性),和 (ii) PDT 后大鼠受孕的能力,植入光动力学地治疗的子宫喇叭 (指示子宫开放)。为此,治疗 6 只妊娠的大鼠,使它们实现分娩:4 只接受 PDT,2 只作为各自的对照操作 (每只大鼠一个 DC 和一个 LC 胚胎,每个子宫喇叭一种治疗)。所有 6 只大鼠实现正常分娩,生下 6-11 只幼仔,没有分娩后的母体或幼仔死亡。跟踪新生的幼仔,直到 P21 (断奶),发现正常发育。该结果表明,选定的单个胎儿胎盘单位的胎盘 PDT 对剩余的胎仔和以后的分娩没有不良作用。

[0166] 幼仔分离 (P21) 后,通过连续的阴道涂片,检查大鼠的正常动情周期的恢复。动情周期一旦开始,将能生殖的雄性引入笼子,让大鼠交配,目的是检查这些 PDT 后的大鼠的受孕和实现分娩的能力。结果是明确的,所有 6 只大鼠都怀孕 (胎仔数 6-11)。证实怀孕后,对大鼠进行磁共振成像检查,以验证治疗的和未治疗的子宫喇叭中正在进行的妊娠 (通过 MRI 检查出 5/6 大鼠) (图 7B)。通过大鼠处死和肉眼检查 3 只大鼠的子宫 (2 只进行胎盘 PDT,1 只进行对照操作),进一步验证了 MRI 结果 (图 7A)。使剩余的 3 只大鼠怀孕至足月。如上所述进行幼仔、母畜和母体照料,发现是正常的 (图 7C)。这些实验证实,用 PMRDA 进行局部体内胎盘 PDT 后,保留了大鼠的生育力,具体地,没有损害 PDT-治疗的子宫喇叭的再植入的能力。

[0167] 实施例 4. 在治疗和分娩-妊娠-分娩周期后子宫保留结构完整性

[0168] 验证了 PDT 后大鼠子宫的功能完整性后,进行组织学分析,以鉴别治疗可能产生的长期损伤。为此目的,在分娩后约 10 天 (治疗后 17-18 天),检查 PDT 后和对照操作的

大鼠的子宫。用标准的 H&E (图 8B 和 8F) 以及抗 -SMA 抗体 (一种 SMC 标记, 指示子宫壁完整性) (图 8C 和 8G)、抗 - 全 - 细胞角蛋白抗体 (一种上皮细胞标记, 指示子宫内膜完整性和没有粘连) (图 8D 和 8H) 和 vWF 因子 (一种内皮细胞标记, 指示血管完整性) (图 8E 和 8I), 对各个子宫染色。子宫的特征在于子宫内膜和子宫系膜中轻度至中度的器官出血, 这是妊娠后的子宫 (分娩后的子宫) 的典型。发现的唯一一类损伤是, 在子宫内膜 (在这里, 这样的存在是正常的) 和子宫系膜中存在少量的装载含铁血黄素的巨噬细胞 (噬铁细胞)。该发现 (噬铁细胞) 在 DC 子宫中最高, 在 PDT 后的子宫中更轻度。在任何检查的子宫中都没有发现坏死区域。各个组织学切片和不同的染色显示在图 8A-8I 中。

#### [0169] 参考文献

[0170] Allison R., Cuenca R., Downie G., Randall M., Bagnato V., Sibata C., PD/PDT for gynecological diseases. A clinical review, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2005, 2, 51-63

[0171] Kelleher D.K., Thews O., Scherz A., Salomon Y., Vaupel P., Combined hyperthermia and chlorophyll-based photodynamic therapy: tumour growth and metabolic microenvironment, Br J Cancer, 2003, 89, 2333-2339

[0172] Kelleher D.K., Thews O., Scherz A., Salomon Y., Vaupel P., Perfusion, oxygenation status and growth of experimental tumors upon photodynamic therapy with Pd-bacteriopheophorbide, Int J Oncol, 2004, 24, 1505-1511

[0173] Koudinova N.V., Pinthus J.H., Brandis A., Brenner O., Bendel P., Ramon J., Eshhar Z., Scherz A., Salomon Y., Photodynamic therapy with Pd-Bacteriopheophorbide (TOOKAD): Successful in vivo treatment of human prostatic small cell carcinoma xenografts, Int J Cancer, 2003, 104, 782-789

[0174] Krzemien A.A., Van Vugt D.A., Fletcher W.A., Reid R.L., Effectiveness of photodynamic ablation for destruction of endometrial explants in a rat endometriosis model, Fertil Steril, 2002, 78, 169-175

