

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61B 8/00 (2006.01)

G01N 29/28 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680044712.7

[43] 公开日 2008 年 12 月 3 日

[11] 公开号 CN 101316556A

[22] 申请日 2006.11.22

[21] 申请号 200680044712.7

[30] 优先权

[32] 2005.11.29 [33] JP [31] 343909/2005

[86] 国际申请 PCT/JP2006/323354 2006.11.22

[87] 国际公布 WO2007/063762 日 2007.6.7

[85] 进入国家阶段日期 2008.5.29

[71] 申请人 他喜龙株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 敷波保夫 蔦 薰

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责  
任公司

代理人 郇春艳 郭国清

权利要求书 2 页 说明书 27 页

[54] 发明名称

超声体模用凝胶

[57] 摘要

本发明提供了一种超声体模用凝胶，其具有令人满意的超声特性，其超声特性经长时间不波动，并且没有细菌繁殖、变化、腐坏等。该凝胶为超声体模用凝胶，其包括：具有环氧烷链段的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，所述环氧烷链段在常温下大部分或全部为液体；和不参与氨基甲酸酯形成反应的非挥发性的有机凝胶溶胀性基质，该基质被包含在所述嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中。由于非挥发性的有机凝胶溶胀性基质，将该液体链段等保持在延伸状态，并且增加了链段之间的距离。因此该凝胶有关超声衰减系数、传播速率等的超声特性令人满意。该凝胶的溶胀性基质含量并不随时间变化，因此长时间保持令人满意的超声特性。此外，因为其中含有有机凝胶溶胀性基质，该凝胶没有细菌繁殖、变化、腐坏等。

1. 超声体模用凝胶，其包括：具有环氧烷链段的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，所述环氧烷链段在常温下大部分或全部为液体；和不参与氨基甲酸酯形成反应的非挥发性的有机凝胶溶胀性基质，其中该基质被包含在所述嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中。

2. 根据权利要求1所述的超声体模用凝胶，其中所述环氧烷链段每一种都为环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物。

3. 根据权利要求2所述的超声体模用凝胶，其中在所述共聚物中环氧乙烷与环氧丙烷的摩尔比例为 20:80 至 80:20。

4. 根据权利要求1或2所述的超声体模用凝胶，其中所述的有机凝胶溶胀性基质以 20-80 重量%的量包含在所述嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的超声体模用凝胶，其中所述有机凝胶溶胀性基质包括选自下面物质的任何一种或选自这些物质的任意两种或更多种的混合物：碳酸丙烯酯、碳酸乙烯酯、N-甲基-2-吡咯烷酮、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、三乙二醇二乙醚、四乙二醇二甲醚、四乙二醇二乙醚、二乙二醇二丙醚、二乙二醇二丁醚、聚丙二醇二甲醚和聚丙二醇二乙醚。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的超声体模用凝胶，其中所述嵌段聚氨基甲酸酯凝胶含有用于调节超声衰减速率的衰减速率调节剂。

7. 根据权利要求6所述的超声体模用凝胶，其中所述衰减速率调节剂包括由选自聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚苯乙烯、聚乙烯和丙烯酸

的任何一种或选自这些物质的任意两种或更多种的混合物所制成的交联或未交联的珠，或者包括由选自石墨、玻璃和固体石蜡的任何一种或选自这些物质的任意两种或更多种的混合物所制成的珠。

8. 根据权利要求 7 所述的超声体模用凝胶，其中所述衰减速率调节剂具有 1-100 $\mu\text{m}$  的平均粒径。

## 超声体模用凝胶

### 技术领域

本发明涉及一种超声体模(ultrasonic phantom) (活组织模型)凝胶，其适用的目的如，用于身体部位的超声检查的医用超声波研究、超声诊断仪器的校正、医生和技师的技能培训等。

### 背景技术

体模用凝胶材料的水凝胶已得以研究，如含有琼脂或明胶作为基本材料的凝胶，包含有含在魔芋中的葡甘露聚糖作为基本材料的凝胶(专利文献 1)，包含有含酸性水的聚(乙烯醇)作为基本材料的凝胶(专利文献 2)，包含有水的溶胀性氨基甲酸酯树脂作为基本材料的凝胶(专利文献 3)，以及包含有含水的吸水性树脂作为基本材料的凝胶(专利文献 4)。对于部分这些水凝胶在医用超声波的研究、超声诊断仪器的校正、医师和技师的技能培训等中的用途正在进行研究。然而，那些常规的凝胶并不能够令人满意。

一般而言，对于实际使用的超声体模需要具有下列性质。亦即，该体模需要具有此类超声特性，例如，其具有与人体组织尽可能接近的超声传播速度，以及该体模具有的超声衰减速率本质上低于人体组织的衰减速率并且能用添加剂调节使得其接近要检查的人体组织的衰减速率。体模还需经过长时间的储存期仍保持这样的超声特性而不会有性质的改变。另外，作为体模的凝胶材料需要不太易于随时间变化。

然而，尽管由含有高比例水的琼脂或明胶制成的凝胶态超声体模和专利文献 1 中所公开的基于葡甘露聚糖的凝胶态超声体模满足了那些超声特性，但具有下述缺点。由于它们为水凝胶(含水的凝胶)，这些体模具有关系到细菌繁殖、变化(alteration)和腐坏的问题，并且这些

体模的机械强度低且因此容易碎裂也已是问题。

另一方面，专利文献 2 的超声体模，其由含酸性水的聚(乙烯醇)凝胶制成，专利文献 3 的超声体模，其由含水的溶胀性聚氨基甲酸酯树脂凝胶制成，和专利文献 4 的超声体模，其使用另一种吸水树脂作为基底材料，由于体模含有高比例的水，每一种都有问题，随着水逸出至空气中和水的含量随着时间而变化，其超声特性降低或波动。另外，关于细菌繁殖的不可避免的问题仍然没有得到解决。由水凝胶制成的超成体模，其含有水，不可避免地具有超声特性波动的问题。

专利文献 1: JP-A-2002-360572

专利文献 2: JP-A-11-155856

专利文献 3: JP-A-11-262487

专利文献 4: JP-A-10-295692

## 发明内容

本发明所要解决的问题

本发明为了克服上述的问题而完成。本发明的目的是提供一种凝胶，其用于超声体模，并且其具有足够的超声特性，且其超声特性经长时间不波动，并且没有细菌繁殖、变化、腐坏等。

## 解决问题的方法

为了达到上述目的，本发明提供了超声体模用凝胶，其特征在于包含：具有环氧烷链段的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，所述环氧烷链段在常温下大部分或全部为液体；以及非挥发性的有机凝胶溶胀性基质，其不参与形成氨基甲酸酯的反应，并且具有接近于水的超声传播速率和低衰减速率，该基质被包含在所述嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中。

在本发明的超声体模用凝胶中，优选环氧烷链段每种应为环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物，并且在共聚物中环氧乙烷与环氧丙烷的摩尔

