



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107847215 A

(43)申请公布日 2018.03.27

(21)申请号 201680041473.3

(22)申请日 2016.07.13

(30)优先权数据

62/193,380 2015.07.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.01.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/042033 2016.07.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/011522 EN 2017.01.19

(71)申请人 索纳威科斯公司

地址 美国马里兰州

(72)发明人 D.纳罗 D.奥布里恩-库恩

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 段菊兰 周李军

(51)Int.Cl.

A61B 8/08(2006.01)

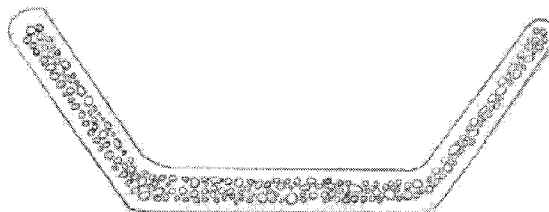
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

用于增强超声回声性的含微腔的聚合物医疗器件

(57)摘要

公开了一种超声可检测聚合物器件和制造其的方法,所述器件通过使用微腔提供器件体的优越可视性和降低的超声角依赖性。当与实心聚合物物体相比时,这些微腔由于声波的漫反射能够实现优越的超声可视化,确保强信号在超声波换能器的源处被接收,并贯穿植入物的整个横截面提供强的图像对比度,其还对可变的受声波作用角稳健。



1. 一种超声可检测的医疗器件,其包括聚合物,所述聚合物具有分散在其部分或全部体中的微腔,其能够贯穿其部分或全部体积和在可变的受声波作用角下提供改善的可视性。

2. 根据权利要求1所述的超声可检测器件,其中所述微腔的直径为约0.1至约950微米。

3. 根据权利要求1所述的超声可检测器件,其中所述微腔的直径为约50至约350微米。

4. 根据权利要求1所述的超声可检测器件,其中聚合物结构与腔空间的体积与体积比小于60%。

5. 根据权利要求1所述的超声可检测器件,其中聚合物结构与腔空间的体积与体积比为约12%至约50%。

6. 根据权利要求1所述的超声可检测器件,其中所述微腔由至少一种气体形成。

7. 根据权利要求6所述的超声可检测器件,其中所述至少一种气体选自CO₂或N₂。

8. 根据权利要求1所述的超声可检测器件,其中所述微腔通过材料内的化学反应使得气体被释放而产生。

9. 根据权利要求1所述的超声可检测器件,其中所述器件中期望改善的回声性的部分含有含微腔的聚合物,而其余部分由含非微腔的聚合物或非聚合物组成。

10. 根据权利要求1所述的超声可检测器件,其中所述微腔由外皮层包封。

11. 根据权利要求1所述的超声可检测器件,其中所述器件被设计用作用于在人体内的超声定位的回声标记。

12. 根据权利要求1所述的超声可检测器件,其中所述材料包含选自以下的一种或多种可再吸收聚合物:聚(乳酸-共乙醇酸)(PLGA)、聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、聚羟基烷基酸酯(PHA)、聚己内酯(PCL)及其共聚物。

13. 根据权利要求1所述的超声可检测器件,其中所述材料包含选自以下的一种或多种非可再吸收聚合物:聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚丙烯、硅酮或聚乙烯。

14. 制备权利要求1所述的超声可检测标记的方法,包括以下步骤:

- a. 通过引入发泡剂使聚合物发泡;和
- b. 将泡沫聚合物注入模具中以形成所述标记。

15. 使用权利要求1所述的器件的方法,包括:

- a. 将权利要求1所述的器件插入患者内;
- b. 在手术期间或之后使用B型超声检测所述器件;和
- c. 在手术期间或之后,在表示不同的受声波作用角的多个帧中检测所述器件。

用于增强超声回声性的含微腔的聚合物医疗器件

技术领域

[0001]

