



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111201043 A

(43)申请公布日 2020.05.26

(21)申请号 201880065974.4

(22)申请日 2018.09.07

(30)优先权数据

62/555,430 2017.09.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.04.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2018/051092 2018.09.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/046955 EN 2019.03.14

(71)申请人 IM生物技术有限公司

地址 加拿大亚伯达省

(72)发明人 迈克尔·斯图亚特

欧文·格里菲思

(74)专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理有限公司 51258

代理人 王晖 刘书芝

(51)Int.Cl.

A61K 49/22(2006.01)

A61B 5/06(2006.01)

A61B 8/00(2006.01)

A61B 8/08(2006.01)

A61K 41/00(2020.01)

A61K 9/16(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 9/14(2006.01)

A61P 13/08(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

A61N 5/10(2006.01)

权利要求书2页 说明书6页 附图3页

(54)发明名称

声应性栓塞剂

(57)摘要

本发明总体上涉及使用声应性栓塞剂和超声的治疗方法,以监测栓塞剂的位置或行进。可以对栓塞剂进行改性以改变可湿性,用于增强对各种疾病状态的治疗。



1. 一种对需要治疗的患者进行治疗的方法,包括以下步骤:
  - (a) 将声应性栓塞剂引入所述患者体内;和
  - (b) 通过超声对所述声应性栓塞剂的行进和/或位置进行监测。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述声应性栓塞剂具有的密度为大于约1.1g/ml,或大于约1.2g/ml,或大于约1.3g/ml,或小于约0.95g/ml,或小于约0.90g/ml,或小于约0.85g/ml。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中,所述声应性栓塞剂包含玻璃、陶瓷、聚合物、金属、合金、弹性体、热解碳和塑料,或其组合。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中,所述声应性栓塞剂包含聚合物,所述聚合物包含以下的一种或组合:聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇、聚葡萄糖酸酯、聚醚醚酮、聚缩醛、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚丙烯酯、聚乙交酯、丙交酯-乙交酯共聚物、聚己内酯、丙交酯-己内酯共聚物、羟基磷灰石、聚羟基丁酸酯、聚氰基丙烯酸烷酯、聚酸酐、聚原酸酯、多糖、葡聚糖、淀粉、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸、丙烯酸羟烷基酯、羟磷灰石、甲基丙烯酸羟烷基酯、亚甲基二醇二甲基丙烯酸酯、丙烯酰胺、双丙烯酰胺、基于纤维素的聚合物、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、乙二醇聚合物和共聚物、氧乙烯和氧丙烯聚合物、三亚甲基碳酸酯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯吡啶。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中,所述聚合物是可生物降解的。
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中,所述治疗是针对血管创伤、切口、穿刺伤口或其他受损血管的治疗。
7. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中,所述治疗是针对富血管性肿瘤、动脉瘤、动静脉畸形、内漏、精索静脉曲张、周围血管疾病、良性前列腺增生或肥胖症的治疗。
8. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中,所述超声在形成栓塞之前并且包括形成栓塞时对所述声应性栓塞剂的行进进行监测。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中,所述超声监测是实时发生的。
10. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中,所述超声对栓塞在形成之后的降解进行监测。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述栓塞剂被改性为增强血细胞结合。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中,所述栓塞剂通过暴露于辐射或 $\gamma$ 放射或用化学试剂或酶处理而改性。
13. 根据权利要求12所述的方法,其中,所述化学试剂包含过氧化氢、无机或有机碱、乙醇、无机或有机酸。
14. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述声应性栓塞剂是尺寸大于约10微米的颗粒或微球。
15. 根据权利要求10所述的方法,还包括在所述栓塞降解之后用栓塞剂再治疗的步骤,所述降解是通过来自所述栓塞的超声成像的回声信号中的变化确定的。
16. 根据权利要求15所述的方法,其中,所述再治疗步骤发生于在目标脉管系统内检测到最小的回声信号之后。
17. 根据权利要求15所述的方法,其中,所述再治疗步骤发生于在至少25%的所述栓塞剂降解之后,或在至少50%的所述栓塞剂降解之后,或在至少90%的所述栓塞剂降解之后。

