



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108778346 A

(43)申请公布日 2018. 11. 09

(21)申请号 201680083402.X

(22)申请日 2016.12.09

(30)优先权数据

62/276,927 2016.01.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.09.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2016/051452 2016.12.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/117650 EN 2017.07.13

(71)申请人 斯迈索尼卡股份有限公司

地址 加拿大亚伯达省

(72)发明人 C·斯库特斯库 G·吉尔

(74)专利代理机构 上海德昭知识产权代理有限公司 31204

代理人 郁旦蓉

(51)Int.Cl.

A61K 49/22(2006.01)

A61B 8/13(2006.01)

A61K 47/04(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61N 7/00(2006.01)

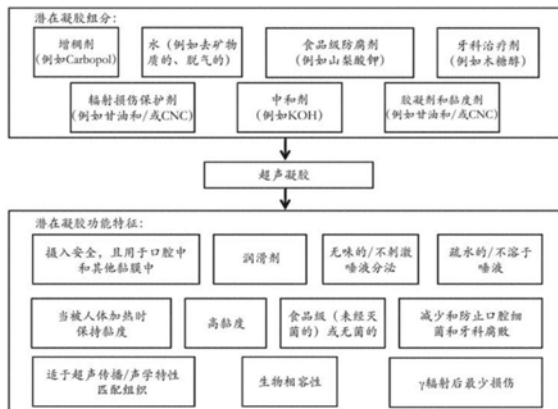
权利要求书2页 说明书15页 附图1页

(54)发明名称

黏度和稳定性经改进的超声凝胶

(57)摘要

提供了用于体内超声成像和/或治疗的超声凝胶。该凝胶可以具有声学特性,其可与待成像/处理的软组织紧密匹配,并且可具有在体温时维持的较高黏度。在一些实施例中,该凝胶可以充当润滑剂,并且尽管该凝胶是基于水的,但可以是疏水的并且不溶于体液中。在一些实施例中,该凝胶可以是无菌的,对摄取是安全的,对于在黏膜上施用是安全的,并且该凝胶包括防腐剂。为了在保持所需黏度范围的同时实现无菌,该凝胶可包括黏度稳定剂,例如黏度保护剂,用于防止辐射诱导的损伤。在一些实施例中,提供了改变或维持凝胶黏度的方法。



1. 一种内用超声凝胶,其包含:
 - 水;
 - 用于将所述水增稠成凝胶的增稠剂;
 - 用于设定凝胶黏度并且调节凝胶pH水平的中和剂;
 - 用于减少由于辐射暴露引起的凝胶黏度变化的黏度剂;以及
 - 用于保存所述凝胶的防腐剂;其中所述凝胶具有类似于软组织的声阻抗,并且可以安全地在体内或口服使用。
2. 如权利要求1所述的超声凝胶,其中所述黏度剂包含纳米颗粒。
3. 如权利要求1或2之一所述的超声凝胶,其中所述黏度剂包含CNC。
4. 如权利要求1至3中任一项所述的超声凝胶,其中所述黏度剂包含甘油。
5. 如权利要求1所述的超声凝胶,其中所述增稠剂包含卡波姆。
6. 如权利要求5所述的超声凝胶,其中所述卡波姆包含Carbopol™。
7. 如权利要求6所述的超声凝胶,其中所述Carbopol™包含卡波姆B型均聚物(Carbopol™974P NF)。
8. 如权利要求1至7中任一项所述的超声凝胶,其中所述中和剂包含选自下组的基底,所述组由以下各项组成:氢氧化钾,氢氧化钠和三乙醇胺。
9. 如权利要求1至8中任一项所述的超声凝胶,其中所述凝胶的pH水平在5.8与6.4之间。
10. 如权利要求1至9中任一项所述的超声凝胶,其中所述防腐剂包含食品级防腐剂。
11. 如权利要求1至10中任一项所述的超声凝胶,其中所述防腐剂包含山梨酸钾。
12. 如权利要求1至11中任一项所述的超声凝胶,其进一步包含用于抑制牙齿微生物生长的牙科剂。
13. 如权利要求12所述的超声凝胶,其中所述牙科剂是糖醇。
14. 如权利要求13所述的超声凝胶,其中所述糖醇是木糖醇。
15. 如权利要求1至14中任一项所述的超声凝胶,其进一步包含用于使所述凝胶着色的着色剂。
16. 一种用超声使组织成像的方法,所述方法包括:
 - 提供超声成像设备,所述设备包含用于发射超声的换能器;
 - 将如权利要求1至15中任一项所述的超声凝胶应用于所述换能器和待成像的组织之间;
 - 将所述换能器定位在所述待成像的组织附近;以及
 - 穿过所述凝胶发射超声以使所述组织成像。
17. 一种用超声处理组织的方法,所述方法包括:
 - 提供超声处理设备,所述设备包含用于发射超声的换能器;
 - 将如权利要求1至15中任一项所述的超声凝胶应用于所述换能器和待处理的组织之间;
 - 将所述换能器定位在所述待处理的组织附近;以及
 - 穿过所述凝胶发射超声以处理所述组织。
18. 一种用于将超声应用到组织的套件,所述套件包含如权利要求1至15中任一项所述

的超声凝胶,以及使用所述凝胶的说明书。

19. 一种保护基于聚合物的超声凝胶的黏度的方法,所述方法包括:

-提供包含水的超声凝胶;用于将所述水增稠成凝胶的增稠剂;用于设定凝胶黏度并且调节凝胶pH水平的中和剂;以及用于保存所述凝胶的防腐剂;其中所述凝胶具有类似于软组织的声阻抗,并且可以安全地在体内或口服使用;

-向所述超声凝胶中添加黏度剂,以减少由于辐射暴露引起的超声凝胶黏度的变化;以及

-将所述超声凝胶暴露于辐射;

其中,通过所述黏度剂来减少由于暴露于辐射而引起的超声凝胶黏度的降低。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述黏度剂包含纳米颗粒。

21. 如权利要求19或20之一所述的方法,其中所述黏度剂包含CNC。

22. 如权利要求19至21中任一项所述的方法,其中所述黏度剂包含甘油。

23. 一种改变凝胶黏度的方法,所述方法包括:

-提供包含水的凝胶前体;

-通过向所述凝胶前体中添加黏度剂来产生混合物,在辐射暴露的情况下,所述黏度剂用于改变所述凝胶前体的黏度;以及

-将所述混合物暴露于辐射;

其中,由所述黏度剂引起对由于暴露于辐射而引起的混合物黏度变化的改变。

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述黏度剂包含纳米颗粒。

25. 如权利要求23或24之一所述的方法,其中所述黏度剂包含CNC。

26. 如权利要求23至25中任一项所述的方法,其中所述黏度剂包含甘油。

27. 一种通过如权利要求19至26中任一项产生的内用超声凝胶。

28. CNC作为黏度剂的用途,以引起减少由于暴露于辐射而引起的超声凝胶黏度的变化。

29. CNC作为黏度剂的用途,以引起由于暴露于辐射而引起的水凝胶黏度变化的改变。

黏度和稳定性经改进的超声凝胶

[0001] 相关申请的交叉引用：

[0002] 本申请要求2016年1月10日提交的题为“黏度和稳定性经改进的超声凝胶”的美国临时专利申请序列号62/276,927的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域：

[0003] 本申请涉及超声凝胶,并且更具体地,涉及可以安全地在体内和/或口服使用的超声凝胶。

背景技术：

[0004] 作为背景技术,标准实践是使用含水凝胶作为超声成像和治疗中的超声产生/感测装置的偶联剂。超声凝胶的关键要素是具有与软组织类似的声阻抗。

[0005] 一些超声治疗和成像是通过将超声探针插入体腔(腔内超声程序)或以其他方式插入患者体内来完成。例如,超声牙科治疗或成像装置需要患者口腔内施用凝胶,但是目前没有已知的超声凝胶产品被特别批准和标记用于口腔内应用。虽然存在非超声口腔内凝胶,但这些凝胶仍被标记为“不可摄取”。与超声牙科治疗或口腔/腔内成像装置共同使用的凝胶需要患者在口腔内施用凝胶,这可导致摄入少量凝胶。