[0175] Mazor O., Brandis A., Plaks V., Neumark E., Rosenbach-Belkin V., Salomon Y., Scherz A., WST11, A novel water-soluble bacteriochlorophyll derivative; cellular uptake, pharmacokinetics, biodistribution, and vascular targeted photodynamic activity using melanoma tumors as a model, Photochem Photobiol., 2005, 81, 342-351

[0176] Plaks V., Koudinova N., Nevo U., Pinthus J.H., Kanety H., Eshhar Z., Ramon J., Scherz A., Neeman M., Salomon Y., Photodynamic therapy of established prostatic adenocarcinoma with TOOKAD: a biphasic apparent diffusion coefficient change as potential early MRI response marker, Neoplasia, 2004, 6, 22

[0177] Preise D., Mazor O., Koudinova N., Liscovitch M., Scherz A., Salomon Y., Bypass of tumor drug resistance by antivasculature therapy, Neoplasia, 2003, 5, 475-480

[0178] Reid R.L., Yang J.Z., Krzemien A., Melchior M.F., Van Dijk J.P., Hahn P.M., Van Vugt D.A., Greer P.A., Dickson E.F., Pottier R.H., Potential application

of PDT for treatment of endometriosis and ectopic pregnancy :Animal models. In Photomedicine in Gynecology and Reproduction. Basel :Karger., 2000, 302-307

[0179] Weersink R. A., Forbes J., Bisland S., Trachtenberg J., Elhilali M., Brun P. H., Wilson B. C., Assessment of cutaneous photosensitivity of TOOKAD(WST09) in preclinical animal models and in patients, Photochem Photobiol, 2005, 81, 106-113

[0180] Yang J. Z., Van Vugt D. A., Kennedy J. C., Reid R. L., Evidence of lasting functional destruction of the rat endometrium after 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic ablation :prevention of implantation, Am J Obstet Gynecol, 1993, 168, 995-1001

[0181] Yang J. Z., Van Vugt D. A., Melchior M. F., Hahn P. M., Reid R. L., Photodynamic ablation of early pregnancy in the rat with 5-aminolevulinic acid :a potential new therapy for tubal ectopic pregnancy in the human, Fertil Steril, 1994, 62, 1060-1065

[0182] Yang J. Z., Van Dijk-Smith J. P., Van Vugt D. A., Kennedy J. C., Reid R. L., Fluorescence and photosensitization of experimental endometriosis in the rat after systemic 5-aminolevulinic acid administration :a potential new approach to the diagnosis and treatment of endometriosis, Am J Obstet Gynecol, 1996, 174, 154-160

[0183] Zilberstein J., Schreiber S., Bloemers M. C., Bendel P., Neeman M., Schechtman E., Kohen F., Scherz A., Salomon Y., Antivascular treatment of solid melanoma tumors with bacteriochlorophyll-serine-based photodynamic therapy, Photochem Photobiol, 2001, 73, 257-266