18. 根据权利要求1或15所述的方法,其中,所述治疗或再治疗是针对肝肿瘤、富血管性肿瘤、恶性或良性肿瘤、肾肿瘤、胰腺肿瘤、肺肿瘤、脑肿瘤、胃肿瘤、肠肿瘤、直肠肿瘤、结直肠肿瘤、眼肿瘤、食道肿瘤、脾肿瘤、子宫肿瘤、卵巢肿瘤、平滑肌瘤、增生组织、肥厚组织或前列腺肥大。

19. 根据权利要求1或15所述的方法,其中,所述治疗或再治疗是对出于美容目的需要增大的组织,为治疗医学病症而需要增大的组织,或者对释放调节饥饿或饱食的激素、化学物质或信使负有责任的胃组织进行治疗。

20. 一种对涉及使用声应性栓塞剂的治疗进行监测的方法,所述方法包括通过超声来确定声应性栓塞剂的行进、位置和/或降解的步骤。

## 声应性栓塞剂

### 技术领域

[0001] 本发明总体上涉及声应性 (sono-responsive) 颗粒作为治疗剂的用途,特别是作为栓塞剂的用途。

### 背景技术

[0002] 超声被用作对实体中结构进行成像的微创性手段。从声源发出的高频声遇到实体内的表面,表面会将声波反射回声源。这些反射的声波被转换为电子信号,并且可以被操纵以提供实体内结构的图像。这些图像可以显示为2维、3维或4维效果图。超声的主要优势是该技术的微创特性,由于它涉及在需要对所分析的结构具有精确度和最小化的干扰以及产生效果的医疗和其他应用中的用途。

[0003] 超声已被用作监测胎儿发育的方法以及用于评估身体结构,诸如器官,包括膀胱、肾脏、心脏、脾脏、胆囊、胰腺、卵巢、子宫、甲状腺、胃、肺、肾上腺、前列腺和其他结构,包括大脑、眼睛、血管、淋巴管、睾丸、乳房和胃肠道。

[0004] 造影剂与超声一起使用,以提高脉管系统的可视性以及体内血液进入、于其中和离开结构的移动的可视性。这些超声造影剂由包裹气体的小型结构组成,例如明胶膜中包含氮气。超声造影剂用于将超声波反射回声源,从而实现组织及其脉管系统的实时可视化。

[0005] 提供该背景信息仅仅是为了提供被认为与本发明的基本理解相关的信息。并没有承认前述任何内容构成所要求保护的发明的任何方面的现有技术。

### 发明内容

[0006] 在一方面,本发明可包括对需要栓塞治疗的患者进行治疗的方法,包括以下步骤:

[0007] (a) 将声应性栓塞剂引入患者体内;和

[0008] (b) 通过超声对该声应性栓塞剂的行进和/或位置进行监测。

[0009] 在另一方面,本发明可包括对涉及使用声应性栓塞剂的治疗进行监测的方法,该方法包括通过超声确定声应性栓塞剂的行进、位置和/或降解的步骤。

### 附图说明

[0010] 图1示出了在用声应性栓塞剂治疗之前的子宫肌瘤的超声声波图。

[0011] 图2是在栓塞后24小时同一子宫肌瘤的声波图。

[0012] 图3是在栓塞后30天拍摄的同子宫肌瘤的声波图。

### 具体实施方式

[0013] 本发明涉及包含具有声应特性的材料的组合物,以减少或消除来往于目标组织的血液供应,以及制造和使用这样的组合物的方法。可以将这些组合物施用于具有血管供应的生物体以获得治疗益处。

[0014] 如本文所用,术语“声应性(sono-responsive,声音响应性)”是指材料的高回声或低回声特性。高回声材料强烈反射超声波,而低回声材料很难反射超声波。高回声性或低回声性的大小不如目标结构与周围结构之间的差异那么重要。由于声应性材料与周围组织或结构具有高回声或低回声的对比,因此声应性材料将提供足够的对比以便在声波图上可检测到或可看到。