[0006] 一些凝胶面临着在 γ 辐射灭菌后难以保持凝胶的高黏度。例如,凝胶在用 γ 辐射灭菌后可具有大约80,000cP(厘泊)-100,000cP的目标黏度,然而在 γ 辐射灭菌之前初始凝胶非常黏稠(>100,000cP),当凝胶暴露于 γ 辐射后(例如,用于工业中灭菌使用的25kGy-40kGy标准剂量),它变成非常低黏度的近似液体(例如,小于10,000cP)。

[0007] 因此,需要一种溶液以获得与 γ 照射(用于灭菌)相容的并且具有较高的照射后黏度(80,000cP-100,000cP)的凝胶,其可用于需要较高黏度和无菌性的腔内超声。因此,仍然需要提供能够克服现有技术缺点的产品和方法,例如内用和口服相容性超声凝胶。

发明内容：

[0008] 本披露涉及用于体内和口腔超声成像和/或治疗的超声凝胶。该凝胶可具有超声声学特性,其可与待成像/处理的软组织紧密匹配,并且可具有维持在体温或暴露于体液(例如,唾液)时的较高黏度。在一些实施例中,该凝胶可以充当润滑剂。虽然是基于水的,但凝胶可以是疏水的并且在体液中不易溶解。在一些实施例中,该凝胶可以是无菌的,对摄取是安全的,并且包括防腐剂。该凝胶可用于口腔或非口腔应用,并且当应用于口腔时,可包含用于抑制牙齿微生物生长的牙科剂。为了在保持所需黏度范围的同时实现无菌,该凝胶可包括黏度稳定剂,例如黏度保护剂,用于防止辐射诱导的损伤。在一些实施例中,提供了改变或维持凝胶黏度的方法。

[0009] 在一些实施例中,该凝胶可提供超声耦合剂和装置润滑剂,其适于超声声能针对口腔内和牙科治疗的医学用途、腔内超声成像或其他测量,同时接触口腔内、口腔组织或食道组织、黏膜、体液和相邻/邻近器官。凝胶可具有类似于软组织或牙龈或其他体内生物结

构的声学特性。

[0010] 如本文所使用的,术语“CNC”可以指纤维素纳米晶(Cellulose Nanocrystals)、晶体纳米纤维素(Crystalline Nanocellulose),并且也称为纳米晶体纤维素(Nanocrystalline Cellulose)(NCC)。CNC可以是聚合物并且在一些实施例中可以包含纳米颗粒。

[0011] CNC可以具有交联特性,可以分散在水中。基于具有响应行为的纤维素的聚合物系统可以显示出独特的特性,例如生物相容性、生物降解性和生物学功能。

[0012] 根据本披露CNC的用途可以提供至少两种新的和意想不到的行为:

[0013] a) 添加少量的CNC可以在进行 γ 辐射灭菌后保持基于卡波姆(carbomer)的超声凝胶的较高黏度。添加CNC可以减少或防止在照射后的保质期测试期间观察到的凝胶黏度下降。此外,为了在辐射前后实现较高黏度,使用低浓度的CNC可以允许使用较少高度交联的Carbopols™。例如,有各种等级的可用的Carbopols™,其中一些具有比其他更高的交联。

[0014] b) 仅由CNC(无卡波姆)和水制成的凝胶在暴露于 γ 辐射后增加凝胶黏度。

[0015] 现有技术没有教导:

[0016] a) 使用CNC作为基于卡波姆的超声凝胶中的另外的胶凝剂。在基于卡波姆胶凝剂(例如Carbopol™)的超声凝胶中使用CNC作为另外的组分(添加少量质量%)可以增加所得凝胶的黏度,同时保持凝胶的适当声学特性;

[0017] b) 在基于卡波姆的超声凝胶中使用CNC作为保护剂,以防止由 γ 辐射灭菌引起的黏度损失。当将CNC添加到基于卡波姆胶凝剂(例如Carbopol™)的超声凝胶中,并使用 γ 辐射对凝胶进行灭菌,得到的辐射后凝胶与未添加任何CNC的辐射后凝胶相比可以保持更黏稠(例如两倍黏稠);以及

[0018] c) 在 γ 辐射灭菌期间照射时CNC凝胶(仅CNC,不含卡波姆)的增稠行为。CNC凝胶(不含卡波姆)在 γ 射线照射时可以增加其黏度,这可以提供一种在辐射后获得较高黏度超声凝胶的方法,并通过控制辐射剂量和辐射前凝胶中初始CNC浓度来控制辐射后的黏度。

[0019] 如本文所使用的,关于术语“Carbopol™”,可以指高分子量的交联聚丙烯酸聚合物。Carbopols™可以根据交联密度而不同,并且可以归类为均聚物或共聚物。Carbopol™均聚物可以是与烯丙基蔗糖或季戊四醇烯丙基醚(allyl pentaerythritol)交联的丙烯酸的聚合物。Carbopol™974P NF是均聚物(丙烯酸与季戊四醇烯丙基醚交联)。Carbopol™共聚物可以是丙烯酸和与季戊四醇烯丙基醚交联的C10-C30丙烯酸烷基酯的聚合物。

[0020] 如本文所使用的,术语“卡波姆”是由美国药典-国家处方集(USP-NF),美国采用名委员会(USAN)和美国化妆品、盥洗用品和香水协会(CTFA)针对各种Carbopol™聚合物采用的通用(即非专有)名称。因此,这样的Carbopol™974P NF可称为卡波姆B型均聚物。卡波姆71G和971P NF被归类为A型均聚物,而974P NF基于其黏度特征归类为B型。

[0021] 概括地说,在一些实施例中,提供了内用超声凝胶,其包含:水;用于将水增稠成凝胶的增稠剂;用于设定凝胶黏度并且调节凝胶pH水平的中和剂;用于减少由于辐射暴露而引起的凝胶黏度变化的黏度剂;以及用于保存凝胶的防腐剂;其中该凝胶具有类似于软组织的声阻抗,并且可以安全地在体内或口服使用。

[0022] 在一些实施例中,该黏度剂包含纳米颗粒、CNC和/或甘油。在一些实施例中,该增稠剂包含卡波姆、Carbopol™、和/或卡波姆B型均聚物(Carbopol™974P NF)。在一些实施例

中,该中和剂包含选自下组的基底(base),该组由以下各项组成:氢氧化钾、氢氧化钠和三乙醇胺,并且该凝胶的pH水平在5.8与6.4之间。在一些实施例中,该防腐剂包含食品级防腐剂和/或山梨酸钾。在一些实施例中,该凝胶还包含用于抑制牙齿微生物生长的牙科剂,例如但不限于糖醇,例如但不限于木糖醇。在一些实施例中,该凝胶还包含用于使凝胶着色的着色剂。

[0023] 概括地说,在一些实施例中,提供一种用超声使组织成像的方法,该方法包括:提供超声成像设备,该设备包含用于发射超声的换能器;将如本文所描述的超声凝胶应用于换能器和待成像的组织之间;将换能器定位在待成像的组织附近;以及穿过凝胶发射超声以使组织成像。

[0024] 概括地说,在一些实施例中,提供一种用超声处理组织的方法,该方法包括:提供超声处理设备,该设备包含用于发射超声的换能器;将如本文所描述的超声凝胶应用于换能器和待处理的组织之间;将换能器定位在待处理的组织附近;以及穿过凝胶发射超声以处理组织。

[0025] 概括地说,在一些实施例中,提供了用于将超声应用到组织的套件,该套件包含如本文所描述的超声凝胶,以及使用该凝胶的说明书。

[0026] 概括地说,在一些实施例中,提供了一种保护基于聚合物的超声凝胶的黏度的方法,该方法包括:提供包含水的超声凝胶;用于将水增稠成凝胶的增稠剂;用于设定凝胶黏度并且调节凝胶pH水平的中和剂;以及用于保存凝胶的防腐剂;其中该凝胶具有类似于软组织的声阻抗,并且可以安全地在体内或口服使用;向超声凝胶中添加黏度剂,以减少由于辐射暴露而引起的超声凝胶黏度的变化;以及将超声凝胶暴露于辐射;其中,通过黏度剂来减少由于暴露于辐射而引起的超声凝胶黏度的降低。