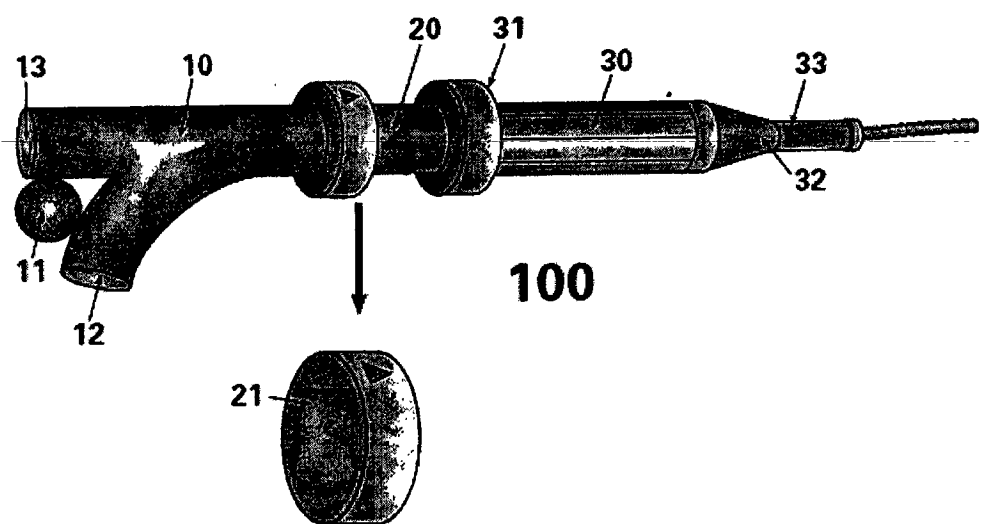


图 1A

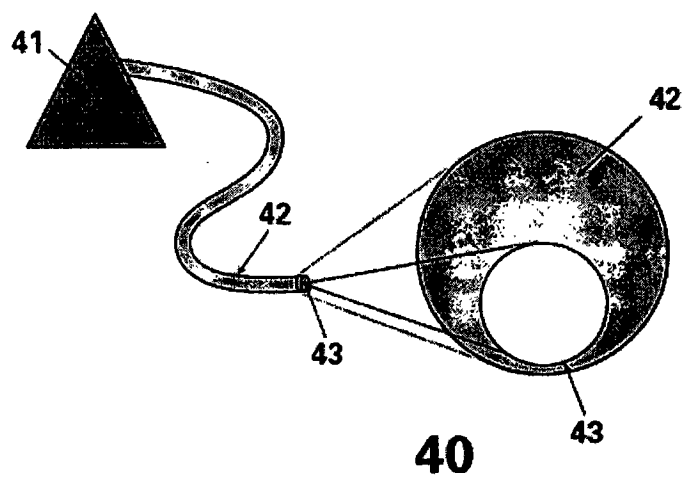


图 1B

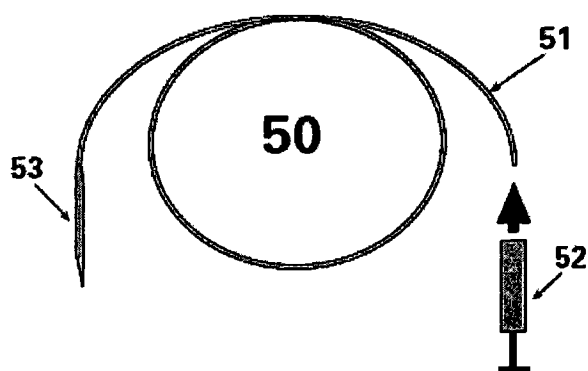


图 1C

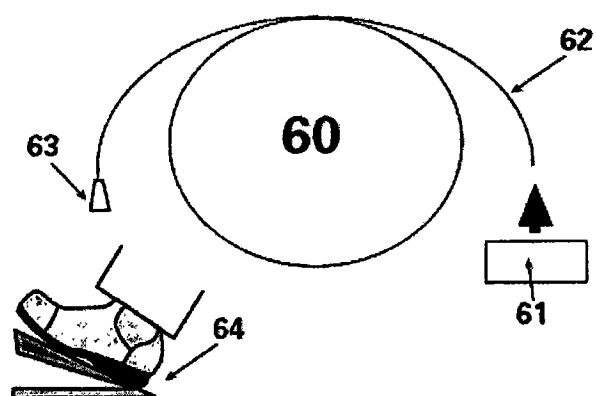


图 1D