[0015] 使用超声诊断方法,声应性栓塞剂在体内提供高回声或低回声对比。这样的超声方法通常采用在约2MHz至约15MHz范围内的频率。由于较高频率的超声具有较短波长并且更容易被吸收/衰减,因此它们的穿透性不强。因此,较高频率用于较为表面的身体结构,而更具有穿透性的较低频率用于更深的身体结构。例如,深腹部和产科成像可使用2.5至3.5MHz范围内的频率。

[0016] 声应性栓塞剂具有充当、产生或促进栓塞形成的特性。栓塞是一种材料体,它通过血流行进,直到到达一个太窄小而无法通过的血管。然后栓塞阻塞该血管中的血液流动。

[0017] 可以以不同的方式配制这些声应性栓塞剂,并使用典型的递送方法将其施用至生物体或置于生物体内,这些递送方法包括但不限于通过注射器递送、通过注射器和针头递送、通过导管递送或外科手术递送。

[0018] 本文所述的声应性栓塞剂可以与包括血小板在内的血细胞结合,或被改变或改性为与包括血小板在内的血细胞结合。血细胞粘附于在材料表面上具有特定化学基团和化学基团组合的材料。另外的血小板和血细胞以不同程度的可湿性粘附于材料。可湿的表面表现出保持与液体接触的能力。润湿程度或可湿性取决于粘合力 and 内聚力之间的力平衡。

[0019] 血小板在体内的作用是在血管受损后限制出血。最初,血小板粘附于细胞外基质和内皮下膜的成分。粘附的血小板被激活,促进血流中循环的蛋白质的结合,其作用是进一步激活血小板并充当血小板之间的桥梁。这些血小板团块通过凝血级联的最终产物——纤维蛋白——结合在一起,生成血凝块。血小板粘附对于维持止血至关重要。

[0020] 在一种实施方式中,声应性栓塞剂用于维持响应于血管创伤的止血。血管创伤包括但不限于撕裂伤、挫伤、外科手术介入、穿刺血管、通过化学或物理手段破坏血管的完整性以及钝性创伤。血管创伤的结果包括但不限于失血过多、轻度失血、瘀伤、瘀斑的形成、出血、出血性卒中、放血(exsanguination)、组织损伤、器官损伤、神经损伤、肌肉损伤、骨骼和关节损伤。

[0021] 在另一种实施方式中,声应性栓塞剂用于诱导血管中的血栓形成或富血管性肿瘤的血窦。在另一种实施方式中,该材料用于治疗动脉瘤、动静脉畸形、内漏(endoleaks)、精索静脉曲张、周围血管疾病、良性前列腺增生、肥胖或切口和穿刺伤口。该材料也可以用于治疗受损的血管,无论其损伤的来源如何。例如,血管可能被诸如导丝、导管、血管通路装置、引流管或其他破坏血管完整性的试剂的医疗装置损伤,或者被涉及高强度超声、射频消融、照射、热消融、冷冻消融、激光消融、微波消融、化学疗法、放射疗法、硬化剂、毒素、毒液、钙粘蛋白类似物或模拟物或破坏受影响血管的完整性的试剂、气压增加或降低的医疗程序损伤。

[0022] 在其他实施方式中,声应性栓塞剂与其他疗法联合使用,用于治疗血管创伤、富血管性肿瘤、增生组织、肥厚性组织、肥胖症、动静脉畸形、动脉瘤、内漏、周围血管疾病和精索静脉曲张。

[0023] 在一些实施方式中,声应性栓塞剂包含玻璃、陶瓷、聚合物、金属、合金、弹性体、热解碳和塑料或其组合。示例性聚合物包括以下的一种或组合:聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇、聚葡萄糖酸酯、聚醚醚酮、聚缩醛、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚丙交酯、聚乙交酯、丙交酯-乙交酯共聚物、聚己内酯、丙交酯-己内酯共聚物、羟基磷灰石、聚羟基丁酸酯、聚氰基丙烯酸烷酯、聚酸酐、聚原酸酯、多糖、葡聚糖、淀粉、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸、丙烯酸羟烷基酯、羟磷灰石、甲基丙烯酸羟烷基酯、亚甲基二醇二甲基丙烯酸酯、丙烯酰胺、双丙烯酰胺、基于纤维素的聚合物、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二酯、乙二醇聚合物和共聚物、氧乙烯和氧丙烯聚合物、三亚甲基碳酸酯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯吡啶。