[0027] 在一些实施例中,该黏度剂包含纳米颗粒、CNC和/或甘油。

[0028] 概括地说,在一些实施例中,提供了一种改变凝胶的黏度的方法,该方法包括:提供包含水的凝胶前体;通过向凝胶前体中添加黏度剂来产生混合物,在辐射暴露的情况下,该黏度剂用于改变凝胶前体的黏度;以及将混合物暴露于辐射;其中,由黏度剂引起对由于暴露于辐射而引起的混合物黏度变化的改变。

[0029] 在一些实施例中,该黏度剂包含纳米颗粒、CNC和/或甘油。

[0030] 概括地说,在一些实施例中,提供了一种内用超声凝胶,该超声凝胶由本文披露的任何方法生产。

[0031] 概括地说,在一些实施例中,提供了作为黏度剂的CNC的用途,以引起减少由于暴露于辐射而引起的超声凝胶黏度的变化。

[0032] 概括地说,在一些实施例中,提供了作为黏度剂的CNC的用途,以引起由于暴露于辐射而引起的水凝胶黏度变化的改变。

附图说明:

[0033] 图1是描绘超声凝胶的实施例的示意性框图。

具体实施方式:

[0034] 提供一种用于体内和口腔超声成像和/或治疗的超声凝胶。该凝胶可具有超声声

学特性,其可与待成像/处理的软组织紧密匹配,并且可具有维持在体温或暴露于体液(例如,唾液)时的较高黏度。在一些实施例中,该凝胶可以充当润滑剂。虽然是基于水的,但凝胶可以是疏水的并且在体液中不易溶解。在一些实施例中,该凝胶可以是无菌的,对摄取是安全的,并且包括防腐剂。该凝胶可用于口腔或非口腔应用,并且当用于口腔时,可包含用于抑制牙齿微生物生长的牙科剂。为了在保持所需黏度范围的同时实现无菌,该凝胶可包括黏度稳定剂,例如黏度保护剂,用于防止辐射诱导的损伤。在一些实施例中,提供了改变或维持凝胶黏度的方法。

[0035] 现在参考图1,示出了示意性框图,其描绘了超声凝胶的实施例的可能组分和潜在功能特征。在一些实施例中,该超声凝胶可包含增稠剂、水、中和剂、防腐剂、黏度影响剂/辐射损伤保护剂和牙科剂。在一些实施例中,该超声凝胶可以是生物相容的,对于摄取是安全的和施用于黏膜的、无味的、疏水的、可在加热时保持较高黏度、食品级和/或无菌的、减少和预防口腔细菌和龋齿、适合于超声传播/声学特性匹配软组织、在暴露于 γ 照射后具有减少的黏度损伤、并且也是良好的润滑剂。

[0036] 在一些实施例中,该凝胶可用作医学超声耦合介质和润滑剂。该凝胶可具有本文所描述的某些特性。

[0037] 在一些实施例中,该凝胶可以是生物相容的、口腔相容的、黏膜相容的、并且可被人或动物摄取。凝胶的组分可以基于美国食品和药物管理局(FDA)通常认为安全(GRAS)清单和/或可接受的成分和添加剂的食品添加剂状态列表。在一些具体的实施例中,凝胶组分可以是Carbopol™974P NF、水、山梨酸钾、氢氧化钾、甘油、CNC和/或木糖醇,酸度在无刺激性水平(例如,在pH 5.5与7.5之间,并且在一些实施例中,pH 6.0)。由于所有凝胶组分对于摄取和黏膜应用都是安全的,如果患者意外或有意地摄取凝胶,凝胶将是安全的。在一些实施例中,该凝胶可以是食品级的,遵循优质生产规范(GMP)或天然健康产品(NHP)标准,或是无菌的。凝胶可以通过加热(例如,通过高压灭菌)或本领域已知的其他灭菌方法(例如,通过电子束或 γ 照射)灭菌。在无菌实施例中,该凝胶也可用于开放性伤口。在一些实施例中,该凝胶对于长期重复摄取是安全的。例如,按照FDA的GRAS数据库,使用者可以每天摄取少量(几毫升)而没有副作用。凝胶可以通过自然途径或过程排泄。在一些实施例中,该凝胶也不会不利地影响牙齿健康,牙龈组织或腐蚀牙齿。

[0038] 在一些实施例中,该凝胶配制品可能需要另外的化合物以通过灭菌,例如 γ 辐射灭菌,保持其完整性。这些稳定化合物可包括例如甘油(丙三醇)或丙二醇。甘油在摄入时具有非常低的毒性,并且广泛用于食品、饮料和个人护理制剂中。丙二醇的口服毒性也很低,并且不会引起过敏。丙三醇和丙二醇也可以兼容(并且不损坏)超声换能器封装,例如常用的硅酮。

[0039] 可以使用不同的策略来实现一定黏度的凝胶。例如,可以将甘油添加到初始凝胶配制品中,以便在 γ 辐射灭菌期间保护凝胶。此外,灭菌辐射剂量可以保持尽可能低(例如,用于工业灭菌的25kGy-40kGy标准剂量)。此外,增加凝胶中聚合物(例如Carbopol™)的浓度,使得所得的辐射的凝胶更稠。然而,这些改进仍然不能得到产生凝胶在用 γ 辐射灭菌后具有约80,000cP-100,000cP的目标黏度问题的解决方案。

[0040] 进一步增加凝胶中Carbopol™浓度以增加其黏度不能产生安全的内用和可摄取的超声凝胶,因为在每次使用期间患者可能摄取更高量的Carbopol™,导致安全问题。

[0041] 调整的凝胶黏度也将凝胶的制造推向不太可预测的结果,并且这种产品的可制造性受到限制。例如,减少暴露于凝胶的辐射剂量同时确保25kGy剂量的最小暴露量是有限制的。当照射凝胶时,最小暴露量设定为25kGy,则需要可行的剂量范围(同时遵循VDmax方法进行灭菌验证)。因此,该凝胶仍将暴露于远高于25kGy的辐射剂量。因此,无菌产品的行业惯例是开发一种对40kGy或更高的最大 γ 辐射剂量保持稳定的配制品,这将确保在行业中使用的正常剂量25kGy-40kGy,将始终产生具有所需参数的照射后产品。

[0042] 提供了使用以下术语和配制的一个实例:

[0043] a) “初始凝胶”配制(每100克凝胶):1.3g Carbopol™、4.29g的18%KOH、0.5g木糖醇、0.1g山梨酸钾(任选的),和其余的去矿物质水,均在真空下混合;以及

[0044] b) “调整后的凝胶”配制(每100克凝胶):1.8g Carbopol™、9.5g甘油、4.29g KOH、0.5g木糖醇、0.1g山梨酸钾(任选的),和其余的去矿物质水,均在真空下混合。

[0045] 在照射之前调整的凝胶的黏度为约94,500cP(1.3%Carbopol™与5%甘油的配制),然而,当Carbopol™从1.3g增加至1.8g,黏度可以大于100,000cP。照射之后调整的凝胶的黏度(范围27.6kGy-32.8kGy)为85,000cP,在所需范围(80,000cP-100,000cP)的较低侧。几个月后重新测量黏度时,黏度显著减少。使用频繁的黏度测量,在室温下储存11个月后,黏度继续减少并稳定在约65,000cP。虽然这仍然被认为是工业上的稠凝胶,但黏度低于最初医疗/牙科应用所需的黏度,并且其必须稠,以便在超声装置上保持稳固并限制被体液(例如唾液)冲走且然后被摄取的凝胶量。