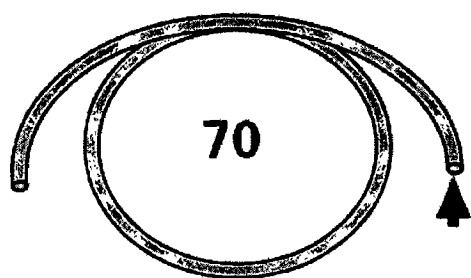


图 1E

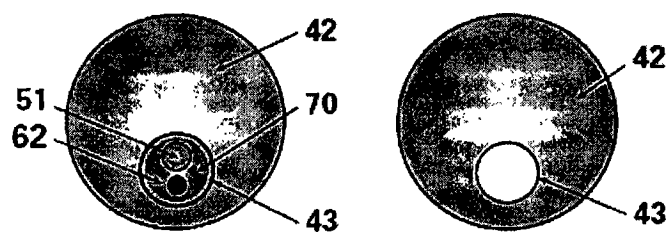


图 2A

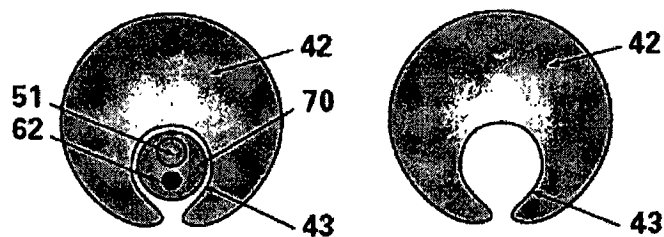


图 2B

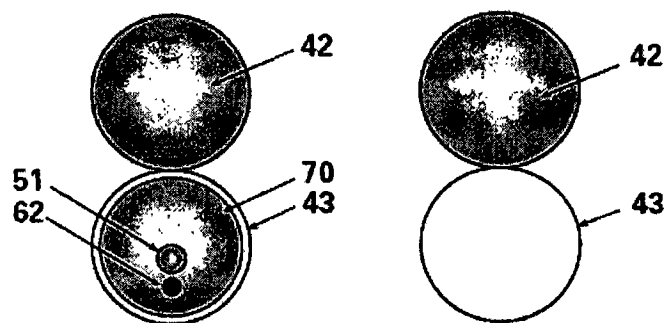