比例应为 20:80 至 80:20。

也优选在本发明超声体模用凝胶中，非挥发性有机凝胶溶胀性基质应以 20-80 重量%的量含于嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中。该有机凝胶溶胀性基质优选含有选自下面物质的任何一种或选自这些物质的任意两种或更多种的混合物：碳酸丙烯酯、碳酸乙烯酯、N-甲基-2-吡咯烷酮、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、三乙二醇二乙醚、四乙二醇二甲醚、四乙二醇二乙醚、二乙二醇二丙醚、二乙二醇二丁醚、聚丙二醇二甲醚和聚丙二醇二乙醚。嵌段聚氨基甲酸酯凝胶适当含有衰减速率调节剂，用来调节超声衰减速率。使用的衰减速率调节剂优选为包含聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚苯乙烯、膨胀性聚苯乙烯或丙烯酸的交联或未交联珠，或包含聚乙烯、石墨、玻璃或固体石蜡的珠，并且其具有 1-100  $\mu\text{m}$  的平均粒径。

在本发明中，“重量%”与“质量%”含义相同，并且“重量份数”与“质量份数”含义相同。

#### 本发明的优点

为了得到具有令人满意的超声特性的超声体模用凝胶，需要大部分或全部的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶的环氧烷链段常温下应具有流动性，并且构成链段的分子链应保持在适度的延伸状态，以增加链段之间的距离，和相比于添加溶胀剂前，将网状链结构保持在膨胀状态。在该链段为固体、刚性且不具有流动性的情况下，或在该链段具有相当的弯曲、收缩且为圆形(rounded)状态的情况下，该凝胶显示出超声振动能量的吸收增强，并且低阻抗不传播声波。正因为如此，在此嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中，超声传播的衰减要高于其在含有 60-70%水的活体的内部器官组织中的衰减。这可产生一个问题，就是加入衰减速率调节剂调节衰减毫无意义。然而，在本发明的超声体模用凝胶中，该环氧烷链段大部分或全部在常温下为液体，并且通过包含在凝胶中的非挥发性有机凝胶溶胀性基质保持适度的延伸状态。正因为如此，

该液体链段容易振动，具有非常低的阻抗，与超声振动同步。因此该凝胶显示出非常低的能量吸收，并且衰减被最大程度地抑制。由于该溶胀性基质本质上具有与水相同的超声特性，因此其存在于嵌段聚氨基甲酸酯网状链中，用于形成并维持所述凝胶。其结果是得到了令人满意的超声特性，其等于或高于目标人体软组织的超声特性，并且等于血液和体液中的超声特性。因此，本发明的凝胶可被构造，使得具有比人体内部器官(软)组织低的超声衰减速率，并且该衰减速率可通过添加衰减速率调节剂适度地提高至接近于目标人体内部器官组织的超声衰减速率，其将通过在后面给出的实验数据来说明。该体模用凝胶的超声传播速率稍低于人体内部器官组织的超声传播速率，如在后面给出的实验数据所显示的那样。然而，该传播速率是在一定范围内，其中可通过调节超声诊断仪等设置速率，使其接近于人体内部器官组织的超声传播速率。因此，该凝胶的超声传播速率在实际使用中并不造成问题。

包含在本发明的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中的溶胀性基质为不参与氨基甲酸酯形成反应的有机凝胶溶胀性基质。因此，不用担心溶胀性基质会抑制形成凝胶的氨基甲酸酯形成反应或改变聚氨基甲酸酯凝胶。此外，由于该凝胶溶胀性基质为有机基质，并且对水的亲和性差，因此该凝胶无细菌繁殖。况且，由于该凝胶为聚氨基甲酸酯凝胶，因此其没有如变化或腐坏的问题。另外，由于该有机凝胶溶胀性基质为非挥发性的，因此在本发明的超声体模用凝胶中有机凝胶溶胀性基质的含量保持恒定，且不随时间变化。因此该凝胶可长时间保持令人满意的超声特性(永久地)。

## 本发明的最佳实施方式

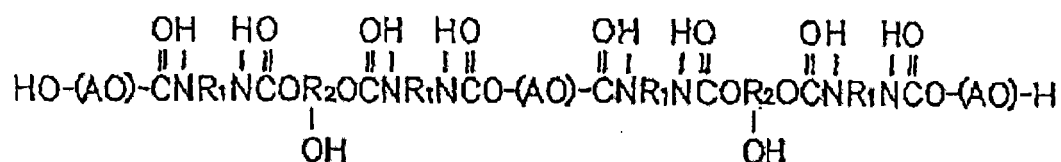
下面将详细描述本发明的具体实施方案

本发明的超声体模用凝胶包含：具有环氧烷链段的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，所述环氧烷链段在常温下大部分或全部为液体；和非挥发性有机凝胶溶胀性基质，其不参与氨基甲酸酯形成反应，并且被包含

在所述嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中。该嵌段聚氨基甲酸酯凝胶为所谓的三维穿插的网状型的一组分嵌段聚氨基甲酸酯，该三维网状型通过，例如，使用由下列结构式 A 至 D 表示的多元醇成分或其两种或多种的混合物与由下列结构式 E 至 I 表示的聚异氰酸酯成分或其两种或多种的混合物，并且将前者的-OH 基团与后者的-NCO 基团通过氨基甲酸酯键结合而获得。

[化学式 1]

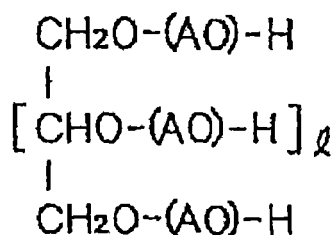
结构式 A



在式中， $R_1$  和  $R_2$  每一个为任意的烷基化合物、脂环族化合物和芳香化合物，并且 AO 为环氧烷链段。

[化学式 2]

结构式 B

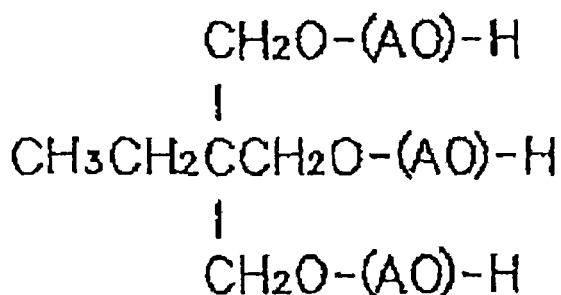


在式中，AO 为环氧烷链段，并且  $l$  为 1 或 4 的整数。

[化学式 3]

结构式 C

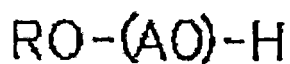




在式中，AO 为环氧烷链段。

[化学式 4]