现公开的主题总体上涉及聚合物医疗器件的设计,其含有特别设计的微腔,用以在使用超声在人体内可视化时产生改善的回声特性。

[0002] 背景

诸如超声成像之类的非侵入式医疗方法为诊断和测量提供了巨大的医疗价值和定点照护(point-of-care)效用。通常希望将当前位于人体内的医疗器件定位或者识别之前已经执行过程或测量的位点。然而,对于灰阶(B型)超声的解释需要专业知识,并且可能难以使用天然位标(native landmarks)来确定是否已达到期望的位置。例如,返回到之前过程的位点可能是具有挑战性的,因为首先难以定位手术后位点,和其次,难以确定图像相对于所收集的早期图像的定向以准确分析从位置收集的数据。

[0003] 对于放置在人体内的器件的可视化,已经描述了许多使表面变为回声性的方法。这些改性的目标通常是在超声下更容易地使边缘(例如金属针的边缘)可视化。这种方法可以包括在边缘的表面中加工小的凹陷(divots)以便在多个方向上反射声波。然而,这样的方法通常仅适用于金属表面,其中金属和人组织之间显著的阻抗差异意味着大部分的超声波将从组织-金属表面反射回换能器并且不会穿透金属材料。对于在声阻抗上与人组织更接近的材料,例如大多数医学感兴趣的聚合物,大多数超声波将穿过聚合物,仅在波的进入和离开点处产生可检测的信号。基于我们的实验,任何这样的表面改性尝试将不能显著增加聚合物器件的回声性。类似地,产生或者跨器件体随机分布或者穿透器件的整个厚度(例如从器件的前表面到后表面)的凹陷或凹痕的尝试不能如期望地改善回声性。

[0004] 超声组织标记器件确实存在于医疗器件的前景展望(landscape)内,用于定位体内的位点,但是由于它们缺少这种回声增强方法,因此对于某些应用是不期望的。这些标记通常由大的表面积与体积比构成(例如,它们可以由许多可以随机定向的小丸粒组成),因为增加的表面积使超声波的返回(return)最大化。如果标记体的厚度(即垂直于声束方向的轴线)相对于超声波波长是大的,则只有器件边缘而不是内部将可视化。这是因为密度或可压缩性的显著变化在微观比例上并不贯穿体积存在。为了人可视化以及医学成像算法检测两者的目的,如果有一种方法可用于在超声下使整个物体可视化而不仅仅是边缘,通常会期望的。

[0005] 另一个重要问题涉及关于超声的受声波作用角(angle of insonation)的依赖性。依赖于仅边缘反射的器件(例如,前面提到的现有标记)主要用作根据标准反射法则反射超声波束的镜面反射器。虽然当表面垂直于受声波作用角时,这是期望的(因为最强的反射朝向换能器返回),但随着受声波作用角开始向平行方向变化,大部分超声波能量反射离开换能器而损失,使表面变暗并导致物体可视化所需的对比度的损失。

[0006] 因此,期望的是制造包含聚合物的医疗器件的方法,所述医疗器件1)贯穿其整个厚度而不仅仅是其边缘被可视化,以及2)更容忍可变的受声波作用角,同时仍然产生相较于周围组织的回声对比度。

发明内容

[0007]

现公开的主题提供了超声可检测的聚合物医疗器件,其具有器件体的优越的可视性以及较小的超声角(ultrasound angle)依赖性。通过在标记内引入受控的微腔来改变当超声波穿过植入物时超声波的反射机制,产生这些期望的特征。

[0008] 所述腔具有两个主要目的:(a)小比例地在标记内产生密度和可压缩性的差异,以及(b)相比于否则主要是镜面反射,产生对受声波作用角稳健(robust)的漫反射。小比例的密度变化确保声信号反射贯穿穿透深度发生。发生这些变化的距离被调整为与超声波的波长有关,其中最佳的腔-聚合物转变发生在与超声波波长可比拟的距离处。微腔的比率和尺寸的合理选择是必要的,因为过多的声阻抗的产生会引起所有超声波能量的过早吸收和完全照亮物体的失败,而不足的阻抗会导致内部结构是不足地回声的。