图 2C

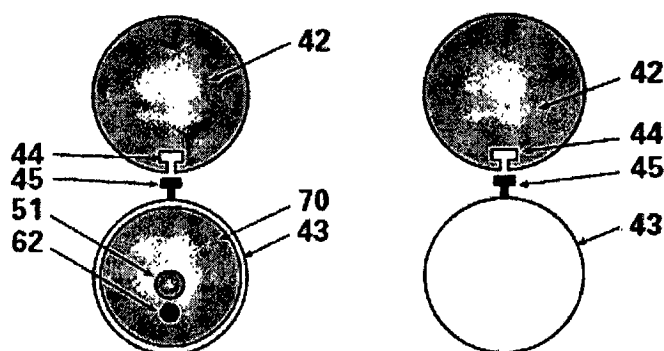


图 2D



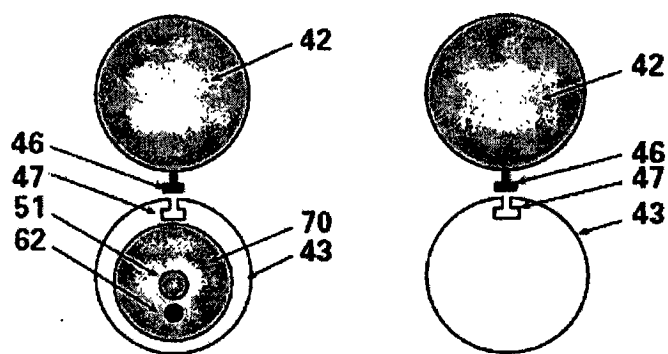


图 2E

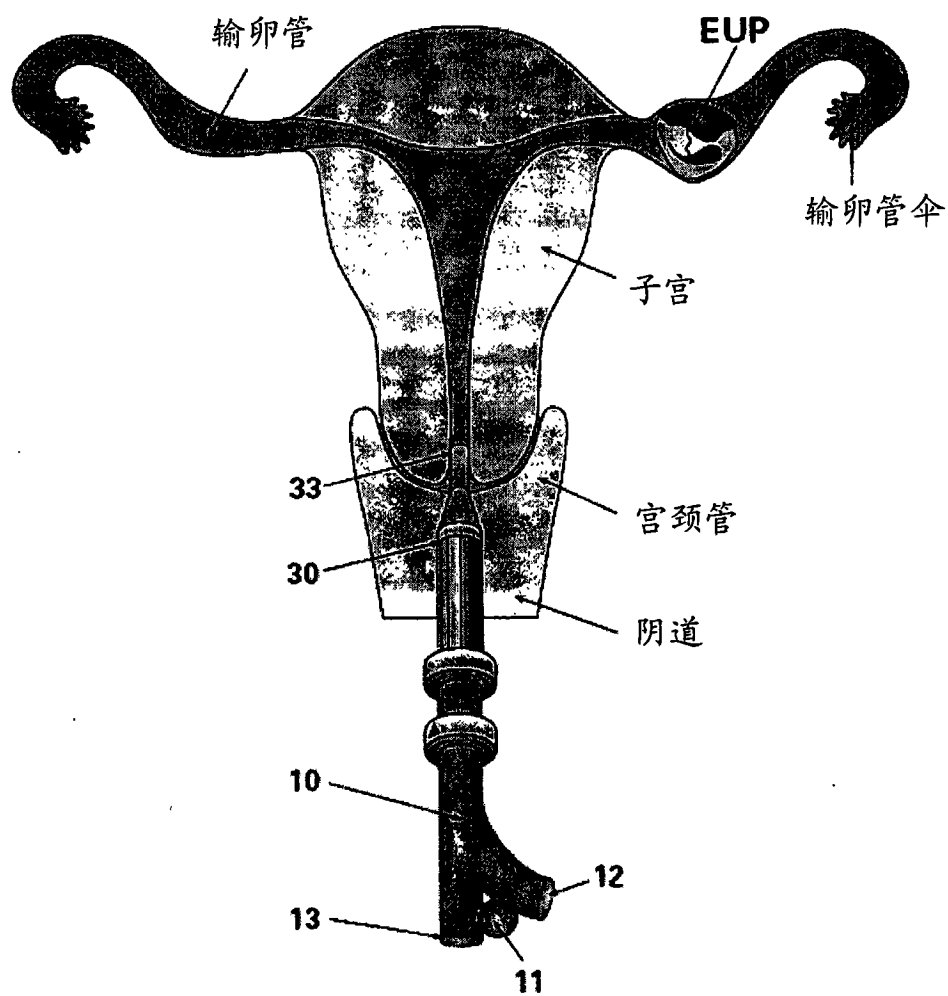


图 3A

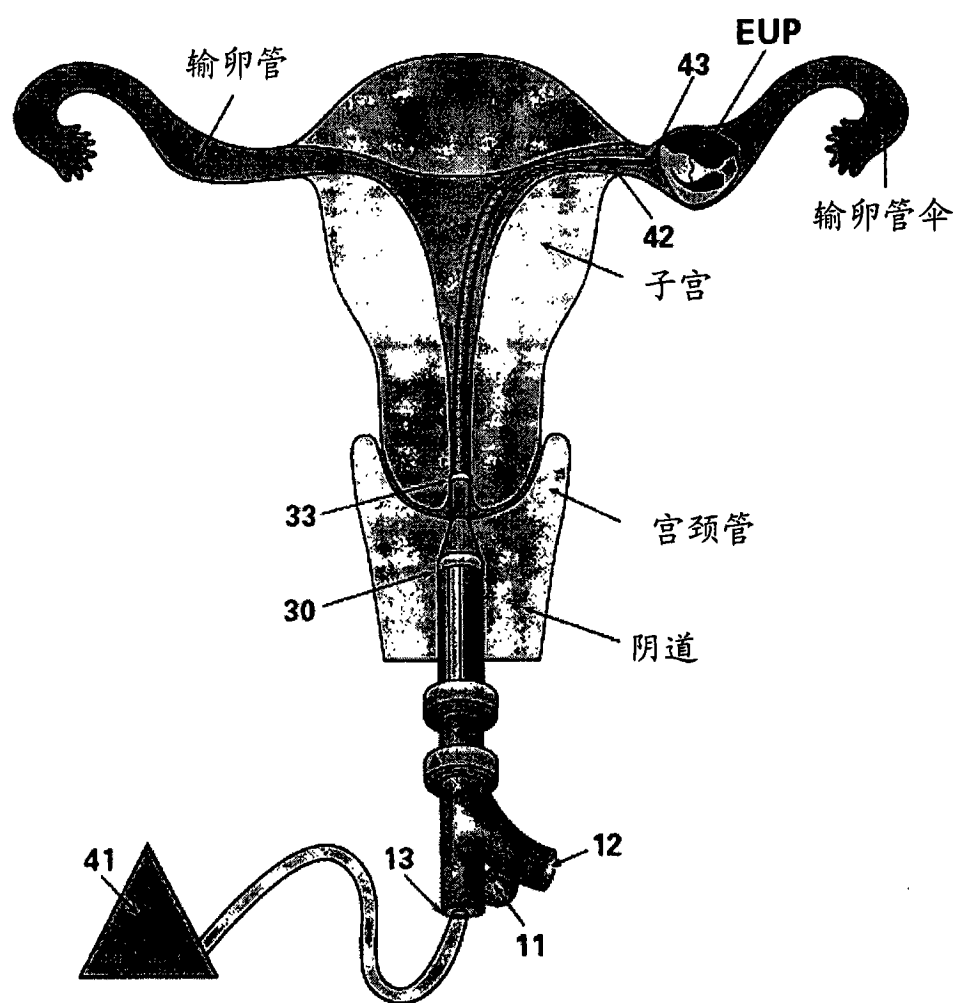


