



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110755644 A

(43)申请公布日 2020.02.07

(21)申请号 201810824196.4

(22)申请日 2018.07.25

(71)申请人 苏州安德佳生物科技有限公司

地址 215123 江苏省苏州市苏州工业园区
星湖街218号生物纳米园B8楼101楼

(72)发明人 邢程 纪欣 张恒 谢慧慧

(74)专利代理机构 北京三环同创知识产权代理
有限公司 11349

代理人 邵毓琴 李晶

(51)Int.Cl.

A61K 49/22(2006.01)

A61B 1/015(2006.01)

A61B 8/12(2006.01)

权利要求书3页 说明书11页 附图7页

(54)发明名称

内窥镜用生物相容性超声耦合剂及其应用

(57)摘要

本文提供内窥镜用生物相容性超声耦合剂,其包含生物相容性变性淀粉以及药学上可接受的载体或者包含选自纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、海藻酸钠、葡聚糖、透明质酸、壳聚糖、光敏感胶、超声敏感胶、pH敏感胶、明胶和卡波姆中的一种的成分以及药学上可接受的载体,其中,当进行内窥镜超声检查施用所述超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗与人体组织的声特性阻抗匹配;本文还提供包含所述生物相容性超声耦合剂的超声内窥镜检查用套件。



1. 内窥镜用生物相容性超声耦合剂, 其包含生物相容性变性淀粉以及药学上可接受的载体, 其中, 所述生物相容性变性淀粉能够被淀粉酶和/或糖酶降解, 当进行内窥镜超声检查施用所述超声耦合剂时, 所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗与人体组织的声特性阻抗匹配。

2. 如权利要求1所述的生物相容性超声耦合剂, 其中, 所述生物相容性变性淀粉占所述超声耦合剂的总重量的0.1%至10%, 或0.1%至9%, 或0.1%至8%, 或0.1%至7%, 或0.1%至6%, 或0.1%至5%, 或0.1%至4%, 或0.1%至3%, 或0.1%至2%, 或0.1%至1%, 或0.1%至0.5%, 或0.1%至0.2%。

3. 如权利要求1所述的生物相容性超声耦合剂, 其中, 所述药学上可接受的载体选自: 生理盐水、平衡盐溶液、葡萄糖溶液、无菌无热原水和甘油。

4. 如权利要求1所述的生物相容性超声耦合剂, 其中, 所述生物相容性变性淀粉的分子量为3,000道尔顿至2,000,000道尔顿, 或3,000道尔顿至200,000道尔顿或3,000道尔顿至100,000道尔顿, 或3,000道尔顿至50,000道尔顿。

5. 如权利要求1所述的生物相容性超声耦合剂, 其中, 所述生物相容性变性淀粉的吸水倍率为自身重量的2-100倍, 或5-75倍, 或5-50倍, 或2-10倍, 或2-5倍。

6. 如权利要求1所述的生物相容性超声耦合剂, 其中, 所述生物相容性变性淀粉的粒径为1 μ m至500 μ m, 或1 μ m至1000 μ m, 或10 μ m至1000 μ m。

7. 如权利要求1所述的生物相容性超声耦合剂, 其中, 所述生物相容性变性淀粉包含预糊化淀粉、酸变性淀粉、复合变性淀粉、酯化淀粉、醚化淀粉、交联淀粉和接枝淀粉中的至少一种。

8. 如权利要求7所述的生物相容性超声耦合剂, 其中,
所述醚化淀粉包括: 羧甲基淀粉及其盐, 氧化淀粉和羟乙基淀粉;
所述酯化淀粉包括: 羧甲基淀粉及其盐;
所述交联淀粉包括: 交联的羧甲基淀粉及其盐;
所述预糊化淀粉包括: 预糊化的羟丙基淀粉二磷酸酯;
所述接枝淀粉包括: 丙烯酸-羧甲基淀粉接枝共聚物和丙烯酸-羧甲基淀粉接枝共聚物;

所述复合变性淀粉包括: 预糊化的羟丙基淀粉二磷酸酯。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的生物相容性超声耦合剂, 其中, 当进行内窥镜超声检查施用所述超声耦合剂时, 所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗为 $1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6 \text{ Pa} \cdot \text{s/m}$ 。