[0046] 虽然调整的凝胶可用于牙科应用,但因为其黏度低于所需,因此其适用于其他超声应用(如腔内超声)的选择或适应性越来越少。例如,调整的凝胶辐射后黏度为65000cP,与市场上现有的无菌和未经灭菌的超声凝胶相比(30,000cP-45,000cP)。

[0047] 在一些实施例中,少量甘油(从几个百分点到几十个百分点)可用于增强对在较大剂量的 γ 辐射下损伤的凝胶抗性。对于凝胶的口腔使用,可以使用低甘油浓度(例如,5%-10%)而不显著使凝胶变甜,同时允许凝胶承受更大剂量的 γ 辐射(例如40kGy)并保持照射后凝胶的较高黏度。

[0048] 低甘油浓度(5%-10%)也可以导致凝胶声阻抗的增加可忽略不计,因此保持声阻抗与软组织的声阻抗非常相似(约1.5MRayl),这对超声波传播很重要以最小化换能器-凝胶-组织界面的超声反射。

[0049] 另外,凝胶的一些实施例也可以安全地用于超声换能器设备,例如本领域技术人员已知的超声换能器和换能器头(包括例如硅酮弹性体、环氧树脂或塑料之类的材料)。因此,该凝胶可以与超声设备一起使用而不会对设备造成损害。在一些实施例中,该凝胶可以与口腔内超声装置和新兴的超声牙科成像系统互补并且容易地并入其中。

[0050] 在一些实施例中,该凝胶可具有抗微生物特性。例如,凝胶包装/瓶打开后,以及可能的被环境或最终用户污染后,凝胶可以抵抗微生物生长。在一些实施例中,防腐剂可用于抑制凝胶中的霉菌、酵母和细菌。在一些实施例中,该凝胶在室温下可具有长的保质期。当在适当的条件下时,凝胶的一些实施例可以是耐储藏的,并且在室温下大约至少两年的时间内不会物理降解/分解,并且还可以耐受微生物腐败大约至少两年。

[0051] 在一些实施例中,该凝胶可以包含防腐剂并且也可以如本文所讨论的进行灭菌。在这些实施例中,防腐剂和灭菌剂的组合可以为体内或口腔应用提供额外的安全性。

[0052] 在一些实施例中,如本领域技术人员所理解的,该凝胶可具有较高黏度。黏度可能难以量化和测量,并且测量可取决于所使用的测量设备和测量黏度的条件。尽管如此,本领域技术人员将具有较高黏度凝胶的相对黏度的工作知识。黏度和pH可以是适当的水平,以使使用者舒适且无刺激。另外,在一些实施例中,当凝胶与组织/牙龈/唾液接触加热时,凝胶的黏度不会显著影响/减少。凝胶还能够承受在超声成像/处理期间暴露于其中的环境而不改变黏度特征。即使在按预期使用后,凝胶黏度和声阻抗也可以继续在可接受的成像/处理范围内。

[0053] 凝胶可以作为超声耦合剂,并且较高黏度可以提供与例如牙龈的组织的良好声学耦合,并且允许凝胶在定位时保持在适当位置。因此,该凝胶可以增强所应用的超声装置和/或治疗所期望的声学特性。超声凝胶可以具有与其耦合的组织相似的声学特性,因为超声(频率高于20kHz的声音)在空气中传播不良。

[0054] 在一些实施例中,该凝胶可以是无味的(无味道的)并且不刺激唾液腺。口腔中没有味道可以减少唾液分泌,这有助于减少被唾液洗涤并可能摄入的凝胶量。口中的轻微香味或滋味可以提供唾液分泌的增加,这是不希望的。此外,没有味道可以让使用者容忍口腔中的凝胶。在一些实施例中,凝胶在口腔中可能是轻微不愉快的。因此,患者/使用者不太可能有意地吃凝胶。

[0055] 在一些实施例中,凝胶制造过程可以在真空下进行以减少/消除凝胶中捕获的空气。该凝胶可以被制备成不含气泡或带有减少了量的气泡。在一些实施例中,该特征可以通过在制造期间的真空混合和操纵来实现。

[0056] 通过彻底混合,一般遵守GMP实践,以及使用高级化合物(例如使用国家处方集(National Formulary)(NF)标准化合物),可以避免未溶解的聚合物或其他不溶性颗粒材料。

[0057] 为了实现这些特性中的一些或全部,在一些实施例中,该凝胶可包含水、中和剂、胶凝剂/增稠剂、防腐剂、黏度影响剂、辐射防护剂、牙科剂和/或着色剂。在一些实施例中,着色剂可以是例如FD&C(食品、药品和化妆品)绿色3色素粉末,尽管可以使用本领域已知的任何其他安全的着色剂。

[0058] 在一些实施例中,该凝胶可以是基于水的,但不是水溶性的(疏水的),因此不易被唾液溶解。另外,凝胶的一些实施例不容易变干。在一些实施例中,凝胶中使用的水可以是去矿物质、脱气的、蒸馏的和/或反渗透的。此外,水可以不含盐或碱,因为电解质的存在可以显著降低凝胶的黏度。如本领域所知,凝胶中使用的水可具有低水平或可接受水平的矿物质,细菌等。

[0059] 在一些实施例中,中和剂可用于将凝胶的pH中和至生物学上可接受的水平。在一些实施例中,基底可以用作中和剂,例如氢氧化钾(KOH)、氢氧化钠(NaOH)或三乙醇胺。适当量的基底可用于获得与唾液相似的最终凝胶pH,范围为6.5+/-1,或范围为6+/-0.5。在一些实施例中,可以使用KOH(代替NaOH)以使由中和剂引起的黏度损失/减少最小化,从而保持凝胶的较高黏度。

[0060] 在一些实施例中,该凝胶配制品可含有胶凝剂/增稠剂以增加凝胶的黏度。在一些实施例中,该胶凝剂/增稠剂可以是卡波姆。在某些情况下,该卡波姆可以是Carbopol™。如本领域已知的,存在各种性能特征不同的Carbopol™聚合物等级(Buchalter的美国专利号

4,002,221,其全部内容通过引用并入本文)。在某些情况下,Carbopol™可以是高度交联的聚合物,例如Carbopol™974P NF。Carbopol™974P NF可提供低刺激性和非致敏性特性。此外,由于高分子量,Carbopol™974P NF通常不会在体内被生物吸收或代谢,并且可以是交联的,表现出较高黏度。在一些实施例中可使用凝胶中Carbopol™974P NF浓度为0.1%至5% (按重量计),以提供可用于口腔或黏膜的合适黏度。如本领域所知,这些百分比可以相对于水的重量来测量的。也就是说,将1克聚合物添加至100克水中可能是本领域技术人员已知的“1%”。但也有可能有人可以有另一种观点,即1%的溶液是1克溶解在99克水中,因为这将具有100克的总质量,给出可能被解释为1%的溶液。在这种情况下,可以允许任何一种解释。在一些实施例中,Carbopol™974P NF浓度在凝胶中可以为1.3%-1.8% (按重量计)。

[0061] 在以下方面Carbopol 974P与其他卡波姆不同:

[0062] a) 使用的溶剂/安全性:卡波姆之间的一个重要区别是用于合成它们的溶剂系统。

[0063] “传统的”聚合物在苯(致癌)中合成,例如934 NF、934P NF、940 NF、941 NF、1342 NF。在药物配制中使用苯存在法规限制。此外,根据工业指南Q3C的指导,苯被分为1类(人类致癌物)。

[0064] “毒理学上优选的”聚合物在乙酸乙酯或共溶剂(乙酸乙酯/环己烷混合物)中合成。由于环己烷被归类为2类溶剂(非遗传毒性动物致癌物或可能的不可逆毒性的致病因子,如神经毒性或致畸性),在本凝胶应用中卡波姆如980 NF、981 NF、5984 EP、ETD 2020 NF、Ultrez 10 NF不是理想的。

[0065] 三种卡波姆(即71G NF、971P NF和974P NF)仅使用乙酸乙酯作为聚合溶剂。

[0066] b) 黏度:在上述三种卡波姆(71G NF、971P NF和974P NF)中,Carbopol 974P NF的黏度比Carbopol 71G NF或971P NF的黏度高3-4倍。