图 3B

图 4A

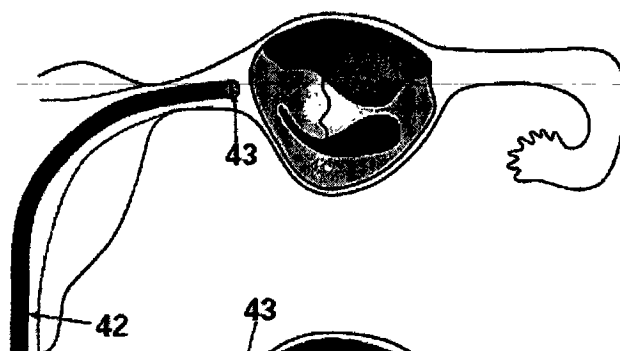


图 4B

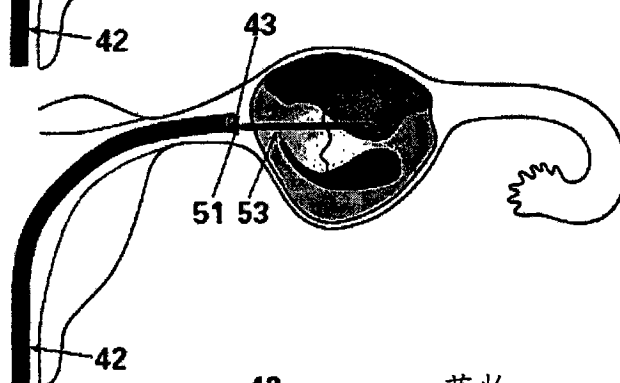


图 4C

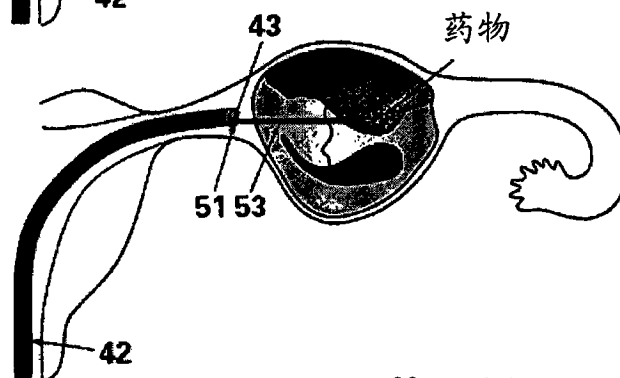
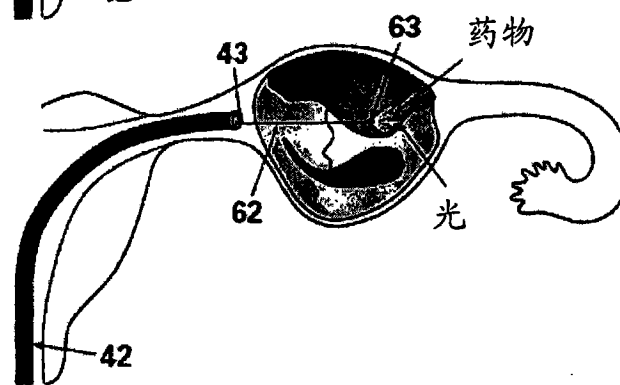