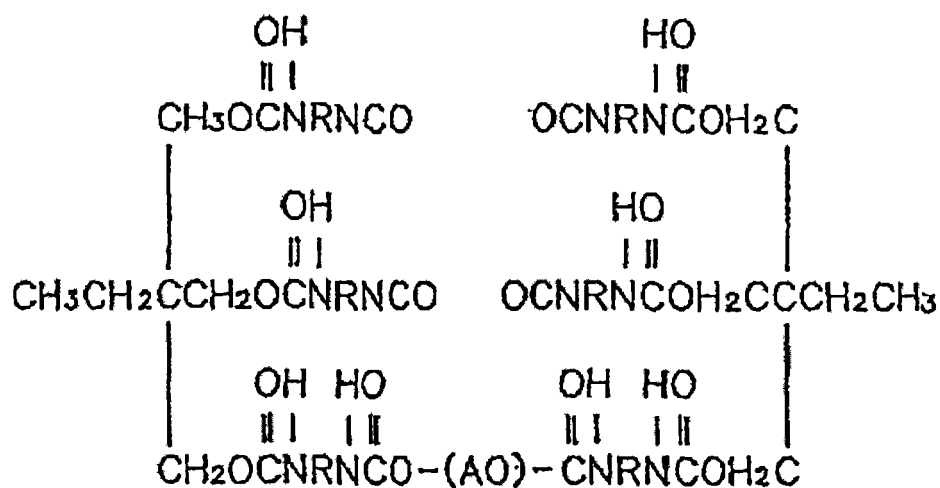
结构式 D



在式中，AO 为环氧烷链段，并且 R 为氢原子或任意的烷基化合物、脂环族化合物和芳香化合物。

[化学式 5]

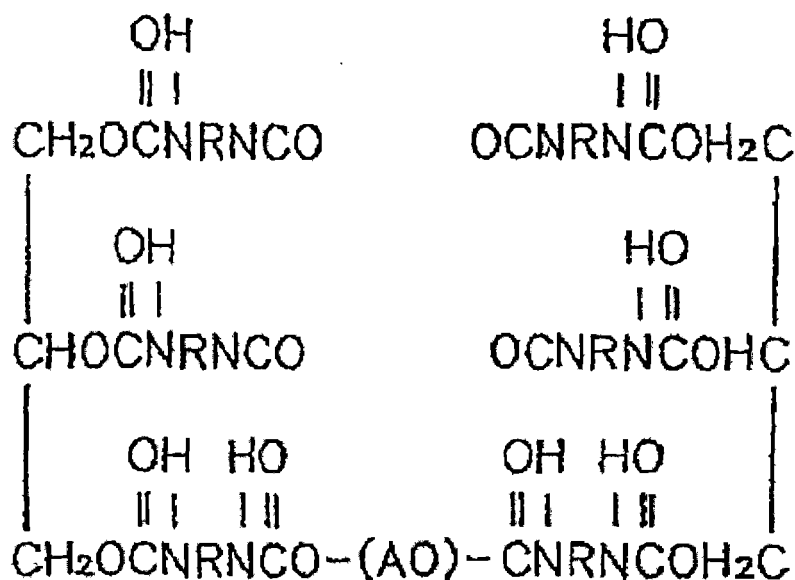
结构式 E



在式中，R 为任意的烷基基团、脂环族化合物和芳香化合物，并且 AO 为环氧烷链段。

[化学式 6]

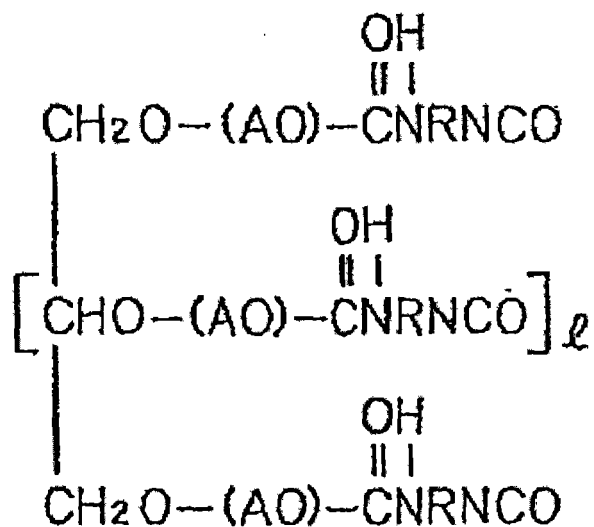
结构式 F



在式中，R 为任意的烷基化合物、脂环族化合物和芳香化合物，并且 AO 为环氧烷链段。

[化学式 7]

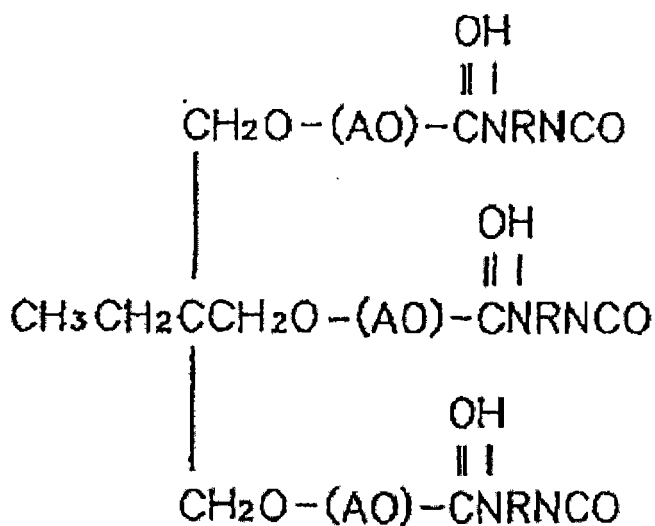
结构式 G



在式中，R 为任意的烷基基团、脂环族化合物和芳香化合物，AO 为环氧烷链段，并且 l 为 1 或 4 的整数。

[化学式 8]

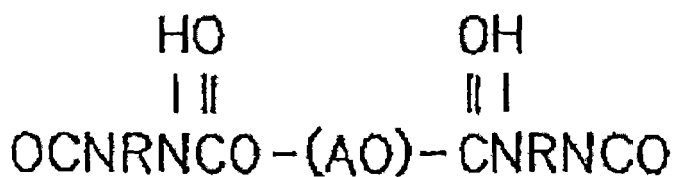
结构式 H



在式中，R 为任意的烷基基团、脂环族化合物和芳香化合物，并且 AO 为环氧烷链段。

[化学式 9]

结构式 I



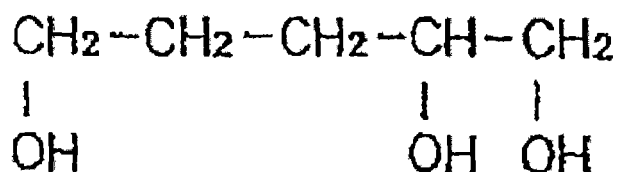
在式中，R 为任意的烷基基团、脂环族化合物和芳香化合物，并且 AO 为环氧烷链段。