[0009] 然而,单独的密度变化的产生仅仅在物体的体内产生更大的反射。例如,使用诸如3D打印之类的增材制造工艺来生产物体会产生具有可能引起阻抗变化的一系列层的物体。然而,这样的方法导致继续是镜面反射器的阻抗变化,并导致当垂直于声波源时最好看到的物体。这使得不可能完全可视化其中一些表面不垂直于超声波束的三维形状(例如,球体的侧面不会很好地显示)。

[0010] 为了容纳在例如超声标记器件中可能期望的几何形状的各种定向,微腔以及它们相对于超声波束的基本上随机的表面定向将以漫射的方式反射信号。因此,来自物体的声信号不管定向如何都返回到探头,并导致物体的整个横截面在超声屏幕上看起来可见。

[0011] 在其它方面,现公开的主题提供了一种用于插入和可视化含有微腔的医疗器件的方法,所述方法包括:(a)将具有微腔的聚合物医疗器件插入到患者内;(b)在手术期间或之后使用B型超声可视化和检测器件;和(c)在表示不同的受声波作用角的多个近同时帧(frames)中进行这种可视化。

[0012] 这种从多个受声波作用角检测医疗器件的方法是特别重要的。在许多临床环境中,期望的是理解成像平面的定向以纵向收集可重复的数据,而且从各种角度评估特定的位点。此外,使用者从适当的角度接近位点是罕见的,所以器件必须容忍并容纳最初的错误。因此,超声的使用者必须能够从基本上所有的受声波作用角检测器件。

[0013] 附图的简要说明

图1显示具有内部微腔的医疗器件的横截面。所述腔在一定尺寸范围内类似于球形或半球形。该器件含有无微腔的外层。

[0014] 图2显示含有和不含微腔的医疗器件的超声波束的反射。图2A,不含微腔的医疗器件,表现出超声波束的镜面反射,这导致极少有信号或根本无信号返回到探头。图2B显示了当超声波束接触微腔时产生的漫反射。与在图2A中不同的是,无论发射信号的始发角度如何,信号的很大一部分都被反射回到探头。

[0015] 详细说明

在一个方面,本发明提供了一种超声可检测的医疗器件,其包括具有分散在其部分或全部体中的微腔的聚合物,其能够贯穿其部分或全部体积和在可变的受声波作用角下提供改善的可视性(图1和图2B)。在一些情况下,微腔延伸贯穿医疗器件的整个体积。在其它情

况下,微腔占据医疗器件的中心区域。在另外的情况下,含有微腔的空间被不含微腔的外层材料包围。

[0016] 在另一方面,本发明提供一种超声可检测器件,其中直径(微腔尺寸)在0.1至950微米之间的范围内,并且通常在50至350微米之间的范围内。在一些情况下,微腔直径超过1,000微米。在其它情况下,微腔直径在10到500微米的范围内。在另外的情况下,微腔表现出10至1,500微米的直径。

[0017] 在另一方面,本发明提供一种超声可检测器件,其中腔空间与聚合物结构的理想的体积与体积比应小于60%,并且通常在12%和50%之间。在一些情况下,微腔占体积的30至50%之间。在其他情况下,微腔的体积比超过60%。

[0018] 超声可检测器件含有微腔。在该器件的一个方面,微腔由气体组成。在本发明的一个方面中,该器件通过注射成型产生。在另一个实施方案中,该器件通过挤出制造。在本发明的一些方面中,在通常通过注射的制造之前通过将气体引入聚合物材料来产生微腔。在本发明的其它方面,在制造过程中引入微腔,其可以在聚合物进入模具之前、期间或之后通过将气体注入模具中来进行。

[0019] 微腔可以由多种生物相容性气体组成。在一些情况下,使用超临界CO₂,而在其他情况下,使用N₂。

[0020] 在另一个实施方案中,微腔通过化学反应使得气体释放到聚合物中而产生。这可以用发泡剂或其他化学过程来完成。气体可以通过制造过程中的压力或温度变化来活化。