10. 生物相容性变性淀粉作为内窥镜用生物相容性超声耦合剂的应用, 其中, 所述生物相容性变性淀粉包含预糊化淀粉、酸变性淀粉、复合变性淀粉、酯化淀粉、醚化淀粉、交联淀粉和接枝淀粉中的至少一种, 并且, 所述生物相容性变性淀粉的分子量为3,000道尔顿至2,000,000道尔顿, 吸水倍率为自身重量的2-100倍, 粒径为1 μ m至1000 μ m, 当进行内窥镜超声检查施用所述生物相容性超声耦合剂时, 所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗与人体组织的声特性阻抗匹配。

11. 如权利要求10所述的应用, 其中, 所述生物相容性变性淀粉的分子量为3,000道尔顿至200,000道尔顿或3,000道尔顿至100,000道尔顿, 或3,000道尔顿至50,000道尔顿。

12. 如权利要求10所述的应用,其中,所述生物相容性变性淀粉的吸水倍率为自身重量的5-75倍,或5-50倍,或2-10倍,或2-5倍。

13. 如权利要求10所述的应用,其中,所述生物相容性变性淀粉的粒径为 $1\mu\text{m}$ 至 $500\mu\text{m}$,或 $10\mu\text{m}$ 至 $1000\mu\text{m}$ 。

14. 如权利要求10所述的应用,其中,

所述醚化淀粉包括:羧甲基淀粉及其盐,氧化淀粉和羟乙基淀粉;

所述酯化淀粉包括:羧甲基淀粉及其盐;

所述交联淀粉包括:交联的羧甲基淀粉及其盐;

所述预糊化淀粉包括:预糊化的羟丙基淀粉二磷酸酯;

所述接枝淀粉包括:丙烯酸-羧甲基淀粉接枝共聚物和丙烯酸-羧甲基淀粉接枝共聚物;

所述复合变性淀粉包括:预糊化的羟丙基淀粉二磷酸酯。

15. 如权利要求10至14中任一项所述的应用,当进行内窥镜超声检查施用所述生物相容性超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现声特性阻抗为 $1.5\times 10^6\sim 1.7\times 10^6\text{Pa}\cdot\text{s/m}$ 。

16. 内窥镜用生物相容性超声耦合剂,其包含选自纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、海藻酸钠、葡聚糖、透明质酸、壳聚糖、光敏感胶、超声敏感胶、pH敏感胶、明胶和卡波姆中的一种的成分以及药学上可接受的载体,其中,当进行内窥镜超声检查施用所述超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗与人体组织的声特性阻抗匹配。

17. 如权利要求16所述的生物相容性超声耦合剂,其中,所述选自纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、海藻酸钠、葡聚糖、透明质酸、壳聚糖、光敏感胶、超声敏感胶、pH敏感胶、明胶和卡波姆中的一种的成分占所述超声耦合剂的总重量的0.1%至10%,或0.1%至9%,或0.1%至8%,或0.1%至7%,或0.1%至6%,或0.1%至5%,或0.1%至4%,或0.1%至3%,或0.1%至2%,或0.1%至1%,或0.1%至0.5%,或0.1%至0.2%。

18. 如权利要求16或17所述的超声耦合剂,其中,当进行内窥镜超声检查施用所述超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗为 $1.5\times 10^6\sim 1.7\times 10^6\text{Pa}\cdot\text{s/m}$ 。

19. 选自纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、海藻酸钠、葡聚糖、透明质酸、壳聚糖、光敏感胶、超声敏感胶、pH敏感胶、明胶和卡波姆中的一种的成分作为内窥镜用生物相容性超声耦合剂的应用,其中,当进行内窥镜超声检查施用所述超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗与人体组织的声特性阻抗匹配。

20. 如权利要求19所述的应用,当进行内窥镜超声检查施用所述生物相容性超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现声特性阻抗为 $1.5\times 10^6\sim 1.7\times 10^6\text{Pa}\cdot\text{s/m}$ 。

21. 超声内窥镜检查用套件,其包括权利要求1至9中任一项所述的生物相容性超声耦合剂或权利要求16至18中任一项所述的生物相容性超声耦合剂和用于递送所述超声耦合剂的装置以及输送导管,其中:

所述递送装置包括:中空的外壳,其具有用于容纳待递送的超声耦合剂的中空部,以及近端和远端;柱塞以及与所述柱塞连接的柱塞杆,所述柱塞设置于所述外壳的中空部内,所述柱塞杆用于驱动所述柱塞在所述外壳的中空部内往复移动,使容纳于所述外壳的中空部内的待递送的超声耦合剂从所述外壳的远端递送出;以及柱塞驱动机构,其具有彼此枢轴连接的第一臂和第二臂,在所述第一臂和所述第二臂彼此相对转动时驱动所述柱塞杆驱动

所述柱塞在所述外壳的中空部内往复移动;并且

所述输送导管连接于所述递送装置的远端,用于将所述生物相容性超声耦合剂从所述递送装置递送至待检测部位。

22.如权利要求21所述的套件,其中,所述内窥镜选自:消化道内窥镜、支气管内窥镜、泌尿系统内窥镜、生殖系统内窥镜、消化道超声胃镜、肠镜、支气管超声内窥镜、泌尿系统超声内窥镜、生殖系统超声内窥镜、血管内超声镜。

内窥镜用生物相容性超声耦合剂及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及内窥镜超声检查使用的超声耦合剂及其应用和给药套件。

背景技术

[0002] 超声内窥镜(EUS)是将内窥镜和超声相结合的人体腔道检查技术,将微型高频超声探头安置在内窥镜顶端,当内窥镜插入体腔后,在内窥镜直接观察腔道黏膜及组织病变的同时,可利用内窥镜下的超声进行实时扫描,可以获得腔道的层次结构的组织学特征及周围邻近脏器的超声图像,从而进一步提高了内窥镜和超声的诊断水平。

[0003] 1980年美国首次报道了应用超声与普通内窥镜相结合的检查方法在动物实验中取得成功,开创了超声内窥镜技术在临床的应用。经过20多年的临床实践,超声内窥镜的技术越来越成熟,其应用范围也不断扩大,目前超声内窥镜广泛用于消化道、子宫及阴道、膀胱及输尿管、支气管检查等。近年来,超声内窥镜也逐步应用到内窥镜微创手术中,如腹腔镜及胸腔镜手术中对周围器官的探查。另外,在超声内窥镜介导下,应用细针穿刺抽吸活检术也明显提高了病变的确诊率。目前,超声内窥镜下的介入性诊断和治疗是已经国内外内窥镜技术的热点之一。

[0004] 超声内窥镜检查的适应症包括:

[0005] i) 确定人体腔道粘膜下肿瘤的起源与性质,对肿瘤进行术前分期,判断其侵袭深度和范围,鉴别良恶性;

[0006] ii) 判断腔道肿瘤的侵犯深度及外科手术切除的可能性;

[0007] iii) 探查附近器官病变及鉴别诊断;

[0008] iv) 判定治疗效果。

[0009] 理论上,超声内窥镜只是医用超声在人体腔道内这一特殊部位的具体应用,使用超声耦合剂的目的是充填超声探头与组织接触面之间的空隙,排出这些空隙间的空气对超声穿透的影响,其次是通过超声耦合剂的过渡作用减小探头与组织之间的声阻抗差,从而减少超声能量在此界面的反射损失。但由于超声内窥镜在人体腔道内使用的特殊性 & 传统超声耦合剂的局限性,如传统超声耦合剂中的博克-DP(三氯羟基二苯醚)、苯扎氯铵、苯扎溴铵及三乙醇胺等,这些物质均有不同程度的毒性,不具有良好的生物相容性和可吸收性,不能应用到体内,没有生物粘附性,不能粘附于所要探查及治疗的部位,没有可输送的器械将具有粘性的超声耦合剂通过内窥镜狭窄的腔道送到所需要探查的部位等缺陷,目前尚没有满足临床需要的超声内窥镜专用的超声耦合剂。目前临床上在消化道内窥镜超声检查时用水来替代超声耦合剂,但是,水在腔道内窥镜超声检查作为耦合剂会带来如下问题:

[0010] i) 超声能量损失,分辨力降低,图像模糊;

[0011] ii) 不能展开人体自然腔道的皱褶,影响超声探查效果;

[0012] iii) 流动性大,不能维持在需要检查的特定部位,临床上消化道超声检查需注入500ml-1000ml的水,甚至高达几千毫升,大大减低病人的舒适度,同时增加医护人员的工作量及工作强度;