图 4D



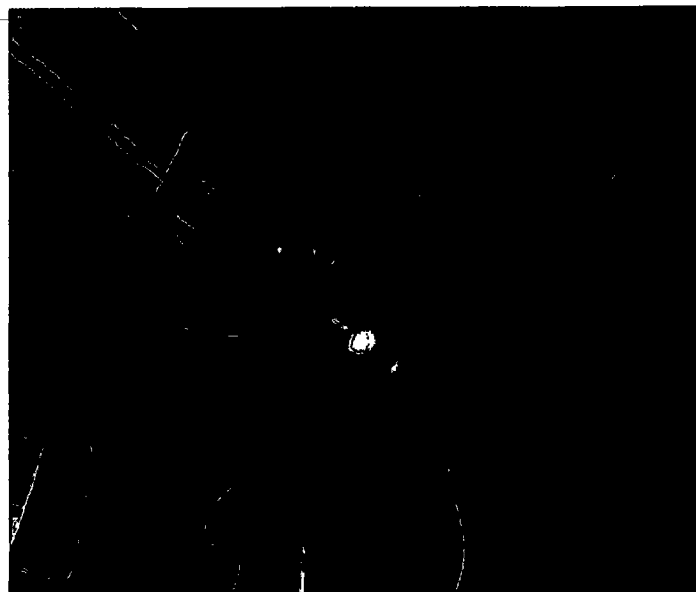


图 5A

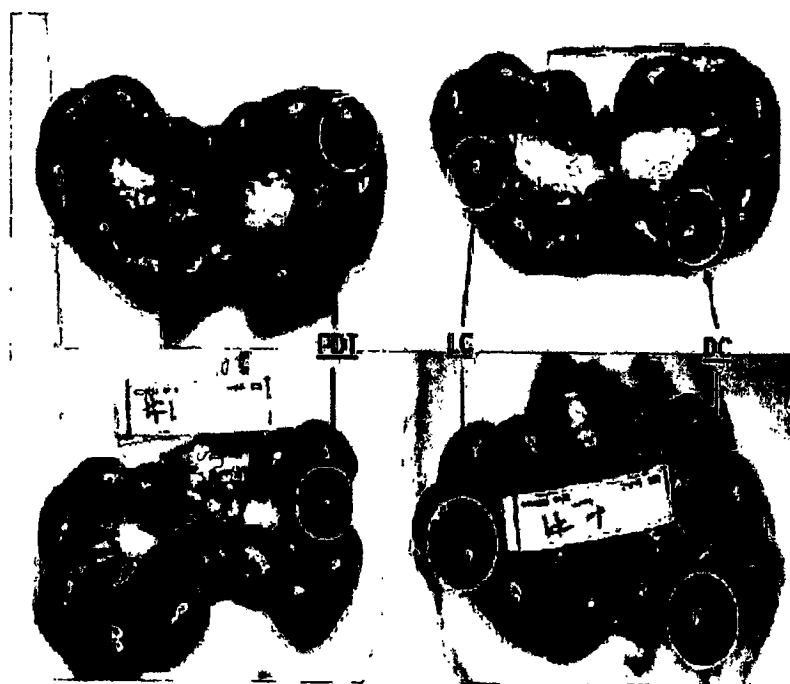


图 5B

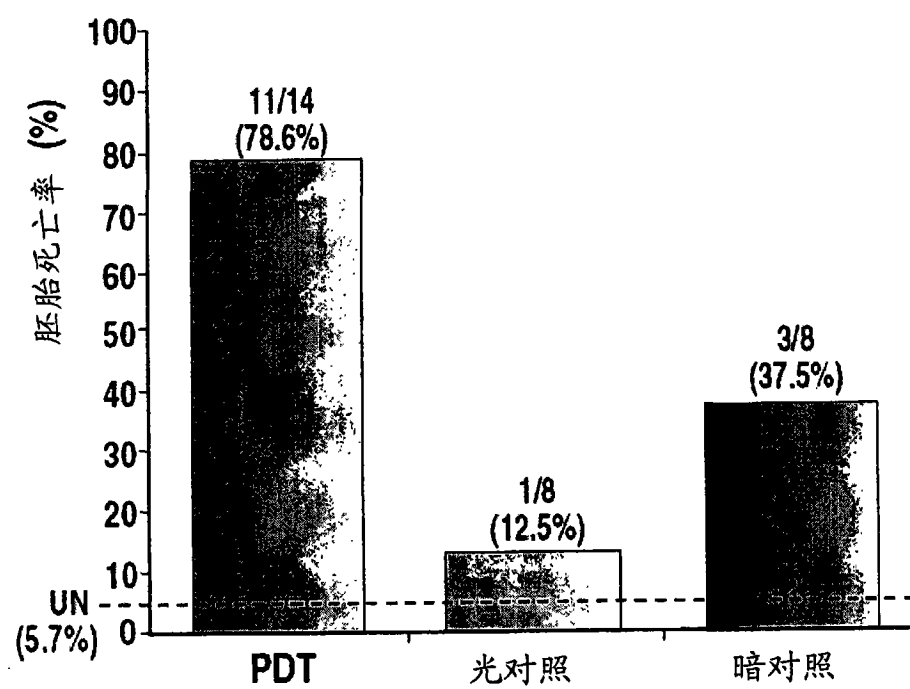


图 5C



图 6A



图 6B



图 6C

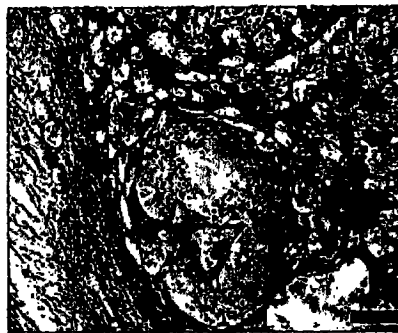


图 6D



图 6E

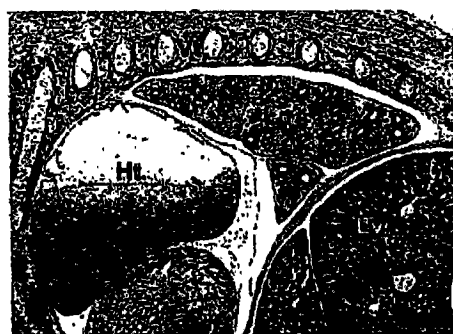


图 6F

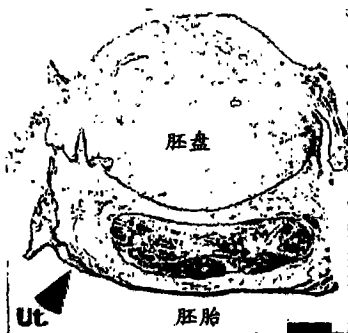


图 6G

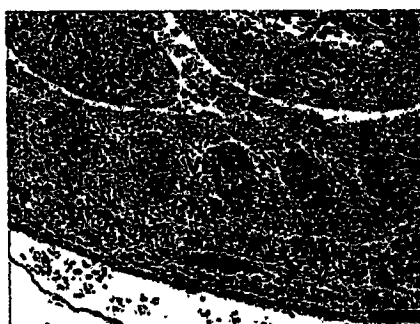


图 6H



图 6I



图 6J

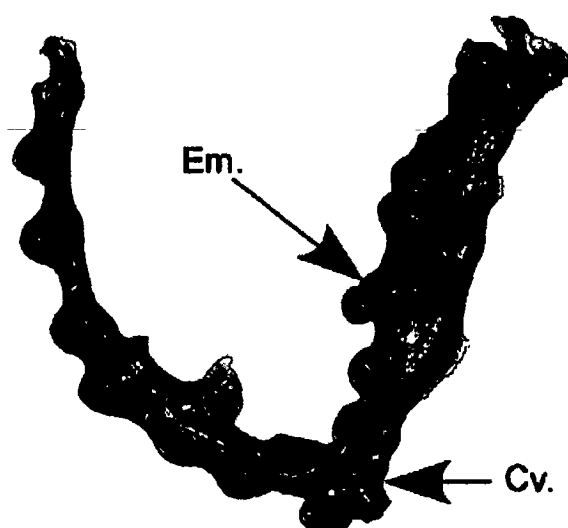


图 7A

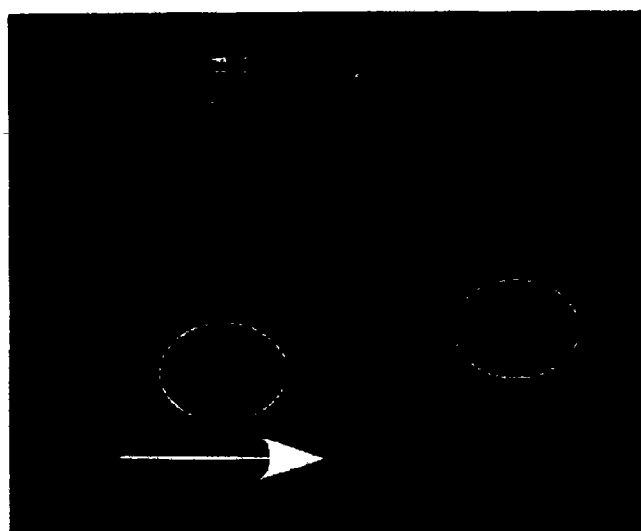


图 7B



图 7C



图 8A



图 8B

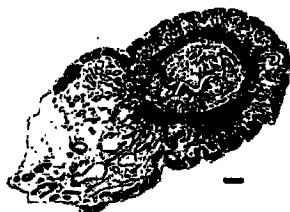


图 8C

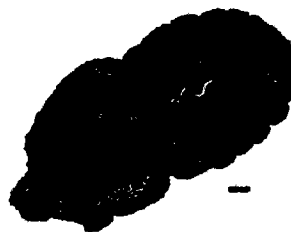


图 8D

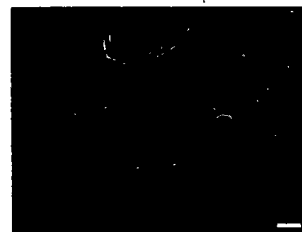


图 8E

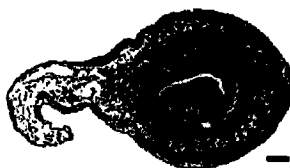


图 8F

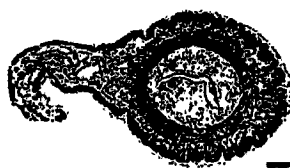


图 8G



图 8H



图 8I