[0067] c) 黏膜黏附:Carbopol 974P NF具有最高的黏膜黏附强度。

[0068] 因此,Carbopol™974P可用于本发明的凝胶中,原因如下:

[0069] 1. 它可安全地用于口腔或腔内超声程序,其中凝胶可能在一段时间内被潜在摄取(对于口腔使用,患者将每天继续摄取该凝胶多年)。

[0070] 2. 在口服或体腔内安全使用的卡波姆中,卡波姆974P对于添加到水中的任何给定量具有最高的黏度。进一步意味着为了实现相同水平的黏度,当使用卡波姆974P时使用最少量的卡波姆,这进一步有助于安全性。

[0071] 3. 在口服或体腔内安全使用的卡波姆中,卡波姆974P对于添加到水中的任何给定量具有最高的黏膜黏附强度。

[0072] 此外,甘油可用于增加凝胶的总体声阻抗,以及保护凝胶在暴露于 γ 照射后不会降低黏度。

[0073] 在一些实施例中,还可以将防腐剂添加到凝胶中以保留凝胶并增加其对体内超声应用的安全性。在一些实施例中,该防腐剂可以是食品级防腐剂,例如山梨酸钾、对羟基苯甲酸酯或月桂酸甘油酯。山梨酸钾可以在凝胶的0.01%至1%的范围内使用,以提供针对常见病原体的合适的防腐,pH范围为3至6.5,或者在6+/-0.5范围内,这也是唾液的常见酸度范围。此外,如果需要更高的pH范围(例如,pH从3至9),可以使用其他防腐剂如对羟基苯甲酸酯。在一些实施例中,山梨酸钾浓度可为0.1%。对于平均70kg的成人,每天可接受的山梨酸钾摄入量可以是875mg。对于一些口服应用,每天仅使用几克凝胶(例如,估计每天3克-5

克)。假设完全摄取并且山梨酸钾浓度为凝胶的0.1%，则每日剂量将近似为几毫克，远低于可接受的每日摄入875mg。

[0074] 在一些实施例中，当凝胶口服使用时，牙科剂可用于凝胶中以为使用者/患者提供另外的牙科益处。在一些实施例中，该牙科剂可以是糖醇。在一些实施例中，该牙科药剂可以是木糖醇。该牙科剂可以通过预防/减少牙齿/口腔细菌和/或呼吸道感染来为使用者/患者提供额外的处理/治疗效果。为了防止龋齿，糖醇(例如0.1%至5%范围内的木糖醇)已经显示出减少口腔细菌菌群(例如变形链球菌)并且可以降低蛀牙的风险并改善口腔和牙齿健康。减少和预防龋齿的优选浓度为0.5%(该浓度用于Kontiokari, T.等人, 1995. “Effect of Xylitol on Growth of Nasopharyngeal Bacteria In Vitro[木糖醇对体外鼻咽细菌生长的影响]”, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [抗菌剂和化学疗法] 39:1820, 其内容通过引用以其全文结合在此)。还显示了木糖醇(相同的参考文献)以减少鼻咽菌群中的细菌并减少呼吸道感染(例如抑制肺炎链球菌的生长)。此外, 已知木糖醇还具有抑制微生物生长的食品防腐特性, 例如酪酸梭菌(*Clostridium butyricum*)、保加利亚乳杆菌(*Lactobacillus bulgaricus*)、酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、大肠杆菌、伤寒沙门氏菌(Makinen, K.K. 和 Soderling, E. 1981. “Effect of Xylitol on Some Food-Spoilage Microorganisms[木糖醇对某些食物-腐败微生物的影响]”, *Journal of Food Science*. [食品科学杂志] 46:950, 其内容通过引用以其全文结合在此)。

[0075] 在一些实施例中, 如果需要有色凝胶, 也可以将着色剂(食品, 药物和/或化妆品级)添加到凝胶中。

[0076] 在一些实施例中, CNC可以添加至“调整的凝胶”配制中以增加凝胶的总体黏度, 也可以防止照射期间凝胶损伤, 导致照射后总体黏度的减少得很少。在一些实施例中, 甘油和CNC两者可以一起添加至初始配制中, 以更好地防止由于照射引起的损伤。

[0077] 如下表1所示, 可以通过将Carbopol在水中混合, 使混合物保持过夜, 然后用18% KOH溶液中和, 然后添加CNC来配制CNC凝胶样品。甘油也可以作为最终添加剂添加。在没有Carbopol™的CNC凝胶样品中, CNC可以简单地在水中混合, 然后通过添加少量KOH溶液进行pH调节。甘油也可以作为最终添加剂添加。上述凝胶样品还可以添加木糖醇作为牙科剂, 添加山梨酸钾作为防腐剂。

[0078] 在CNC水凝胶中也可以看到对辐射后黏度的影响(即配制中没有Carbopol)。CNC可以加速水凝胶的形成, 并可以增加水凝胶的有效交联密度。CNC不仅可以作为水凝胶的增强剂, 还可以作为凝胶化的多功能交联剂。

[0079] 其他浓度的凝胶组分也可用于获得类似的所需特性和结果。

[0080] 关于包装和用途, 该凝胶可以包装在小袋中(用于单次或多次使用)、管(用于单次或多次使用)、或在瓶子(挤压瓶或带泵的瓶子)中, 但是任何可以使用的其他适当的包装和/或分配装置, 是对于本领域技术人员显而易见的。当包装被打开并暴露于空气时, 存在损坏和/或污染不希望的风险的现有技术凝胶配制品通常可在小的无菌袋中单独使用。这些通常用作润滑剂或需要无菌的情况。因此, 这些现有技术的凝胶配制品限于一次性包装。相反, 本发明凝胶的一些实施例不具有相同的腐败、降解或污染的风险, 并且可以包装用于多种用途, 为制造商和使用者增加了便利性。在一些实施例中, 本发明披露的凝胶的预期用途不一定需要无菌。

[0081] 在一些实施例中,该凝胶可以与超声装置一起用于超声成像和/或超声处理(治疗)。一些用途的实例包括口腔内和牙科超声处理方法(口腔或牙齿/牙科治疗)、口腔(舌,面颊等)中的超声成像方法或牙科超声成像方法、体内成像方法,如直肠内(经直肠)超声检查、经阴道超声检查或经食道超声心动图检查(通过食道进行心脏超声成像)。此外,凝胶可用于一般(非超声)牙科应用,如用于改善义齿舒适度、缓解口干症状的凝胶,以及用于改善牙齿和牙龈敏感性的化学/药剂的载体,或帮助治疗需要凝胶的口腔器官或食道器官。在一些实施例中,成像/治疗可以从口腔外进行,其中成像仪/治疗师在换能器和脸颊之间添加凝胶(本领域已知的体外超声凝胶,或本文披露的凝胶),并且在脸颊和口腔器官之间的口腔相容性凝胶(如本文所披露的)还可以用于成像或治疗的超声耦合。

[0082] 本文提供的凝胶的特定特性可在这些类型的应用中提供益处。例如,凝胶的较高黏度可以使凝胶停留在超声换能器头上并到达目标部位(特别是在体腔内超声程序期间),而现有技术的凝胶在到达目标位点之前被体腔冲洗或侵蚀。该凝胶可以与口腔、食道和阴道和直肠黏膜组织和流体生物相容。

[0083] 虽然本文所描述的凝胶及其用途通常适用于人类成像和治疗,但该凝胶及其用途也可适用于兽医超声应用。

[0084] 不对前述内容进行任何限制,通过以下实例进一步描述本发明的凝胶和方法。

[0085] 实例1

[0086] 材料

[0087] 材料:纯净水1100g、Carbopol 974P NF 13g、氢氧化钾18g、Club House™绿色食用色素1mL、木糖醇5g、山梨酸钾1g、甘油50g。