[0024] 通常,密度与水(1.0g/ml)实质不同的材料会具有声应性。高回声材料通常具有比水更大的密度。因此,在一种实施方式中,声应性材料具有的密度大于约1.1g/ml,优选大于约1.2g/ml,且更优选大于约1.3g/ml。类似的,低回声材料通常具有比水小的密度。因此,在另一种实施方式中,声应性材料具有的密度小于约0.95g/ml,优选小于约0.90g/ml,且更优选小于约0.85g/ml。

[0025] 不具有声应性的材料可以通过与其他材料组合或通过改变或改性而呈现声应性。增强材料或材料组合的声应性特性的方法包括但不限于促进微气泡附着到材料表面(Takalar et al,2004;Binding and detachment dynamics of microbubbles targeted to P-selectin under controlled shear flow.Journal of Controlled Release 96:473-482)。

[0026] 在优选的实施方式中,该材料包含高回声或低回声的聚合物。优选地,该聚合物包括含有乳酸、乙醇酸、己内酯、羟基丁酸酯的酯,以及乳酸、乙醇酸、己内酯或羟基丁酸酯的共聚物。在一些实施方式中,该材料可以可选地是完全或部分可生物降解的。

[0027] 在一些实施方式中,该材料可以单独或与其他活性或非活性材料组合构成颗粒。例如,聚(乳酸-co-乙醇酸)(PLGA)颗粒可以方便地被制造或容易地商购获得。PLGA具有的密度为约1.3g/ml并在体内具有强烈的高回声。其他密度为约1.1g/ml至1.5g/ml的示例性聚合物包括聚乙烯、聚(甲基丙烯酸甲酯)和乙酸纤维素。低回声试剂可通过将气泡引入材料以降低其密度来形成。

[0028] 在一些实施方式中,可以对声应性栓塞剂进行改性或改变以允许或增强对包括血小板在内的血细胞的结合。某些处于自然状态的低回声或高回声材料(诸如金属和聚合物)几乎不结合或不结合血细胞。在制造过程期间或之后,通过化学、温度或物理手段对材料进行改性后,该材料将结合血细胞或表现出对血细胞的结合增强,同时保留该材料的声应性特性。以这种方式改性的材料可用于通过血细胞捕获诱导或改善凝块形成,或可用于结合血细胞以实现止血。

[0029] 赋予血细胞结合特性的改性包括但不限于在材料表面上引入活性基团以改变材料的可湿性。活性基团的实例包括金属氧化物、氟、羰基、氢过氧化物、甲基、氨基、羟基和羧基部分。可以通过用诸如 $\gamma$ 放射的辐射、诸如过氧化氢的化学试剂、无机或有机碱(例如氢氧化钾、氢氧化钠或丁胺)、无机或有机酸(例如氢氟酸、磷酸、硝酸、硫酸、草酸、硬脂酸、丙酸或戊酸)或者诸如胶原蛋白的蛋白质进行处理,将该材料改性为具有更多或更少的可湿性,或者增强对血细胞和血小板的结合。

[0030] 在一些实施方式中,该材料可以包被有胶原蛋白,这大大增强了其结合血小板的

能力。

[0031] 材料可湿性可以通过各种手段进行评估,包括但不限于:测量液体在材料表面上的接触角,确定施加到材料表面上的液体的接触角与从材料表面除去液体的接触角相比之间的滞后,以及计算液体在材料表面上的扩散系数,以及使颗粒通过可湿或不可湿导管。在一定范围内表现出可湿性的材料具有更大的与诸如血小板的血细胞结合的倾向。

[0032] 血小板与材料的结合可以通过各种技术来评估,包括宏观检查、显微镜检查,使用血小板特异性抗体鉴定结合的血小板,以及化学分析。可以对包括红细胞和白细胞在内的其他血细胞进行类似的分析。

[0033] 一方面,本发明可包含可用于治疗血管创伤的止血剂,其包括声应性材料。这些止血剂可以采取以下形式:医疗装置、药物剂、生物剂、医疗装置/药物组合或者医疗装置/生物剂组合。