[0021] 由于各种原因,包括机械、材料降解、可视性和制造考虑,期望微腔消耗全部体积内的区域,而不是整个器件。在一个实施方案中,含有微腔的区域是器件的中心。在该实施方案中,含有微腔的区域被不含微腔的聚合物或非聚合物材料层包围。在该器件的其它实施方案中,该外部层或“表皮”含有微腔,尽管密度降低。在进一步的实施方案中,含有微腔的区域位于器件的顶表面上(表面朝向超声探头的位置),而在其他实施方案中,微腔区域位于器件的底表面上。

[0022] 在本发明的一个方面中,存在器件的外层,其意图保持内部含微腔的区域的结构完整性。该外层不含微腔,和因此提供了保护内部区域的屏障,尤其是防止流体流动,其可以加速降解并且也对超声可视性产生负面影响。在本发明的另一方面,所描述的外层具有光滑的表面,以便在器件植入后最小化对周围组织或血管的刺激和其它不良事件。

[0023] 该器件的另一个方面涉及在超声成像下器件的可视性。在这方面,该器件被用作在人体内的超声定位的回声标记。可以使用该器件进行标记的一些解剖结构包括:静脉、动脉、软组织、泌尿道、神经和导管。该器件能够在植入后定位这些结构中的任何一个。特别是,该器件使临床医生知晓超声探头和解剖结构之间的空间关系,而不依赖于受声波作用角。该器件能够在放置器件之后在多个检查中重复定位解剖位置。器件的尺寸在1到60mm长的范围内,1到60mm宽的范围,和1到40mm高的范围内。该器件的一些实施方案表示弯曲的摇篮状结构。该器件的其他实施方案是球体、矩形、立方体、板、丸粒和圆盘。可以使用该器件的一些情况是:微血管吻合、实体器官移植、血管旁路和血管通路。

[0024] 在所述器件的一个实施方案中,其由选自以下的一种或多种可再吸收聚合物组成:聚(乳酸-共乙醇酸)(PLGA)、聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、聚羟基烷基酸酯(PHA)、聚己内酯(PCL)、聚乙二醇(PEG)及其共聚物。

[0025] 在器件的另一个实施方案中,其由选自以下的一种或多种非可再吸收聚合物组成:聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚丙烯、硅酮、聚乙烯、聚酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯(PBT)、聚氯乙烯、聚乙烯砜、聚丙烯酸酯、聚醚醚酮、聚对二甲苯(帕利灵)、聚四氟乙烯、环烯烃、丙烯腈丁二烯苯乙烯、聚氨酯、丙烯腈苯乙烯丙烯酸酯、缩醛、聚醚酰亚胺、乙烯、三氟氯乙烯、乙烯四氟氯乙烯、聚氟乙烯、聚偏二氟乙烯和聚羟基丁酸酯。在另一个实施方案中,该器件由可再吸收和非可再吸收材料两者组成,其可以是以具有单独材料,材料的单一共混物的多个部分,或共混材料的多个部分的形式。

[0026] 在本发明的一个方面中,该器件通过发泡工艺制造。通过引入发泡剂将微腔引入到聚合物中。发泡剂产生了微腔的微孔结构。在本发明的一个实施方案中,发泡剂是物理发泡剂。在另一个实施方案中,发泡剂是化学发泡剂。产生泡沫的备选方法是使用溶剂如丙酮。除引入发泡剂外,本发明还描述了将聚合物注入模具中。生产该器件的备选方法是通过挤出。

[0027] 本发明描述了一种使用该器件的方法,其中该器件首先插入到患者内,然后在手术期间或之后使用B型超声检测,并且该器件在表示不同的受声波作用角的多个帧中被检测到。超声使用者可以离开患者并返回以在稍后的时间点找到该器件。这很重要,因为通常需要在数天或数周,且有时甚至数月或数年的时间内跟踪解剖或生理特征。这意味着使用者需要离开患者,返回到患者,并轻松定位器件。本发明的另一关键特征是使用超声从任何受声波作用角来检测器件的能力。这非常重要,因为非专家能够定位标记的位点并使用视觉信息来达到期望的角度或一组角度。本发明能够在从皮表面25度至155度范围内的角度上实现强烈的可视性。本发明的微腔特征提供了在这样宽的范围的受声波作用角下可视化器件的能力。由于该器件的几何形状和微腔特征,使用者能够理解受声波作用角。因此,使用者可以在每次检查时重复地匹配相同的定向,生成相同的器件图像,并且因此随时间可靠地比较解剖或生理状况。或者,使用者可以在每个附加检查中从新的定向接近器件,但是将拿来自器件的几何形状信息进行适当的计算以为新的受声波作用角作调整。