[0088] 设备:时钟/定时器-校准、真空泵、5/16" ID真空管、真空室、顶部负载平衡(0.1g精度)、飞行时间法声学测量系统、pH计+电极、Brookfield™黏度计。

[0089] 一般供应品:计算器、软膏刀、Scoopula、混合容器(例如大罐或大桶)、称重纸、50mL塑料注射器-Luer锁紧套口、带滴管的滴瓶、Kim Wipes™、纸巾、标签纸、笔、毡毛马克笔、防静电刷、50mL烧杯、宽软膏刀。

[0090] 实例2

[0091] 生产

[0092] 注意在一些实施例中,混合步骤可以在真空下进行,以使凝胶中的气体/气泡最小化。如果水或溶液没有预先脱气,则水或溶液可在使用前脱气,以使凝胶中的气体/气泡最小化。

[0093] 制备18%KOH(aq)中和剂:称取100克纯净水放入小烧杯中。称取18克固体KOH放入烧杯中或称重纸上。将固体KOH缓慢添加到水中,允许偶尔搅拌溶解(玻璃棒或塑料软膏刀)。当完全溶解后,将混合物倾倒至标有“18%KOH(aq)”的滴瓶中。

[0094] 制备凝胶分散体:称取900克水放入混合容器(例如1000mL烧杯)中。称取5克木糖醇。在搅拌下将木糖醇溶解在水中。称取1克山梨酸钾。将山梨酸钾溶于上述木糖醇溶液中。称取13克Carbopol™974P NF。注意:这种材料是一种蓬松、轻盈的粉末。确保所有气流都最小化,并且所有称重表面都是静态的。通过用防静电刷轻轻刷洗接触表面可以使静电最小化。将Carbopol™粉末添加至上述山梨酸钾/木糖醇溶液中,用软膏刀轻轻手动混合。允许凝胶与水化合,例如通过使其覆盖过夜以便与水化合。*注意:如同使用磁力搅拌器一样,通过

将Carbopol™粉末添加到旋转体积的水中也可以加速凝胶水合作用。

[0095] 制备凝胶:将42.9克上述KOH溶液添加到小烧杯或其他转移容器中。中和剂溶液应以每克Carbopol™粉末3.3克中和剂的重量比添加。使用宽软膏刀手动搅拌,将42.9克KOH中和剂溶液添加到凝胶分散体中。最后,向凝胶分散体中添加50g甘油。混合直至实现均匀凝胶。*注意:凝胶会很黏稠,使对流变得非常困难。因此,混合需要大量的物理混合。除非整个体积的凝胶充分混合,否则将存在不同pH的区域。使用标准pH计确认pH约为6.0。使用pH计,在校准仪表后,将电极浸入凝胶中并短暂搅拌以在凝胶中涂覆电极,然后读取。取几个读数,混合在其间。如果读数不一致,则彻底混合凝胶并再次检查。如果读数在样品体积上不一致,则可能是整个批次未正确混合。目标 $pH=6.0\pm 0.2$ 。如果pH值较低,请以适当的增量添加中和剂,直至pH值在正确的范围。请注意,在没有非常彻底的混合的情况下,读数将不一致。如果需要,向凝胶中添加可接受的着色剂,例如将FD&C(食品、药品和化妆品)绿色3色素粉末添加至凝胶中。混合直至颜色均匀分散。这将采用宽软膏刀充分混合,或在真空下在工业混合室中通过托盘(pallet)混合。

[0096] 凝胶脱气:脱气步骤旨在去除配制过程中引入的气泡。将凝胶放入开口容器中。将此容器放入真空室,密封真空室,然后抽真空至600mm Hg持续10分钟(秒表)。在进行任何进一步测量之前,允许凝胶升温至室温。

[0097] 如下表1所示,可以通过将Carbopol在水中混合,使混合物保持过夜,然后用18% KOH溶液中和,然后添加CNC来配制CNC凝胶样品。甘油也可以作为最终添加剂添加。在没有Carbopol™的CNC凝胶样品中,CNC可以简单地在水中混合,然后通过添加少量KOH溶液进行pH调节。甘油也可以作为最终添加剂添加。上述凝胶样品还可以添加木糖醇作为牙科剂,添加山梨酸钾作为防腐剂。

[0098] 特征化凝胶密度:特征化凝胶密度的多种方法在本领域中是已知的并且可以使用。在一个实例中,将一些脱气的凝胶吸入50mL注射器中,尽可能避免吸入气泡。使用一些易于读数的活塞部分来初始读取体积。*注意总体积并不重要,重要的是初始和最终体积读数之间的差异。使用纸巾或KimWipe™擦拭注射器外部的所有多余凝胶,然后称量注射器。在注射器中吸取更多脱气凝胶,刻意避免吸入气泡。这里使用的凝胶越多,相对误差越低,因此在初始量的顶部至少获得10mL凝胶。使用与初始测量时相同的活塞部分记录最终的体积测量值。使用纸巾或Kim Wipe™擦拭注射器外部的所有多余凝胶,然后称量注射器。典型值在1.0g/mL-1.1g/mL范围内,大多数读数为1.045g/ml左右。

[0099] 特征化凝胶声速:特征化凝胶声速的多种方法在本领域中是已知的并且可以使用。在一个实例中,使用软膏刀或类似物,用凝胶填充飞行时间法装置。内部的飞行时间法装置的一个实例可以是长度约为100mm的塑料圆柱体,其一端附接有超声换能器,另一端附接有薄金属片。该管可以填充凝胶,当由函数发生器驱动时,换能器可以产生短的超声脉冲,当连接到示波器时,换能器可以感测返回的超声脉冲,并且薄金属片可以用作超声反射器。将装置放入真空室并像以前一样脱气。测量过程中凝胶中不应有气泡或气隙。使用函数发生器和数字示波器记录飞行时间。使用内部设备,声速的典型值可以在1450m/s-1550m/s的范围内。

[0100] 计算声阻抗:尽管计算声阻抗的多种方法在本领域中是已知的并且可以使用,但是基于内部装置进行计算。在一个实例中,阻抗=(密度)(声速)。内部计算的典型值范围为

1.45MRayl-1.60MRayl,但其他值也是可能的。

[0101] 包装和质量控制:将凝胶分配到最终包装中,其可以是多次使用的包装,如瓶子、罐子等,或一次性使用的无菌或未经灭菌的袋子。

[0102] 黏度测定:在pH 6测定凝胶的黏度为50,000至100,000+mPa.s (或cP),并且在一个样品中为85,000mPa.s (或cP) [使用Brookfield™黏度计LVF,S/N:C3390主轴#4,6rpm,在37℃的情况下]。这可以是目标规范,尽管在不同情况下和扩大生产时可能会出现偏差。黏度可能难以量化和测量,并且测量可取决于所使用的测量设备和测量黏度的条件。尽管如此,本领域技术人员将具有较高黏度凝胶的相对黏度的工作知识。

[0103] 实例3

[0104] 结果:黏度测试和稳定性

[0105] 表1:辐射对于黏度的影响

[0106]

样本*	γ 辐射剂量 (kGy)	辐射后声阻抗 (MRayl)	辐射前黏度 (cP)	辐射后黏度 (cP)	使用的配制
初始凝胶	40 KGy-48 KGy (最大 γ 辐射水平测试)	约 1.5	> 100,000	液体 < 10,000	1.3 g Carbopol、无甘油、无 CNC
调整的凝胶	36.6 KGy-41.7 KGy	1.49	94500	57,750	1.3 g Carbopol、5 g 甘油、无 CNC
调整的凝胶	27.6 KGy-32.8 KGy	1.590	94500	85,000 65,000 (老化11个月)	1.8 g Carbopol、9.5 g 甘油、无 CNC
CNC 凝胶 6	40-49.5	1.540	> 100,000	41,000	1.3 g Carbopol、5 g 甘油、无 CNC
CNC 凝胶 1	40-49.5	1.517	> 100,000	86,000	1.3 g Carbopol、5 g 甘油、2 g CNC
CNC 凝胶 8	40-49.5	1.519	> 100,000	8000	1.3 g Carbopol、无甘油、2 g CNC
CNC 凝胶 2	40-49.5	1.498	> 100,000	> 100,000	1.3 g Carbopol、5 g 甘油、4 g CNC
CNC 凝胶 9	40-49.5	1.539	> 100,000	52,000	1.3 g Carbopol、无甘油、4 g CNC
CNC 凝胶 3	40-49.5	1.587	> 100,000	> 100,000	1.3 g Carbopol、5 g 甘油、6 g CNC