[0013] iv) 胃肠道内及气管、支气管内注入大量的水可造成误吸入肺内,病人的生命安全受到威胁。

[0014] 因此,临床上亟需一种具有生物粘附性和生物相容性的、能够在体内(包含自然腔道及微创手术)应用的超声耦合剂,同时本领域也亟需一种能够将具有一定粘度的超声耦合剂递送通过内窥镜狭窄的腔道而递送至所需探查的人体腔道内的设备,从而避免上述用水作为超声耦合剂带来的不良反应。

发明内容

[0015] 总体上,本发明提供一种内窥镜用超声耦合剂,其能够施加于并粘附于待检测的目标位点和/或超声探测器的能够传输和接收超声能量的活性区域(例如,超声探测器的探头),使得超声探测器的活性区域易于在待检测的目标位点上移动,从而有效、安全且以非常小的声衰减将超声能量传输至所述目标位点和/或接收来自所述目标位点的超声能量。

[0016] 第一方面,本文提供内窥镜用生物相容性超声耦合剂,其包含生物相容性变性淀粉以及药学上可接受的载体;其中,所述生物相容性变性淀粉能够被淀粉酶和/或糖酶降解,当进行内窥镜超声检查施用所述超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗与人体组织的声特性阻抗匹配。并且,所述生物相容性变性淀粉占所述超声耦合剂的总重量的0.1%至10%,或0.1%至9%,或0.1%至8%,或0.1%至7%,或0.1%至6%,或0.1%至5%,或0.1%至4%,或0.1%至3%,或0.1%至2%,或0.1%至1%,或0.1%至0.5%,或0.1%至0.2%,所述药学上可接受的载体选自:生理盐水、平衡盐溶液、葡萄糖溶液、无菌无热原水和甘油。

[0017] 在一些实施方式中,当进行内窥镜超声检查施用所述生物相容性超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现声特性阻抗为 $1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6 \text{ Pa} \cdot \text{s/m}$ 。

[0018] 在一些实施方式中,所述生物相容性变性淀粉的分子量为3,000道尔顿至2,000,000道尔顿,或3,000道尔顿至200,000道尔顿或3,000道尔顿至100,000道尔顿,或3,000道尔顿至50,000道尔顿;吸水倍率为自身重量的2-100倍,或5-75倍,或5-50倍,或2-10倍,或2-5倍;粒径为 $1 \mu\text{m}$ 至 $500 \mu\text{m}$,或 $1 \mu\text{m}$ 至 $1000 \mu\text{m}$,或 $10 \mu\text{m}$ 至 $1000 \mu\text{m}$;所述生物相容性变性淀粉包含预糊化淀粉、酸变性淀粉、复合变性淀粉、酯化淀粉、醚化淀粉、交联淀粉和接枝淀粉中的至少一种。其中,所述醚化淀粉包括:羧甲基淀粉及其盐,氧化淀粉和羟乙基淀粉;所述酯化淀粉包括:羧甲基淀粉及其盐;所述交联淀粉包括:交联的羧甲基淀粉及其盐;所述预糊化淀粉包括:预糊化的羟丙基淀粉二磷酸酯;所述接枝淀粉包括:丙烯酸-羧甲基淀粉接枝共聚物和丙烯酸-羧甲基淀粉接枝共聚物;所述复合变性淀粉包括:预糊化的羟丙基淀粉二磷酸酯。

[0019] 在一些实施方式中,所述生物相容性变性淀粉还可包含葡聚糖、糊精、可溶性淀粉、水溶性淀粉中的至少一种。所述可溶性淀粉是指经过轻度酸或碱处理的淀粉,其淀粉溶液热时有良好的流动性,冷凝时能形成坚柔的凝胶,例如, α -淀粉、糊精等。

[0020] 在一些实施方式中,本文提供的内窥镜用生物相容性超声耦合剂还可包含pH调节剂、润滑剂、保湿剂、染料、抗菌剂、填充剂、治疗剂、防腐剂、消毒剂、稳定剂、消泡剂中的一种或多种。

[0021] 在一些实施方式中,上述生物相容性超声耦合剂经射线、臭氧、环氧乙烷、湿热等

方式进行消毒。

[0022] 第二方面,本发明提供生物相容性变性淀粉作为内窥镜用超声耦合剂的应用,其中,所述生物相容性变性淀粉包含预糊化淀粉、酸变性淀粉、复合变性淀粉、酯化淀粉、醚化淀粉、交联淀粉和接枝淀粉中的至少一种,其分子量为3,000道尔顿至2,000,000道尔顿,吸水倍率为自身重量的2-100倍,粒径为1 μ m至500 μ m。当进行内窥镜超声检查施用所述生物相容性超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗与人体组织的声特性阻抗匹配。