[0028] 当在黑暗和潮湿的环境如人或动物组织中时,该器件不应在40摄氏度下受损(compromised)。受损包括但不限于几何形状变化、机械变形、降解或微腔变化。在这种情况下,器件必须保持其原有的完整性至少72小时。距离皮表面1厘米和5厘米之间深使用B型超声可视化时,该器件必须产生对比度。

实施例

[0029] 实施例1. 通过挤出制成的超声可检测医疗器件。具体而言,使用Nano 16mm挤出机,其中GFA3-10-30螺杆元件为270mm。挤出机具有四个区,每个区具有单独的温度控制,其最终导向模具,以实现器件的期望几何形状。这些区首先分别预热到110、140、130和100℃。模具内的压力在10-70psi的范围内。聚合物的进料速率为2.5cc/min,且螺杆速度落在75-100rpm之间。螺杆上的扭矩在1500-3000Gm的范围内。超临界CO₂在200psi下以20cfh的流速注射。当挤出的聚合物离开模具时,通过空气夹套冷却。在期望沿着挤出轴线实现变化的情况下,一旦使用空气夹套将器件冷却到室温,就将器件激光切割。

[0030] 实施例2. 通过注射成型制成的超声可检测医疗器件。经由注射通过端口将聚合物引入到模具中。在将材料注入模具中时,同时注射CO₂气体以提供微气泡。在另一个实施