[0107]

CNC 凝胶 10	40-49.5	1.521	> 100,000	91,000	1.3 g Carbopol、无甘油、6 g CNC
CNC 凝胶 7	40-49.5	1.616	看起来相似但低于 CNC 凝胶 11	73,000	无 Carbopol、5 g 甘油、15 g CNC
CNC 凝胶 11	40-49.5	1,575	39,000	> 100,000	无 Carbopol、无甘油、15 g CNC

[0108] *使用18%氢氧化钾溶液将表1中的所有凝胶样品调节至pH为6。上述样品是基于水的,并且还含有0.5%木糖醇作为牙科剂,和0.1%山梨酸钾作为防腐剂。

[0109] 实例4

[0110] 观察:CNC和凝胶黏度

[0111] 如在表1所概述的,对凝胶样品的产生、照射和黏度测试进行了一些观察。

[0112] 1) 甘油可以帮助维持Carbopol™凝胶的交联,但在 γ 辐射期间不能保持纯CNC凝胶的交联;[0113] 2) 在含有或不含甘油的Carbopol™凝胶的情况下,CNC可以提供交联保护,防止由于 γ 辐射引起的损伤;

[0114] 3) CNC和甘油(均被添加至“调整的凝胶”配制)可导致照射后黏度下降最少的凝胶;

[0115] 4) 甘油可以增加凝胶的声阻抗,但通常需要添加甘油以保持辐射后的凝胶黏度。但是,添加CNC似乎不会改变声阻抗,只能保护凝胶黏度;

[0116] 5) 纯CNC凝胶呈现的声阻抗过高,无法与软组织耦合,但添加少于15%的CNC可产生黏性凝胶和所需的声阻抗;

[0117] 6) 某些浓度的CNC凝胶在照射后可显示黏度增加(例如,参见表1中的CNC样品11的结果);以及

[0118] 7) 添加甘油会为凝胶增添甜味,而添加CNC则不会增加味道。

[0119] 实例5

[0120] 结论:晶体纳米纤维素(CNC)和凝胶黏度

[0121] 在一些实施例中,CNC可以添加至“调整的凝胶”配制中以增加凝胶的总体黏度,也可以防止照射期间凝胶损伤,导致照射后总体黏度的减少得很少。在一些实施例中,甘油和CNC两者可以一起添加至初始配制中,以更好地防止由于照射引起的损伤。

[0122] 在CNC水凝胶中也可以看到对辐射后黏度的影响(即配制中没有Carbopol)。CNC可以加速水凝胶的形成,并可以增加水凝胶的有效交联密度。CNC不仅可以作为水凝胶的增强剂,还可以作为凝胶化的多功能交联剂。

[0123] 权利要求书的范围不应受在本文实例中列出的实施例限制,而是应当被给予与说明书总体相一致的最宽泛的解释。

[0124] 尽管已经示出和描述了一些实施例,但是本领域技术人员将理解,可以对这里描述的实施例进行各种改变和修改。上文描述中已经使用的术语和表达被本文用作描述而非

限制的术语,并且在使用此类术语和表达时,并不旨在排除所描述和示出的特征或其一部分的等效物,并且应认识到,本发明仅通过如下权利要求的限制和定义的。

[0125] 本文提供的指导可以应用于其他方法,不一定是本文描述的方法。可以组合上述各种实施例的元素和动作以提供另外的实施例。

[0126] 根据以上描述,可以对本发明进行这些和其他改变。虽然以上描述详述了本发明的某些实施例并描述了某些实施例,但无论上述内容在文本中如何详细,本发明都可以以多种方式实施。该方法的细节可以在其实现细节上有很大不同,同时仍然包含在本文公开的发明中。

[0127] 在描述本发明的某些特征或方面时使用的特定术语不应被视为暗示本文中重新定义术语以限制与该术语相关联的本发明的任何特定特性、特征或方面。通常,以下权利要求中使用的术语不应被解释为将本发明限制于说明书中披露的特定实施例。因此,本发明的实际范围不仅包括所披露的实施例,还包括实践或实现本发明的所有等同方式。

[0128] 以上对本发明实施例的描述并非旨在穷举或将本发明限制于上面披露的精确形式或本披露中提到的特定使用领域。尽管出于说明性目的在上面描述了本发明的特定实施例和示例,但是如相关领域的技术人员将认识到的,在本发明的范围内可以进行各种等同修改。可以组合上述各种实施例的元素和动作以提供另外的实施例。

[0129] 虽然以下以某些权利要求形式呈现了本发明的某些方面,但是发明人以任何数量的权利要求形式考虑了本发明的各个方面。因此,发明人保留在提交申请之后添加另外的权利要求以追求本发明其他方面的另外权利要求形式的权利。

[0130] 参考文献

[0131] 以下参考文献以其全文通过引用并入本申请。

[0132] 1.于2012年12月20日提交的题为“Internal Ultrasound Gel (内用超声凝胶)”的美国临时申请号61/740,408。

[0133] 2.于2013年12月18日提交的题为“Internal Ultrasound Gel (内用超声凝胶)”的PCT国际申请号:PCT/CA2013/001058,公开号:W0/2014/094127。

[0134] 3.Modification and Characterization of Biodegradable Methylcellulose Films with TrimethylolpropaneTrimethacrylate (TMPTMA) by γ Radiation:Effect of Nanocrystalline Cellulose.[通过 γ 辐射用三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯(TMPTMA)的生物降解甲基纤维素膜的改性和特征:纳米晶体纤维素的影响]J.Agric.Food Chem. (《农业与食品化学杂志》),60 (2012) :623-629;

[0135] 4.Mechanical and Barrier Properties of Nanocrystalline Cellulose Reinforced Poly (caprolactone)Composites:Effect of Gamma Radiation.[纳米晶体纤维素增强聚(己内酯)复合体的机械性能和阻隔性能: γ 辐射的影响]J.Applied Polym.Sci. (《应用聚合物科学杂志》),129 (2013) :3038-2046;

[0136] 5.Radiation grafting on natural films. (天然薄膜上的辐射接枝)Rad Phys.And Chem. (《辐射物理和化学》),94 (2014) :88-92。

[0137] 6.美国专利号8,618,1752,Ultrasound medical gel composition etherified hydroxyethylcellulose (超声医学凝胶组合物醚化羟乙基纤维素);

[0138] 7.美国专利号3,108,890,Aqueous Cellulosic Compositions and Methods of

Making Same(含水纤维素组合物及其制备方法)；

[0139] 8.Comparison of Gamma Radiation Crosslinking and Chemical Crosslinking on Properties of Methylcellulose Hydrogel.(γ 辐射交联和化学交联对甲基纤维素水凝胶性能的比较)Engineering Journal,Col 16(4):pp.15-28(“Rimdusit et al.”)(《工程学报》,第16(4) 栏,第15-28页(Rimdusit等人))。

[0140] 9.Sultana, Islam, Dafader和Haque, Preparation of carboxymethyl cellulose/acrylamide Copolymer hydrogel using gamma radiation and Investigation of its swelling behavior.(用 γ 辐射制备羧甲基纤维素/丙烯酰胺共聚物水凝胶及其溶胀行为的研究)Journal of Bangladesh Chemical Society, Vol.25(2), 132-138, 2012(《孟加拉国化学学会杂志》,第25(2) 卷,132-138, 2012)。

[0141] 10.Xiaoyun Qiu和Shuwen Hu, “Smart”Materials Based on Cellulose:A Review of the Preparations, Properties, and Applications(基于纤维素的“智能”材料)；