[0023] 在一些实施方式中,所述生物相容性变性淀粉的分子量为3,000道尔顿至200,000道尔顿或3,000道尔顿至100,000道尔顿,或3,000道尔顿至50,000道尔顿,吸水倍率为自身重量的5-75倍,或5-50倍,或2-10倍,或2-5倍,粒径为1 μ m至1000 μ m,或10 μ m至1000 μ m。

[0024] 在一些实施方式中,所述醚化淀粉包括:羧甲基淀粉及其盐,氧化淀粉和羟乙基淀粉;所述酯化淀粉包括:羧甲基淀粉及其盐;所述交联淀粉包括:交联的羧甲基淀粉及其盐;所述预糊化淀粉包括:预糊化的羟丙基淀粉二磷酸酯;所述接枝淀粉包括:丙烯酸-羧甲基淀粉接枝共聚物和丙烯酸-羧甲基淀粉接枝共聚物;所述复合变性淀粉包括:预糊化的羟丙基淀粉二磷酸酯。

[0025] 在一些实施方式中,当进行内窥镜超声检查施用所述生物相容性超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现声特性阻抗为 $1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6 \text{ Pa} \cdot \text{s/m}$ 。

[0026] 第三方面,本发明还提供一种内窥镜用生物相容性超声耦合剂,其包含选自纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、海藻酸钠、葡聚糖、透明质酸、壳聚糖、光敏感胶、超声敏感胶、pH敏感胶、明胶和卡波姆中的一种的成分以及药学上可接受的载体,其中,当进行内窥镜超声检查施用所述超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗与人体组织的声特性阻抗匹配。

[0027] 在一些实施方式中,所述选自纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、海藻酸钠、葡聚糖、透明质酸、壳聚糖、光敏感胶、超声敏感胶、pH敏感胶、明胶和卡波姆中的一种的成分占所述超声耦合剂的总重量的0.1%至10%,或0.1%至9%,或0.1%至8%,或0.1%至7%,或0.1%至6%,或0.1%至5%,或0.1%至4%,或0.1%至3%,或0.1%至2%,或0.1%至1%,或0.1%至0.5%,或0.1%至0.2%。

[0028] 在一些实施方式中,当进行内窥镜超声检查施用所述超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗为 $1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6 \text{ Pa} \cdot \text{s/m}$ 。

[0029] 在一些实施方式中,所述纤维素可选自:羧甲基纤维素和羟乙基纤维素。

[0030] 在一些实施方式中,上述生物相容性超声耦合剂经射线、臭氧、环氧乙烷、湿热等方式消毒。

[0031] 在一些实施方式中,上述生物相容性超声耦合剂还可包含pH调节剂、润滑剂、保湿剂、染料、抗菌剂、填充剂、治疗剂、防腐剂、消毒剂、稳定剂、消泡剂中的一种或多种。

[0032] 第四方面,本发明还提供选自纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、海藻酸钠、葡聚糖、透明质酸、壳聚糖、光敏感胶、超声敏感胶、pH敏感胶、明胶和卡波姆中的一种的成分作为内窥镜用生物相容性超声耦合剂的应用,其中,当进行内窥镜超声检查施用所述超声耦合剂时,所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗与人体组织的声特性阻抗匹配。

[0033] 在一些实施方式中,当进行内窥镜超声检查施用所述超声耦合剂时,所述超声耦

合剂能够实现其声特性阻抗为 $1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6 \text{ Pa} \cdot \text{s/m}$ 。

[0034] 第五方面,本发明提供超声内窥镜检查用套件,其包括上文第一方面和第三方面所述的生物相容性超声耦合剂和用于递送所述超声耦合剂的装置以及输送导管,其中:

[0035] 所述递送装置包括:中空的外壳,其具有用于容纳待递送的超声耦合剂的中空部,以及近端和远端;柱塞以及与所述柱塞连接的柱塞杆,所述柱塞设置于所述外壳的中空部内,所述柱塞杆用于驱动所述柱塞在所述外壳的中空部内往复移动,使容纳于所述外壳的中空部内的待递送的超声耦合剂从所述外壳的远端递送出;以及柱塞驱动机构,其具有彼此枢轴连接的第一臂和第二臂,在所述第一臂和所述第二臂彼此相对转动时驱动所述柱塞杆驱动所述柱塞在所述外壳的中空部内往复移动;并且,所述输送导管连接于所述递送装置的远端,用于将所述生物相容性超声耦合剂从所述递送装置递送至待检测部位。