专利名称(译)	内窥镜成像光动力学治疗系统及其使用方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN101925382A</a>	公开(公告)日	2010-12-22
申请号	CN200980103365.4	申请日	2009-01-28
[标]申请(专利权)人(译)	耶达研究及发展有限公司		
申请(专利权)人(译)	耶达研究及发展有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	耶达研究及发展有限公司		
[标]发明人	E格瓦 Y萨洛蒙 A谢尔兹 I格利纳特		
发明人	E·格瓦 Y·萨洛蒙 A·谢尔兹 I·格利纳特		
IPC分类号	A61N5/06 A61B18/22 A61B18/20		
CPC分类号	A61N2005/063 A61N5/0603 A61N2005/067 A61B2018/2266 A61B19/5225 A61B2019/5278 A61N2005/0611 A61N5/062 A61N2005/0651 A61B18/22 A61N5/0601 A61B10/0233 A61B90/36 A61B90/37 A61B2090/3782		
代理人(译)	李志东 郭文洁		
优先权	61/023912 2008-01-28 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

#### 摘要(译)

本发明提供了通过在靶组织中照射光敏剂药物进行焦点组织切除的内窥镜成像光动力学治疗系统(EIPS)，所述系统包含内窥镜部件，用于定位靶组织和监视切除介入的实时成像组件，治疗光系统，和任选地，药物递送模块，其中所述成像组件包含具有用于插入治疗光系统的柔性光导管的通道道的柔性变换器，和任选地，药物递送模块的柔性药物递送导管。该EIPS可以用于需要组织切除且可以应用光动力学治疗的多种医学用途，具体地，用于治疗宫外孕(EUP)。