[0142] 11. 制备、特性和应用的综述)Materials(《材料》)2013, 6, 738-781;doi:10.3390/ma6030738

[0143] 12.Chengjun Zhou, Qinglin Wu, Yiyang Yue, Quanguo Zhang, Application of rod-shaped cellulose nanocrystals in polyacrylamide hydrogels.(棒状纤维素纳米晶体在聚丙烯酰胺水凝胶中的应用)Journal of Colloid and Interface Science(《胶体与界面科学杂志》)353(2011)116-123

[0144] 13.B.L.Peng, N.Dhar, H.L.Liu和K.C.Tam, Chemistry and Applications of Nanocrystalline Cellulose and its Derivatives:a Nanotechnology Perspective.(纳米晶体纤维素及其衍生物的化学和应用:纳米技术的视角)The Canadian Journal of Chemical Engineering Volume 9999, 2011(《加拿大化学工程学报》,第9999卷, 2011)。

[0145] 14.Chengjun Zhou和Qinglin Wu, Recent Development in Applications of Cellulose Nanocrystals for Advanced Polymer-Based Nanocomposites by Novel Fabrication Strategies.(通过新型制备策略的纤维素纳米晶体在先进的基于聚合物的纳米复合材料中的应用的最新发展)。

[0146] 15.Alessandro Sannino, Christian Demitri和Marta Madaghiele, Biodegradable Cellulose-based Hydrogels:Design and Applications.(可生物降解的基于纤维素的水凝胶:设计 and 应用)Materials(《材料》)2009, 2, 353-373;doi:10.3390/ma2020353

[0147] 16. 加拿大专利申请号2,770,837

[0148] 17. 加拿大专利号2,312,614

[0149] 18. 美国专利申请号2006/0281045

[0150] 19. 美国专利申请号2008/0311545

[0151] 20. 美国专利申请号2010/0124732

[0152] 21. 美国专利申请号2012/0040312

[0153] 22. 美国专利号4,002,221

[0154] 23. 美国专利号7,004,933

- [0155] 24.美国专利号7,070,565
- [0156] 25.美国专利号7,078,015
- [0157] 26.美国专利号7,269,873
- [0158] 27.美国专利号7,285,093
- [0159] 28.美国专利号8,273,024
- [0160] 29.Makinen,K.K.和Soderling,E.1981.“Effect of Xylitol on Some Food-Spoilage Microorganisms (木糖醇对某些食物-腐败微生物的影响)”,Journal of Food Science. (《食品科学杂志》) 46:950。
- [0161] 30.Kontiokari、T等人,1995.“Effect of Xylitol on Growth of Nasopharyngeal Bacteria In Vitro (木糖醇对体外鼻咽细菌生长的影响)”,Antimicrobial Agents and Chemotherapy (《抗菌药物和化学疗法》) 39:1820。

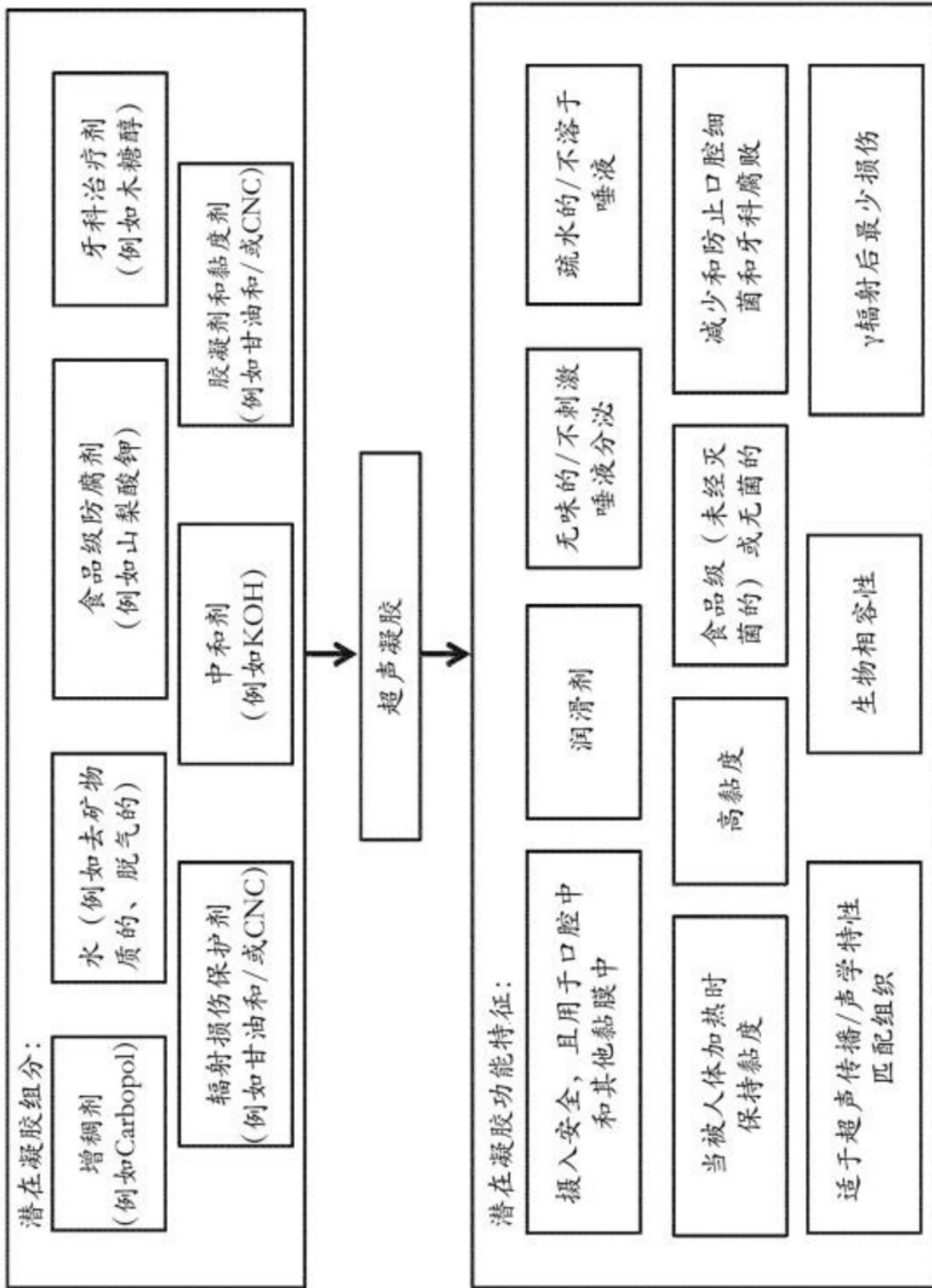


图1

专利名称(译)	黏度和稳定性经改进的超声凝胶		
公开(公告)号	CN108778346A	公开(公告)日	2018-11-09
申请号	CN201680083402.X	申请日	2016-12-09
发明人	C·斯库特斯库 G·吉尔		
IPC分类号	A61K49/22 A61B8/13 A61K47/04 A61K47/38 A61N7/00		
CPC分类号	A61B8/12 A61B8/4281 A61B2017/2253 A61K9/06 A61K47/38 A61K49/226 A61P1/02 A61N7/00 A61K47/10 A61K47/26 A61K47/32		
优先权	62/276927 2016-01-10 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

提供了用于体内超声成像和/或治疗的超声凝胶。该凝胶可以具有声学特性，其可与待成像/处理的软组织紧密匹配，并且可具有在体温时维持的较高黏度。在一些实施例中，该凝胶可以充当润滑剂，并且尽管该凝胶是基于水的，但可以是疏水的并且不溶于体液中。在一些实施例中，该凝胶可以是无菌的，对摄取是安全的，对于在黏膜上施用是安全的，并且该凝胶包括防腐剂。为了在保持所需黏度范围的同时实现无菌，该凝胶可包括黏度稳定剂，例如黏度保护剂，用于防止辐射诱导的损伤。在一些实施例中，提供了改变或维持凝胶黏度的方法。