[0034] 一方面,本发明包含使用声应性材料对治疗进行监测的方法,其中,通过超声来监测声应性材料的行进、位置和/或降解。例如,可以将声应性栓塞剂引入目标组织的脉管系统中,其旨在减少或消除对目标组织的血液供应。栓塞剂的行进可以使用超声来可视化。目标组织通常表现出优选的用于递送栓塞剂的血管进入途径。

[0035] 通过这种方式,栓塞剂可以模拟或增强超声造影剂的效果;然而,本发明的栓塞剂比常规的造影剂大得多,并且能够产生治疗上有益的栓塞。

[0036] 对目标组织的有效治疗需要的可能不仅仅是用栓塞剂的单一治疗。如果栓塞剂不是可生物降解的并且被递送到进入目标组织的血管的优选途径中,则使用优选的血管进入途径对目标组织进行再治疗是非常困难或不可能的。但是,可生物降解的栓塞剂在降解基本完成时将允许进行再治疗。可以使用超声不时对声应性可生物降解的栓塞剂进行监测。因此,可以确定使用相同血管进入途径来对目标组织进行再治疗的适当时间,例如,当栓塞剂已经降解并且具有最小回声信号或不再能被超声检测到时。在一种实施方式中,如通过回声信号的变化所确定的,将在至少25%的栓塞剂降解之后进行再治疗,更优选在至少50%的栓塞剂降解之后进行再治疗,并且更优选在至少90%的栓塞剂降解之后进行再治疗。

[0037] 在一些实施方式中,该治疗和监测方法可以用于治疗、监测和/或再治疗肝肿瘤、富血管性肿瘤、恶性或良性肿瘤、肾肿瘤、胰腺肿瘤、肺肿瘤、脑肿瘤、胃肿瘤、肠肿瘤、直肠肿瘤、结直肠肿瘤、眼肿瘤、食道肿瘤、脾肿瘤、子宫肿瘤、卵巢肿瘤、平滑肌瘤、增生组织、肥厚组织或前列腺肥大。可以以这种方式治疗的其他组织可包括出于美容目的需要增大的组织,为治疗医学病症而需要增大的组织,以及对释放调节饥饿或饱食的激素、化学物质或信使负有责任的胃组织。

[0038] 实施例

[0039] 参照以下实施例对本发明进行描述。提供这些实施例仅仅是为了说明目的。

[0040] 实施例1-胶原蛋白包被的PLGA显示出显著的血小板结合

[0041] 在高力/剪切条件下,用富含血小板的血浆攻击未包被的PLGA颗粒和包被有胶原蛋白的PLGA颗粒。使用荧光标记的血小板特异性抗体(抗-CD61)来确定血小板与该颗粒的结合。还用荧光标记的同种型对照抗体评价了颗粒荧光。

[0042] 通过共聚焦成像可见的未包被的PLGA颗粒显示出有限的荧光,表明了有限的血小

板结合。用胶原蛋白包被的PLGA颗粒显示出显著的血小板结合。鉴于申请人在该领域的先前工作,这一结果不足为奇。

[0043] 实施例2-PLGA颗粒具有高回声性。

[0044] 使用保持在圆柱形导管内的包含超声凝胶的体模(phantom)对密度为约1.3g/ml的未改性聚合物颗粒进行评价。与其他实施例中的球形颗粒不同,这些颗粒基本上是圆柱形的,具有约200微米的长度和约80微米的直径。当通过B型超声检查时,该颗粒表现出高回声特性。可以使用B型超声来对通过操纵导管而诱导的颗粒的运动进行检测。

[0045] 实施例3-处理过的PLGA颗粒具有高回声性

[0046] 将高回声PLGA颗粒制成球形,并用不同化学试剂处理以增强可湿性,并从而增强血细胞和血小板结合能力。使用保持在圆柱形导管内的包含超声凝胶的体模对微球进行评价。当通过B型超声检查时,所有处理过的颗粒均表现出高回声特性。可以使用B型超声来对通过操纵导管而诱导的颗粒的运动进行检测。

[0047] 实施例4-将高回声PLGA颗粒制成球形,并用各种化学试剂处理以增强可湿性。将微球递送通过不同直径和通道的导管,与较低可湿性的聚合物微球相对比。较高可湿性的聚合物微球的结果是聚合物微球更加顺畅地行进通过导管。较低可湿性的聚合物微球的结果是微球缓慢行进通过导管,或者在一些情况下无法通过导管。