例中,在注入模具之前将CO₂引入到材料中。一旦材料填满模具,模具通过其销释放,部件被移除,并且重复该过程。

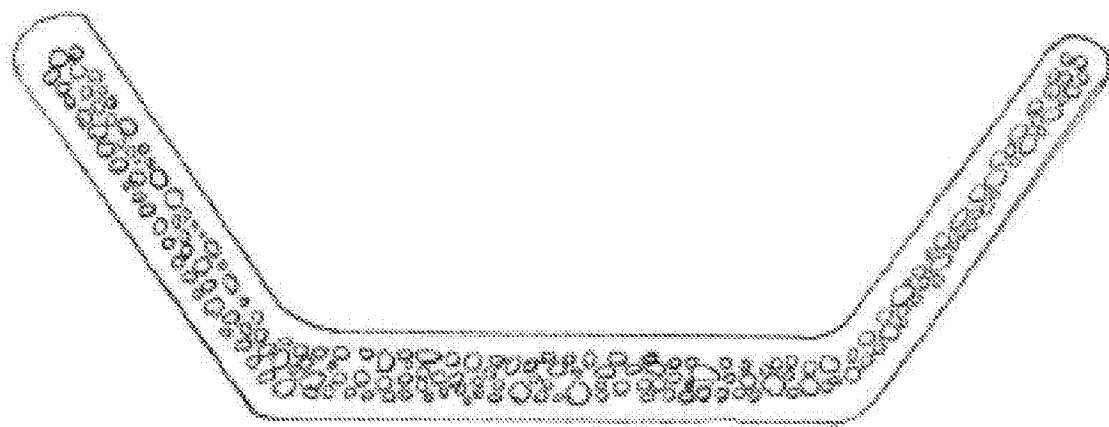


图 1

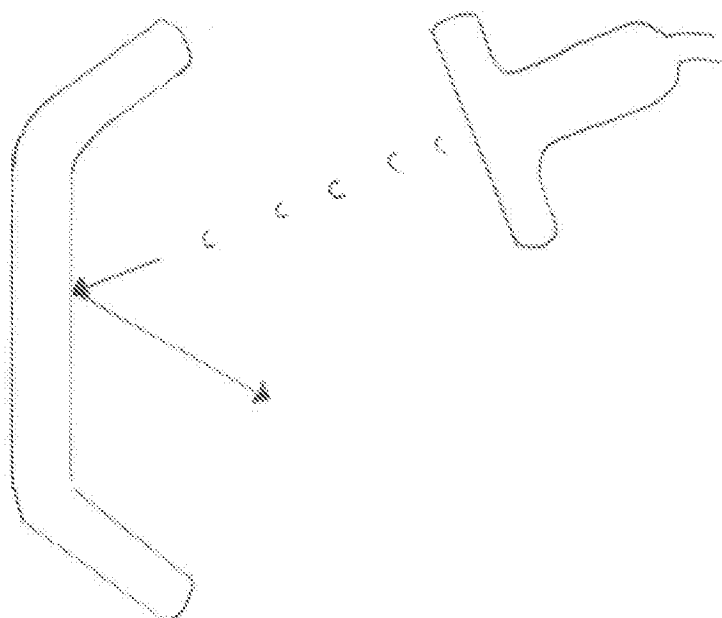


图 2A

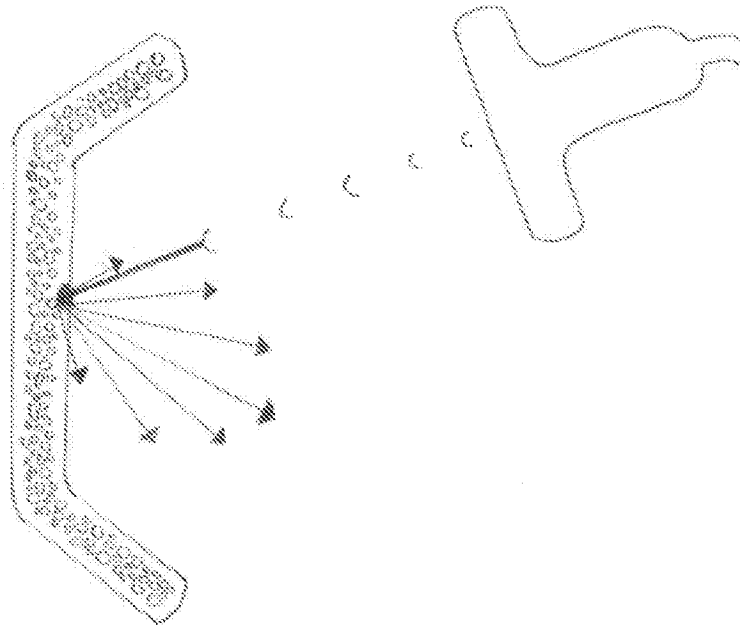


图 2B

专利名称(译)	用于增强超声回声性的含微腔的聚合物医疗器械		
公开(公告)号	CN107847215A	公开(公告)日	2018-03-27
申请号	CN201680041473.3	申请日	2016-07-13
[标]发明人	D 纳罗 D 奥布里恩 库恩		
发明人	D.纳罗 D.奥布里恩-库恩		
IPC分类号	A61B8/08		
CPC分类号	A61B8/0841 A61B8/14 A61B8/587 A61B90/39 A61B2090/3925 B29C44/04 B29C44/42 B29K2023/06 B29K2023/12 B29K2067/046 B29K2069/00 B29K2105/0088 B29K2105/041 B29K2995/0037 B29L2031/753 B29C44/02		
优先权	62/193380 2015-07-16 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

公开了一种超声可检测聚合物器件和制造其的方法，所述器件通过使用微腔提供器件体的优越可视性和降低的超声角依赖性。当与实心聚合物物体相比时，这些微腔由于声波的漫反射能够实现优越的超声可视化，确保强信号在超声波换能器的源处被接收，并贯穿植入物的整个横截面提供强的图像对比度，其还对可变的受声波作用角稳健。