下面说明由结构式 A-D 表示的作为多元醇成分的如上显示的预聚物。结构式 A 显示为聚氨基甲酸酯多元醇预聚物，其为聚醚多元醇和二异氰酸酯反应的产物，并且其中两端的组分是由-OH 基团终止的聚醚多元醇部分。此处使用的二异氰酸酯化合物与将在后面描述的聚氨基甲酸酯聚异氰酸酯预聚物中的相同。例如，下列可随意使用：二异氰酸亚苯酯、二异氰酸 2,4-亚甲苯酯(TDI)、4,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯(MDI)、1,5-二异氰酸亚萘酯、二异氰酸六亚甲酯(HMDI)、二异氰酸四亚甲酯(TMDI)、赖氨酸二异氰酸酯、二异氰酸亚二甲苯酯(XDI)、氢化 TDI、氢化 MDI、二环己基二甲基甲烷 p,p'-二异氰酸酯、二乙基富马酸酯二异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)，等等。

结构式 B 显示通过将聚醚多元醇加至甘油(1=1)或山梨糖醇(1=4)形成的预聚物，而结构式 C 显示通过将聚醚加至三羟甲基丙烷中形成的预聚物。同样的，可使用聚醚多元醇与多羟基醇的加合物，所述多羟基醇例如，结构式 J 的 1,2,6-己三醇、结构式 K 的三羟甲基乙烷、结构式 L 的季戊四醇、结构式 M 的聚甘油 (n=2-30)，或其部分酯。

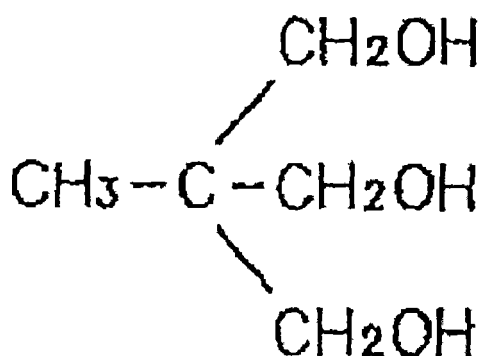
[化学式 10]

结构式 J



[化学式 11]

结构式 K



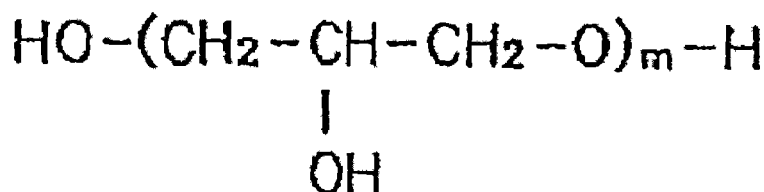
[化学式 12]

结构式 L



[化学式 13]

结构式 M



结构式 D 显示具有环氧烷(AO)链段的聚醚多元醇。存在每个两端为-OH 基团的情况，以及一端被烷基基团、芳香基团等封闭的情况。其商品化的产品容易得到。

然后解释由结构式 E-I 表示的聚异氰酸酯预聚物。结构式 E 显示了通过将三羟甲基丙烷与二异氰酸酯反应得到三异氰酸酯，并且通过将其两分子用一个 AO 分子连接而二聚该三异氰酸酯而形成的预聚物。该预聚物为四异氰酸酯，其为四官能的。结构式 F 的化合物为相同方式得到的预聚物，除了使用甘油代替三羟甲基丙烷。在制备这类四异氰酸酯时，该三异氰酸酯易于同两个或三个 AO 分子二聚。因此有必要精确控制反应。

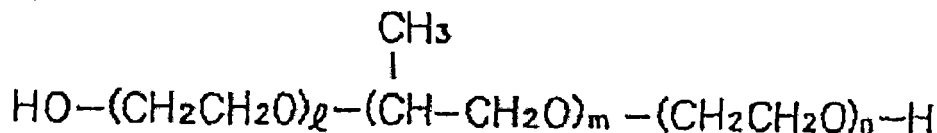
结构式 G 显示通过二异氰酸酯与结构式 B 表示的多元醇反应形成的预聚物。结构式 H 同样显示通过二异氰酸酯与结构式 C 表示的多元醇反应形成的预聚物；该预聚物为三官能的。结构式 I 显示聚醚多元醇与二异氰酸酯反应的产物；该预聚物为二官能的。

从得到具有令人满意的超声特性的嵌段聚氨基甲酸酯的角度来说，在结构式 A-I 中由 AO 表示的环氧烷链段必须是在常温下大部分或全部为液体的链段。具体地，每个环氧烷链段可为任意的环氧乙烷(EO)链、环氧丙烷(PO)链、环氧乙烷/环氧丙烷共聚物(EO-PO 共聚物)、环氧丁烷(BO)链，以及 BO-PO 共聚物。其中，特别优选 EO-PO 共聚物。这是因为 EO 和 PO 的衰减速率低，因此，该 EO-PO 共聚物构成的 AO 链段在制备具有各种性能的体模中提高了组成研究的自由度。

该 EO-PO 共聚物可为任意的，例如，由下列结构式 N 表示的嵌段共聚物，交替共聚物如  $-(\text{PO-EO-EO-PO})_m-$ 、 $-(\text{PO-PO-EO})_m-$ 、 $-(\text{EO-EO-PO})_m-$ 和 $-(\text{EO-PO-EO-PO})_m-$ (m 为 1 或更大的正整数)，以及 EO 和 PO 的无规共聚物。然而，特别优选 EO 和 PO 的无规共聚物。这是因为当 AO 链段为 EO 和 PO 的无规共聚物时，将具有较低衰减速率的 EO 以高比例引入至该链段中阻止了结晶。亦即，这种情况对于在低区域中保持体模的超声性质是有利。

[化学式 14]

结构式 N



从得到具有令人满意的超声特性的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶的角度考虑，EO 链、PO 链、EO-PO 共聚物、BO 链、或 BO-PO 共聚物构成的各 AO 链段都必须在常温下大部分或全部为液体。因此，其分子量具有上限。甚至当该 AO 链段为液体时，其太低的分子量造成了在交联部

位之间的距离降低和交联密度增加，并且这使得聚氨基甲酸酯凝胶具有的超声衰减速率增加。正因为如此，分子量也具有下限。适宜的 EO 链的分子量(重均分子量 MW; 也用于下文)为 150-1,000, 优选 300-800。在 PO 链的情况下，甚至当分子量为数万时，其也是液体，可用的分子量范围宽。然而，端基的比例越低，反应的可能性越低。另外，太长的链段使得聚氨基甲酸酯凝胶的流动性增加，形状保持力差。因此，优选其分子量为大约从 200 至几千的范围。