[0048] 实施例5-通过导管将高回声PLGA聚合物微球递送至供应前列腺组织的脉管系统中。在递送前和递送后立即用B型超声对该组织进行评价,显示出在递送后前列腺组织中有高回声区域。

[0049] 实施例6-通过导管将高回声PLGA聚合物微球递送至供应子宫组织的脉管系统中。在递送前和递送后用B型超声对该组织进行评价,显示出在递送后子宫组织中有高回声区域。如图1所示,在栓塞之前,肌瘤微弱可见,其通过相交线标记,表明肌瘤的横向尺寸。图2是栓塞后24小时的声波图。肌瘤内的区域是明显高回声的,表明栓塞剂在那些位置产生了栓塞。图3是栓塞后30天拍摄的声波图。高回声区域没有那么明亮,表明栓塞剂已经降解,但是它仍然比栓塞前略微更高回声。作为栓塞治疗的结果,肌瘤尺寸已经减小。

[0050] 定义与解释

[0051] 已经出于说明和描述的目的给出了本发明的描述,但是其并不旨在穷举或将本发明限制为所公开的形式。在不脱离本发明的范围和精神的情况下,许多修改和变化对于本领域普通技术人员将是显而易见的。选择和描述实施方式是为了最好地解释本发明的原理和实际应用,并使本领域的其他普通技术人员能够理解本发明的各种实施方式,这些实施方式具有各种修改以适于预期的特定用途。就以下描述是对本发明的特定实施方式或特定用途的程度而言,其仅旨在说明,而不是对要求保护的发明进行限制。

[0052] 本说明书所附的权利要求书中所对应的结构、材料、行为以及所有装置或步骤加功能性元素的等同物旨在包括与具体要求保护的其他要求保护的元素组合地执行功能的任何结构、材料或行为。

[0053] 说明书中提及的“一种实施方式”,“一个实施方式”等指示所描述的实施方式可以包括特定方面、特征、结构或特性,但是并非每种实施方式都必须包括该方面、特征、结构或特性。而且,这样的短语可以但不一定指代说明书其他部分中所提及的相同实施方式。此外,当与实施方式结合描述特定的方面、特征、结构或特性时,将这样的方面、特征、结构或

特性与其他实施方式组合、影响或连接在本领域技术人员的知识范围内,无论这种连接或组合是否被明确描述。换言之,不同实施方式中的任何元素或特征可以与任何其他元素或特征组合,除非两者之间存在明显或固有的不兼容,或者其被具体排除在外。

[0054] 还应注意,权利要求可以被撰写为排除任何可选的元素。如此,该陈述旨在作为与权利要求元素的叙述或“否定”限制的使用相关联的排他性术语(诸如“只”,“仅”等)的使用的先行基础。术语“优选地”、“优选的”、“优选”、“可选地”,“可以”以及类似的术语用于表明所提及的项目、条件或步骤是本发明的可选的(非必需的)特征。

[0055] 除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一个”、“一种”和“该/所述”包括复数形式。术语“和/或”意为与该术语相关联的任何一个项目、项目的任意组合或所有项目。

[0056] 如本领域技术人员将理解的,出于任何目的和所有目的,特别是在提供书面描述方面,本文列举的所有范围还涵盖任何和所有可能的子范围及其子范围的组合,以及组成范围的各个数值,特别是整数。所述范围(例如,重量百分比或碳基团)包括该范围内的每个特定值、整数、小数或本数。任何列出的范围都可以很容易地被认为是充分描述并且可以将相同范围分解为至少相等的一半、三分之一、四分之一、五分之一或十分之一。作为非限制性示例,可以容易地将本文讨论的每个范围分解为下三分之一、中三分之一和上三分之一等。

[0057] 如本领域技术人员将理解的,本文描述的所有范围以及所有语言,诸如“最多至”、“至少”、“大于”、“小于”、“多于”、“或更多”等,包括所列举的数字(一个或多个),并且如上文所述,这样的术语指的是可以随后分解为子范围的范围。