[0036] 在一些实施方式中,所述第一臂具有近端和远端,所述第二臂具有近端和远端,所述第一臂的远端与所述外壳的近端连接,所述第二臂的远端和所述柱塞杆的近端连接,在所述第一臂和所述第二臂绕枢轴以使所述第一臂的近端和所述第二臂的近端彼此相向的方向移动时,所述第二臂驱动所述柱塞杆驱动所述柱塞在所述外壳的中空部内向远端移动。

[0037] 在一些实施方式中,所述第一臂和所述第二臂之间由回弹弹簧连接,以在所述第一臂的近端和所述第二臂的近端彼此相向转动带动所述柱塞杆驱动所述柱塞在所述中空部内移动之后使所述第一臂和所述第二臂回到初始位置。

[0038] 在一些实施方式中,所述柱塞杆上还设置有螺纹刻度,所述螺纹刻度对应于所递送的制剂的量。

[0039] 在一些实施方式中,所述内窥镜选自:消化道内窥镜、支气管内窥镜、泌尿系统内窥镜、生殖系统内窥镜、消化道超声胃镜、肠镜、支气管超声内窥镜、泌尿系统超声内窥镜、生殖系统超声内窥镜、血管内超声镜。

[0040] 在一些实施方式中,上文所述的超声内窥镜检查用套件经射线、臭氧、环氧乙烷、湿热等方式消毒。

[0041] 第六方面,本发明提供一种在体腔内进行超声波检查的方法,其包括将上文第一方面和第三方面所述的内窥镜用生物相容性超声耦合剂通过用于递送所述超声耦合剂的装置和输送导管施加于待检测的体腔内的目标位点,并使超声探头与所述内窥镜用生物相容性超声耦合剂接触,从而有效、安全且以非常小的声衰减将超声能量传输至待检测的体腔内的目标位点和/或接收来自待检测的体腔内的目标位点的超声能量。所述体腔内的目标位点包括消化道黏膜表面、呼吸道黏膜表面、生殖道黏膜表面或泌尿道黏膜表面,所述消化道黏膜包括食道黏膜或胃肠道黏膜;所述呼吸道黏膜包括鼻黏膜、喉粘膜、口腔黏膜、气管或支气管黏膜,所述泌尿道黏膜包括尿道黏膜或膀胱黏膜;所述生殖道黏膜包括阴道黏膜或子宫黏膜。

[0042] 在一些实施方式中,上文第一方面和第三方面所述的内窥镜用生物相容性超声耦合剂经由上文第五方面所述的递送装置和输送导管施加于待检测的体腔内的目标位点。

[0043] 在一些实施方式中,将所述超声耦合剂由上述递送装置通过所述递送装置的远端连接的输送导管,经内窥镜的工作通道(如水道、活检钳道)直接输送到待采用内窥镜检测的器官及组织部位的表面,然后使超声内窥镜的探头部位直接接触所述超声耦合剂,从而

对组织器官进行超声探测和超声检查。

[0044] 在一些实施方式中,将所述超声耦合剂由上述递送装置通过所述递送装置的远端连接的输送导管,沿内窥镜的外壁直接输送到待采用内窥镜检测的器官及组织部位的表面,然后使超声内窥镜的探头部位直接接触所述超声耦合剂,从而对组织器官进行超声探测和超声检查。

[0045] 在一些实施方式中,将所述超声耦合剂由上述递送装置通过所述递送装置的远端连接的输送导管,沿内窥镜的外壁输送到所述内窥镜的远端连接的球囊里,再将上述充盈了超声耦合剂的球囊贴附在待检查的器官及组织部位的表面,然后使用超声内窥镜的探头部位透过含有超声耦合剂的球囊对组织器官进行超声探测和超声检查。

[0046] 第七方面,本发明提供用于制备内窥镜用生物相容性超声耦合剂的试剂盒,其包含生物相容性变性淀粉以及药学上可接受的载体,当进行内窥镜超声检查施用由所述试剂盒制备得到的所述生物相容性超声耦合剂时,能够实现所述超声耦合剂的声特性阻抗与人体组织的声特性阻抗匹配。