另一方面，在 EO-PO 共聚物的情况下，其流动性(软化性)及其其它性能受到 EO-PO 摩尔比和单元排列的影响。例如，甚至当具有高分子量的时候，具有高 PO 摩尔比例的 EO-PO 嵌段共聚物仍为液体，而当 EO 具有低分子量时，具有低 PO 摩尔比例的 EO-PO 嵌段共聚物仍为液体。然而，太高分子量的 PO 链会造成有关形状保持性的问题等，并且太低分子量的共聚物会导致交联密度增加，从而如上所述提高了嵌段聚氨基甲酸酯凝胶的超声衰减速率。因为如此，可使用分子量为 60-8000, 优选 800-6000, 并且在常温下为液体的 EO-PO 嵌段共聚物、EO-PO 交替共聚物，或 EO-PO 无规共聚物。

随着其聚合度的增加，BO 链变为固体。因此，可以使用的 BO 链的分子量范围在 200-1,000, 优选 400-800。在 BO-PO 共聚物的情况下，甚至当具有高分子量时，其仍为液体，只要 PO 摩尔比例高。因此，可使用的 EO-PO 共聚物的分子量范围在 800-6,000, 优选 900-3,000。

构成 AO 链段的 EO-PO 共聚物优选为其中 EO-PO 摩尔比例为 20:80 至 80:20 的共聚物。在 EO 的摩尔比例超过 80 的情况下，该 EO-PO 共聚物显示结晶度增加，并因此得到衰减速率提高的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶。另一方面，在 PO 的比例超过 80 和过高的情况下，该 EO-PO 共聚物的流动性增加，产生的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶的形状保持性降低、容易破裂、并且衰减速率提高。该 EO-PO 摩尔比例更优选为 50:50 至 70:30。

同样在嵌段聚氨基甲酸酯凝胶具有 EO 链片段和 PO 链片段的情况下(例如,在多元醇成分和聚异氰酸酯成分经历氨基甲酸酯形成反应的情况下,其中这两种成分中一种具有 EO 链片段,另一种具有 PO 链片段),该 EO/PO 摩尔比例优选如前所述的情况,从 20:80 至 80:20。

可以使用聚乙二醇(PEG)作为形成 EO 链的化合物,和可以使用聚丙二醇(PPG)作为形成 PO 链的化合物。可以使用 PEG-PPG 嵌段共聚物或无规共聚物作为构成 EO-PO 共聚物的化合物,且可以使用聚丁二醇(PBG)作为形成 BO 链的化合物。此外,可以使用 PBG/PPG 共聚物作为构成 BO/PO 共聚物的化合物。

具有令人满意的超声特性的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶必须具有三维网状链结构的庞大分子结构,其中从多元醇成分和聚异氰酸酯成分衍生的 AO 链段和聚合物链处于被所含有的有机凝胶溶胀性基质适度延伸的状态,并且 AO 链段或聚合物链之间的距离已被增加。为了得到具有是所述三维网状链结构的庞大分子结构的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶,优选要经历氨基甲酸酯形成反应的多元醇成分和聚异氰酸酯成分中的一种应为双官能的,并且另一种为三官能或四官能的。在多元醇成分和聚异氰酸酯成分各自都具有 3 或更高的官能度的情况下,得到的聚氨基甲酸酯凝胶可具有太高的网状链密度,并且具有其超声衰减速率可超高过活体组织中的速度的可能性。

其中多元醇成分与聚异氰酸酯成分反应的比例可通过调节末端官能团的比例即 OH/NCO 的值来控制。在-NCO 保持未反应的情况下,发生后反应。因此 OH/NCO 的值必须为 1 或者更大。当  $1.5 \leq \text{OH/NCO} \leq 3.5$  时,得到据有令人满意的超声特性的聚氨基甲酸酯凝胶。在 OH/NCO 超过 3.5 的情况下,反应产生大量的包括较大比例线性链段的庞大分子,该线性链段具有末端 OH 基团并且可自由移动。在这种情况下,存在得到的聚氨基甲酸酯凝胶的超声特性可能已经被降低的可能



性，因为线性链段不利地影响了超声衰减速率和传播速率。

多元醇成分和聚异氰酸酯成分的分子量的范围变化较大，其取决于 AO 和异氰酸酯的种类、其分子形状、各 AO 链段为同聚物还是为共聚物，等等。然而，在其分子量太高的情况下，难以让有机凝胶溶胀性基质充分延伸且拉伸从具有 AO 链段的多元醇成分和聚异氰酸酯成分形成的聚合物链。这导致超声特性降低。在多元醇成分和聚异氰酸酯成分的分子量太低的情况下，得到的聚氨基甲酸酯凝胶具有太高的交联密度。亦即，该凝胶具有的超声特性降低。因此，该聚氨基甲酸酯多元醇预聚物、多元醇和聚氨基甲酸酯聚异氰酸酯预聚物的分子量的范围必须分别在约 1,000-10,000，约 150-6,000 和约 500-10,000。优选地，其分子量可以分别在约 1,400-6,000，约 300-3,000 和约 1,000-6,000 的范围内选择。

本发明的超声体模用凝胶为上述的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶和掺入其中的有机凝胶溶胀性基质构成的凝胶。该有机凝胶溶胀性基质起到延伸从多元醇成分和聚异氰酸酯成分衍生的 AO 链段和聚合物链的作用，以增加 AO 链段之间和聚合物链之间的距离。因此该凝胶溶胀性基质起到增强超声特性如超声衰减速度和超声传播速率的功能。该有机凝胶溶胀性基质必须为非挥发性的，其不参与氨基甲酸酯形成反应。优选使用有机凝胶溶胀性基质，其显示超声振动能量的吸收降低，具有与水接近的超声传播速率，并且对于嵌段聚氨基甲酸酯凝胶(特别对于 AO 链段)具有低衰减速率和令人满意的亲和性。此类有机凝胶溶胀性基质的实例包括碳酸丙烯酯、碳酸乙烯酯、N-甲基-2-吡咯烷酮、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、三乙二醇二乙醚、四乙二醇二甲醚、四乙二醇二乙醚、二乙二醇二丙醚、二乙二醇二丁醚、聚丙二醇二甲醚和聚丙二醇二乙醚。这些化合物可以单独使用或者作为其任意两个或多个的混合物使用。使用的聚丙二醇二甲醚和聚丙二醇二乙醚各优选具有 200-500 的重均分子量(Mw)。

甚至当在嵌段聚氨基甲酸酯凝胶形成期间掺入有机凝胶溶胀性基质时，也不用害怕溶胀性基质抑制氨基甲酸酯形成反应或改变凝胶，因为溶胀性基质并不参与氨基甲酸酯形成反应。此外，由于该溶胀性基质为有机基质，其没有细菌繁殖、变化、腐坏等。另外，由于该凝胶溶胀性基质为非挥发性的，其在聚氨基甲酸酯凝胶中的含量并不随时间变化。因此 AO 链段和聚合物链可被保持在拉伸的状态，并且该凝胶溶胀性基质本身较少吸收超声振动能量。因此，本发明的凝胶能长时间地持续显示令人满意的超声特性。此外，该凝胶溶胀性基质对嵌段聚氨基甲酸酯凝胶的亲合性令人满意。因为这样，甚至当凝胶溶胀性基质通过令嵌段聚氨基甲酸酯凝胶吸收基质来掺入时，该凝胶溶胀性基质可被快速吸收必须量。

嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中的有机凝胶溶胀性基质的含量优选为 20-80 重量%。在当其含量低于 20 重量%的情况下，其难以充分延伸 AO 链段和聚合物链，来增加该 AO 链段之间和聚合物链之间的距离。因此，其难以赋予令人满意的超声特性。另一方面，在有机凝胶溶胀性基质的含量超过 80 重量%的情况下，该嵌段聚氨基甲酸酯凝胶变得强度降低和变脆。因此有该凝胶易碎的可能性。

为了将有机凝胶溶胀性基质掺入嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中，可以使用：将有机凝胶溶胀性基质渗透进并吸收到嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中的方法；或者在形成嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中将有机凝胶溶胀性基质与多元醇成分和聚异氰酸酯成分中的任一个混合，并且成分进行反应的方法。

为了使得凝胶的超声衰减速率接近于活体的目标内部器官组织的速度，可将衰减速率调节剂适当掺入该嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中。该衰减速率调节剂可为：由选自聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚苯乙烯、聚乙烯和丙烯酸的任何一种或选自这些物质的任意两种或多种的混合物制成的交联或未交联珠；或者由选自石墨、玻璃和固体石蜡的任何一

种或选自这些物质的任意两种或多种混合物制成的珠。

那些衰减速率调节剂各自优选具有 1-100 $\mu\text{m}$  的平均粒径。它们可以单独或以其任意两种或多种的混合物使用。由聚合物制成的珠可为膨胀的以及不膨胀的(固体)珠。

例如, 可通过下列方法制备上述的超声体模用凝胶。

在第一个方法中, 首先以使得 OH/NCO 值如上所述的比例, 将多元醇成分和聚异氰酸酯成分一起混合。根据需要另外混合合适量的催化剂(例如, 二月桂酸二丁基锡或叔胺如三烷基胺或三乙二胺)。这样, 制备了材料液。将该材料液注入模具中, 并在常温或高温下反应, 从而制备嵌段聚氨基甲酸酯凝胶。随后, 将液体的有机凝胶溶胀性基质渗入并掺入嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中, 以制备超声体模用凝胶。

在第二个方法中, 首先将有机凝胶溶胀性基质与多元醇成分和聚异氰酸酯成分中的任意一种混合。这两种成分和合适量的催化剂一起混合, 从而使得 OH/NCO 值为如上显示, 来制备材料液。随后, 将该材料液注入模具中, 并在常温或高温下反应。这样, 制备了超声体模用凝胶, 其由含有有机凝胶溶胀性基质的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶构成。

在这些方法的任一种中, 当要掺入衰减速率调节剂时, 优选将该衰减速率调节剂掺入多元醇成分和聚异氰酸酯成分的任意一种中, 来制备材料液。

通过这些方法的任意一种得到的超声体模用凝胶为这样一种凝胶: 其中 AO 链段在常温下大部分或全部为液体, 并且从多元醇成分和聚异氰酸酯成分衍生的 AO 链段和聚合物链通过包含在凝胶中的非挥发性有机凝胶溶胀性基质保持在延伸和拉伸状态。因为如此, 该凝胶不太易于吸收超声振动能量, 且超声衰减速率比于活体的内部器官组

织低。因此通过加入衰减速率调节剂，该衰减速率可接近于活体的目标内部器官组织的超声衰减速率。该体模用凝胶具有的超声传播速率稍微低于活体的内部器官组织的速率。然而，该传播速率在一定范围内，该范围内该速率可以通过调节超声诊断仪等设置，使得接近于活体的内部器官组织的超声传播速率。因此凝胶的超声传播速率在实际使用中不会造成问题。

此外，由于包含在嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中的有机凝胶溶胀性基质是不参与氨基甲酸酯形成反应的基质，即便当其在凝胶形成期间混合时，不用害怕该有机凝胶溶胀性基质可抑制氨基甲酸酯形成反应或改变凝胶。由于该凝胶溶胀性基质为有机基质，该凝胶不会细菌繁殖、变化、腐坏等等。另外，由于该有机凝胶溶胀性基质为非挥发性的，并且其在聚氨基甲酸酯凝胶中的含量不随时间改变(降低)，其可保持AO链段和聚合物链在延伸和拉伸状态。该凝胶溶胀性基质本身不太吸收超声振动能量。因此，该凝胶可长时间地持续展示令人满意的超声特性。另外，由于该凝胶溶胀性基质具有令人满意的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶的亲合性，当掺入凝胶中时，该凝胶溶胀性基质可以将必须的量快速吸收于嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中。

下面给出作为本发明的更具体实施方案的实施例和对比实施例。

#### [实施例 1]

根据显示于表 1 部分中的相应份数，制备多元醇和聚异氰酸酯，其各自具有对应于下表 1 中显示的结构式号的结构、分子量和环氧烷(AO)链段。将作为有机凝胶溶胀性基质的碳酸丙烯酯和作为催化剂的月桂酸二丁基锡与多元醇以表 1 中显示的份数的相应量混合。此后，将得到的液体混合物与聚异氰酸酯混合，制备 OH/NCO 为 2.7 的材料液。

将该材料液注入模具中，并在 50℃ 下反应 8 小时。这样，得到了

超声体模用嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，其具有 EO/PO 摩尔比例为 1:1 的 EO/PO 无规共聚物链段，并且含有 50 重量%的碳酸丙烯酯作为有机凝胶溶胀性基质。

对于得到的超声体模用凝胶检测其密度，并且使用环鸣声速仪[由 Ultrasonic Engineering Co., Ltd.制备]，在 20℃ 和 3.5MHz 下进一步检测超声衰减速率(衰减系数)和超声传播速率。结果发现其密度、超声衰减系数和超声传播速率分别如后面给出的表 2 中显示，为  $1.13 (10^{-3}/\text{m}^3)$ ， $0.13 (\text{dB}/\text{cmMH})$  和  $1,468 (\text{m}/\text{s})$ 。下面是从这些结果中发现的。超声体模用的本发明凝胶的超声衰减系数低于人内部器官组织的超声衰减系数 ( $0.5 \pm 0.05 \text{ dB}/\text{cmMH}$ )，并且通过加入衰减速率调节剂可使得接近于人内部器官组织的超声衰减系数。其超声传播速率也低于人内部器官组织的超声传播速率( $1,540 \pm 15 \text{ m}/\text{s}$ )，但是其在可通过调节超声诊断仪等来设置速率，使其接近于人内部器官组织的超声传播速率的范围内。