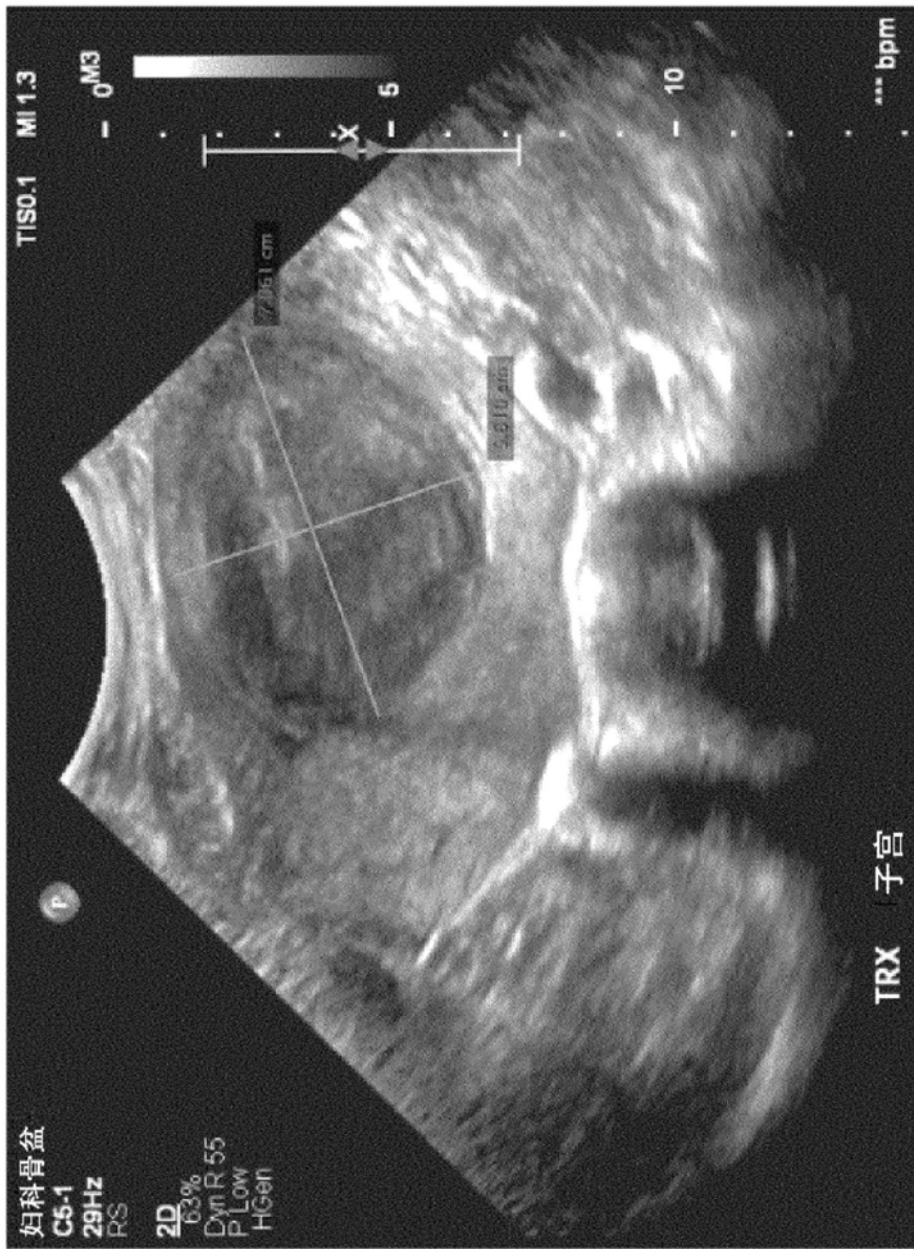


图1



图2

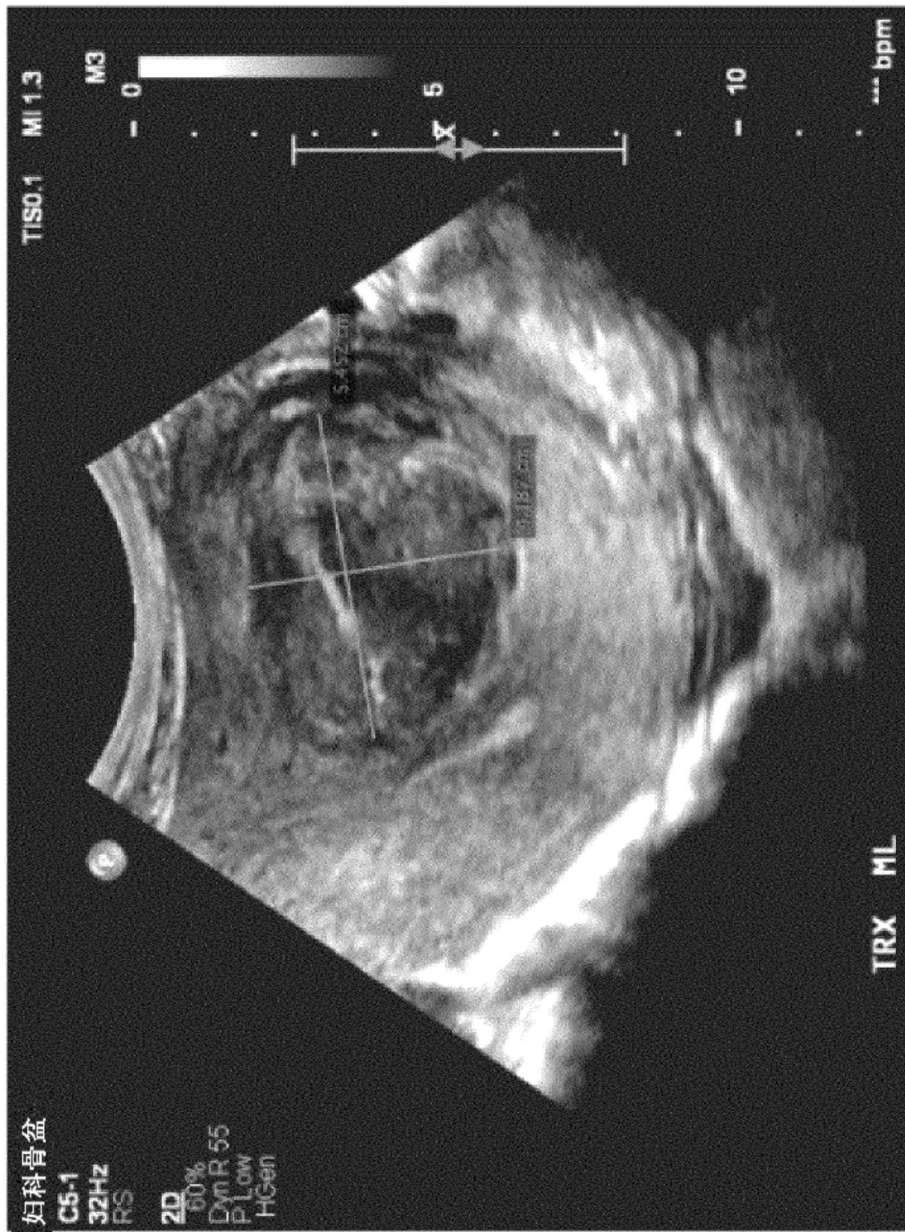


图3

专利名称(译)	声应性栓塞剂		
公开(公告)号	<a href="#">CN111201043A</a>	公开(公告)日	2020-05-26
申请号	CN201880065974.4	申请日	2018-09-07
发明人	迈克尔·斯图亚特 欧文·格里菲思		
IPC分类号	A61K49/22 A61B5/06 A61B8/00 A61B8/08 A61K41/00 A61K9/16 A61P9/00 A61P35/00 A61P9/14 A61P13/08 A61P3/04 A61N5/10		
CPC分类号	A61B8/481 A61K9/0019 A61K9/1676 A61K41/0028 A61K49/225 A61P9/00		
代理人(译)	王晖		
优先权	62/555430 2017-09-07 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明总体上涉及使用声应性栓塞剂和超声的治疗方法，以监测栓塞剂的位置或行进。可以对栓塞剂进行改性以改变可湿性，用于增强对各种疾病状态的治疗。