8 个月后，对于超声体模用凝胶，进一步检测超声衰减系数和超声传播速率。结果发现其超声衰减系数和超声传播速率如后面给出的表 2 显示，分别为  $0.14 (\text{dB}/\text{cmMH})$  和  $1,472 (\text{m}/\text{s})$ 。该凝胶显示出了令人满意的超声特性，基本上等于制备后即刻测量的性质。该凝胶完全没有细菌繁殖，凝胶变化等。

[表 1]

多元醇	结构式(D) 无规共聚物 分子量, 2,000 $(AO)=(CH_2CH_2O)_m(CH(CH_3)CH_2O)_n$ $R=H$ $m:n=1:1$	份数    135
聚异 氰酸酯	结构式(G) 无规共聚物 分子量, 3,000 $(AO)=(CH_2CH_2O)_m(CH(CH_3)CH_2O)_n$ $R=(CH_2)_6$ $l=1$ $m:n=1:1$	50
凝胶溶胀 性基质	碳酸丙烯酯	185
催化剂	二月桂酸二丁基锡	0.02

(OH/NCO=2.7)

## [实施例 2-5]

进行如实施例 1 中的相同的程序, 除了作为有机凝胶溶胀性基质的碳酸丙烯酯的量的份数各变为 61.7 重量份, 99.6 重量份, 431.7 重量份和 1,048 重量份。因此, 制备了含有 25 重量%的碳酸丙烯酯量的超声体模凝胶(实施例 2), 含有 35 重量%的碳酸丙烯酯的超声体模凝胶(实施例 3), 含有 70 重量%的碳酸丙烯酯的超声体模凝胶(实施例 4), 和含有 85 重量%的碳酸丙烯酯的超声体模凝胶(实施例 5)。

与实施例 1 中的方式相同, 在制备后即刻检测超声体模用凝胶的密度, 超声衰减系数和超声传播速率, 并在 8 个月后, 进一步检测超声衰减系数和超声传播速率。得到的结果显示在下面的表 2 中。

[对比例 1]

进行与实施例 1 中相同的程序，除了在制备材料液中不混合有机凝胶溶胀性基质。因此，得到的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶具有 EO/PO 摩尔比为 1:1 的 EO/PO 无规共聚物链段并且不含有机凝胶溶胀性基质。

与实施例 1 中的方式相同，在制备后即刻检测该嵌段聚氨基甲酸酯凝胶的密度，超声衰减系数和超声传播速率，并在 8 个月后，进一步检测超声衰减系数和超声传播速率。得到的结果显示在下面的表 2 中。

[表 2]

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	对比例 1
碳酸丙烯酯(重量%)	50	25	35	70	85	-
密度( $10^{-3} \text{ kg/m}^3$ )	1.13	1.08	1.10	1.16	1.18	1.04
超声传播速率 (m/s)	1.468	1.493	1.484	1.461	1.443	1.506
8 个月 后	1.472	1.499	1.488	1.460	1.444	1.507
超声衰减系数 (dB/cm MH)	0.13	0.88	0.39	0.17	0.69	1.15
8 个月 后	0.14	0.88	0.40	0.18	0.67	1.14



从表 2 中得到如下结果。实施例 1-5 的体模用的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，其含有碳酸丙烯酯作为有机凝胶溶胀性基质，以及对比例 1 的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，其不含有有机凝胶溶胀性基质，各自在制备后即刻的超声传播速率在 1,443-1,506 m/s 的范围内。尽管这些超声传播速率低于人内部器官组织的超声传播速率( $1,540 \pm 15$  m/s)，但是它们在其中所述速度可通过调节超声诊断仪等设置得接近于人内部器官组织的超声传播速率的范围内。

另一方面，关于超声衰减系数，对比例 1 的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，其不含有有机凝胶溶胀性基质，超声衰减系数为 1.15 (dB/cmMH)，其远高于人内部器官组织的超声衰减系数( $0.5 \pm 0.05$  dB/cmMH)。可以看出对比例 1 的凝胶不适合用于超声体模。相反地，实施例 3、1 和 4 的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，其分别含有 35 重量%、50 重量%和 70 重量%的量的碳酸丙烯酯作为有机凝胶溶胀性基质，超声衰减系数为 0.13-0.39 (dB/cmMH)。这些值低于人内部器官组织的超声衰减系数，并且可通过添加衰减速率调节剂，使得接近于人内部器官组织的超声衰减系数。因此，可以看出那些实施例的凝胶适合用于体模。另一方面，实施例 2 和 5 的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，其分别含有 25 重量%和 85 重量%的量的有机凝胶溶胀性基质，超声衰减系数高于人内部器官组织的系数。然而，这些值不如对比例 1 的凝胶那么高，并且相对接近于人内部器官组织的超声衰减系数。可以看出实施例 2 和 5 的凝胶可用作体模。

从实施例 1-5 的凝胶的测试结果中可以看出，为了得到具有令人满意的超声特性的体模用的凝胶，所述超声特性包括接近于人内部器官组织的超声传播速率的超声传播速率和低于人内部器官组织的超声衰减系数的超声衰减系数，优选掺入 30-80 重量%的量的有机凝胶溶胀性基质。

可以进一步的看出，在制备后 8 个月间，实施例 1-5 的体模用的

嵌段聚氨基甲酸酯的超声传播速率和超声衰减系数没有显著变化，因为包含在其中的有机凝胶溶胀性基质为非挥发性的，并且因此持续地保持令人满意的超声特性。可以看出，在制备后 8 个月间，对比例 1 的凝胶的超声传播速率和超声衰减系数也没有显著变化，因为其为不含水的一组分嵌段聚氨基甲酸酯凝胶。

#### [实施例 6]

各具有对应于下表 3 中显示的结构式号的结构、分子量和环氧烷(AO)链段的多元醇和聚异氰酸酯根据表 3 中显示的份数的量来制备。将作为有机凝胶溶胀性基质的碳酸丙烯酯和作为催化剂的月桂酸二丁基锡以表 3 中显示的各自的份数量与多元醇混合。此后，将得到的液体混合物于聚异氰酸酯混合，制备 OH/NCO 为 4.0 的材料液。

将该液体材料注入模具中，并在 50℃下反应 8 小时。这样，得到超声体模用嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，其具有 EO/PO 摩尔比例为 1:1 的 EO/PO 无规共聚物链段，并且含有 44 重量%的量的碳酸丙烯酯作为有机凝胶溶胀性基质。

对该超声体模用凝胶，用与实施例 1 中相同的方式，检测制备后即刻的密度、超声衰减系数和超声传播速率。结果发现其密度、超声衰减系数和超声传播速率分别为 1.12 ( $10^{-3}$  kg/m<sup>3</sup>)、0.66 (dB/cmMH)和 1,412 (m/s)。

该超声体模用凝胶的形状保持性差，且具有流动性，因为该材料液 OH/NCO 为 4.0；该值高于 3.5 的 OH/NCO 的优选上限值。

[表 3]

多元醇	结构式(D) 无规共聚物 分子量, 2,000 $(AO)=(CH_2CH_2O)_m(CH(CH_3)CH_2O)_n$ $R=H$ $m:n=1:1$	份数   200
聚异氰酸酯	结构式(G) 无规共聚物 分子量, 3,000 $(AO)=(CH_2CH_2O)_m(CH(CH_3)CH_2O)_n$ $R=(CH_2)_6$ $l=1$ $m:n=1:1$	50
凝胶溶胀性基质	碳酸丙烯酯	200
催化剂	二月桂酸二丁基锡	0.02

(OH/NCO=4.0)

## [实施例 7]

各自具有相应于下表 4 中显示的结构式号的结构、分子量和环氧烷(AO)链段的多元醇 I 和 II 以及聚异氰酸酯以表 4 中显示的各自的份数量来制备。将作为有机凝胶溶胀性基质的碳酸丙烯酯和作为催化剂的月桂酸二丁基锡以表 4 中显示的各自的份数量与多元醇混合。此后,将得到的液体混合物与聚异氰酸酯混合,制备 OH/NCO 为 2.8 的材料液。将此材料液在与实施例 1 中相同的条件下进行反应。进而,得到了超声体模用的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶,其具有 EO/PO 嵌段共聚物链段并含有 50 重量%的量的碳酸丙烯酯作为有机凝胶溶胀性基质。

对于该超声体模用的凝胶,以与实施例 1 中相同的方式,检测制

备后即刻的密度、超声衰减系数和超声传播速率。其结果发现其密度  
超声衰减系数和超声传播速率分别为  $1.13 (10^{-3} \text{ kg/m}^3)$ ,  $0.29 (\text{dB/cmMH})$   
和  $1,462 (\text{m/s})$ 。在制备后 8 个月, 进一步检测凝胶的密度、超声衰减系  
数和超声传播速率。结果得到了与制备后即刻几乎相同的值。

[表 4]

多元醇 I	结构式(B) 嵌段共聚物 分子量, 3,000 $(\text{AO})=(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ $l=1$ $m:n=1:1$	份数    70
多元醇 II	结构式(D) 嵌段共聚物 分子量, 1,670 $(\text{AO})=(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O})_p(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ $\text{R}=\text{H}$ $l=1$ $m:p:n=1:0.5:1$	58.5
聚异氰酸酯	结构式(G) 无规共聚物 分子量, 3,000 $(\text{AO})=(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O})_n$ $\text{R}=(\text{CH}_2)_6$ $l=1$ $m:n=1:1$	50
凝胶溶胀性 基质	碳酸丙烯酯	178.5
催化剂	二月桂酸二丁基锡	0.02

(OH/NCO=2.8)

### [实施例 8]

各自具有相应于下表 5 中显示的结构式号的结构、分子量和环氧烷(AO)链段的多元醇和聚异氰酸酯以下表 5 中显示的各自的份数量来制备。将作为有机凝胶溶胀性基质的四乙二醇二甲醚和作为催化剂的月桂酸二丁基锡与多元醇以表 5 中显示的各自的份数量混合。此后，将得到的液体混合物与聚异氰酸酯混合，制备 OH/NCO 为 2.4 的材料液。

将该材料液注入模具中，并在与实施例 1 相同的条件下进行反应。进而，得到了超声体模用的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，其具有 EO/PO 摩尔比例为 1:1 的 EO/PO 无规共聚物链段并含有 50 重量%的量的四乙二醇二甲醚作为有机凝胶溶胀性基质。

对于该超声体模用的凝胶，用与实施例 1 相同的方式，检测制备后即刻的密度、超声衰减系数和超声传播速率。其结果发现，其密度、超声衰减系数和超声传播速率分别为  $1.03 (10^{-3} \text{ kg/m}^3)$ 、 $0.31 (\text{dB/cmMHz})$  和  $1,465 (\text{m/s})$ 。在制备后 8 个月，进一步检测凝胶的密度、超声衰减系数和超声传播速率。结果得到了与制备后即刻几乎相同的值。

[表 5]

多元醇	结构式(D) 无规共聚物 分子量, 2,000 $(AO)=(CH_2CH_2O)_m(CH(CH_3)CH_2O)_n$ $R=H$ $m:n=1:1$	份数    120
聚异氰酸酯	结构式(G) 无规共聚物 分子量, 3,000 $(AO)=(CH_2CH_2O)_m(CH(CH_3)CH_2O)_n$ $R=(CH_2)_6$ $l=1$ $m:n=1:1$	50
凝胶溶胀性 基质	四乙二醇二甲醚	120
催化剂	二月桂酸二丁基锡	0.01

(OH/NCO=2.4)

尽管本发明进行了详细地描述且参考了其具体实施方案,但对于本领域技术人员来说,很明显可在不偏离其精神和范围内进行各种变化和改良。本申请基于 2005 年 11 月 29 日提交的日本专利申请(申请号 2005-343909),在此引入其整个内容作为参考。

#### 工业实用性

根据本发明,可提供超声体模用凝胶,其具有充足的超声特性,超声特性经长时间不波动,并且其无细菌繁殖、变化、腐坏等。

专利名称(译)	超声体模用凝胶		
公开(公告)号	<a href="#">CN101316556A</a>	公开(公告)日	2008-12-03
申请号	CN200680044712.7	申请日	2006-11-22
[标]申请(专利权)人(译)	他喜龙株式会社		
申请(专利权)人(译)	他喜龙株式会社		
当前申请(专利权)人(译)	他喜龙株式会社		
[标]发明人	敷波保夫 葛薰		
发明人	敷波保夫 葛薰		
IPC分类号	A61B8/00 G01N29/28		
CPC分类号	A61B8/00 G09B23/285 A61B8/587		
代理人(译)	郭国清		
优先权	2005343909 2005-11-29 JP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

#### 摘要(译)

本发明提供了一种超声体模用凝胶，其具有令人满意的超声特性，其超声特性经长时间不波动，并且没有细菌繁殖、变化、腐坏等。该凝胶为超声体模用凝胶，其包括：具有环氧烷链段的嵌段聚氨基甲酸酯凝胶，所述环氧烷链段在常温下大部分或全部为液体；和不参与氨基甲酸酯形成反应的非挥发性的有机凝胶溶胀性基质，该基质被包含在所述嵌段聚氨基甲酸酯凝胶中。由于非挥发性的有机凝胶溶胀性基质，将该液体链段等保持在延伸状态，并且增加了链段之间的距离。因此该凝胶有关超声衰减系数、传播速率等的超声特性令人满意。该凝胶的溶胀性基质含量并不随时间变化，因此长时间保持令人满意的超声特性。此外，因为其中含有有机凝胶溶胀性基质，该凝胶没有细菌繁殖、变化、腐坏等。