[0047] 在一种实施方式中,所述生物相容性变性淀粉包含预糊化淀粉、酸变性淀粉、复合变性淀粉、酯化淀粉、醚化淀粉、交联淀粉和接枝淀粉中的至少一种。所述生物相容性变性淀粉的分子量为3,000道尔顿至2,000,000道尔顿,或3,000道尔顿至200,000道尔顿或3,000道尔顿至100,000道尔顿,或3,000道尔顿至50,000道尔顿;吸水倍率为自身重量的2-100倍,5-75倍,或5-50倍,或2-10倍,或2-5倍;粒径为1 μ m至1000 μ m,或10 μ m至1000 μ m,或1 μ m至500 μ m。所述醚化淀粉包括:羧甲基淀粉及其盐,氧化淀粉和羟乙基淀粉;所述酯化淀粉包括:羧甲基淀粉及其盐;所述交联淀粉包括:交联的羧甲基淀粉及其盐;所述预糊化淀粉包括:预糊化的羟丙基淀粉二磷酸酯;所述接枝淀粉包括:丙烯酸-羧甲基淀粉接枝共聚物和丙烯酸-羧甲基淀粉接枝共聚物;所述复合变性淀粉包括:预糊化的羟丙基淀粉二磷酸酯。

[0048] 在一些实施方式中,所述药学上可接受的载体选自:生理盐水、平衡盐溶液、葡萄糖溶液、无菌无热原水和甘油。所述试剂盒还可包含用于说明所述生物相容性变性淀粉和所述药学上可接受的载体之间的配比以及配制条件的说明书。

[0049] 在一些实施方式中,当进行内窥镜超声检查施用由所述试剂盒制备得到的生物相容性超声耦合剂时,所述生物相容性超声耦合剂能够实现声特性阻抗为 $1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6 \text{ Pa} \cdot \text{s/m}$ 。

[0050] 在一些实施方式中,所述试剂盒还可包含抗菌剂和/或治疗剂等等。

[0051] 在一些实施方式中,上文所述的用于制备内窥镜用生物相容性超声耦合剂的试剂盒经射线、臭氧、环氧乙烷、湿热等方式消毒。

[0052] 第八方面,本发明还提供用于制备内窥镜用生物相容性超声耦合剂的试剂盒,其包含选自纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、海藻酸钠、葡聚糖、透明质酸、壳聚糖、光敏感胶、超声敏感胶、pH敏感胶、明胶和卡波姆中的一种的成分以及药学上可接受的载体,当进行内窥镜超声检查施用由所述试剂盒制备得到的所述生物相容性超声耦合剂时,能够实现所述超声耦合剂的声特性阻抗与人体组织的声特性阻抗匹配。

[0053] 在一些实施方式中,所述药学上可接受的载体选自:生理盐水、平衡盐溶液、葡萄糖溶液、无菌无热原水和甘油。所述试剂盒还可包含用于说明所述选自纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、海藻酸钠、葡聚糖、透明质酸、壳聚糖、光敏感胶、超声敏感胶、pH敏感胶、明

胶和卡波姆中的一种的成分和所述药学上可接受的载体之间的配比以及配制条件的说明书。

[0054] 在一些实施方式中,所述试剂盒还可包含抗菌剂和/或治疗剂等等。

[0055] 在一些实施方式中,上文所述的用于制备内窥镜用生物相容性超声耦合剂的试剂盒经射线、臭氧、环氧乙烷、湿热等方式消毒。

[0056] 在一些实施方式中,当进行内窥镜超声检查施用由所述试剂盒制备得到的生物相容性超声耦合剂时,所述生物相容性超声耦合剂能够实现声特性阻抗为 $1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6 \text{Pa} \cdot \text{s/m}$ 。

附图说明

[0057] 图1A至图1K是本发明的超声耦合剂样品和对照样品的超声图像。

[0058] 图2是根据本发明的一种实施方式的超声内窥镜检测用套件的使用示意图。

[0059] 图3是根据本发明的一种实施方式的超声内窥镜检测用套件的使用示意图。

[0060] 图4是根据本发明的一种实施方式的超声内窥镜检测用套件的使用示意图。

[0061] 图5是是根据本发明的一种实施方式的超声内窥镜检测用套件的使用示意图。

具体实施方式

[0062] 术语释义

[0063] 本文使用的术语“生物相容性”是指生命体组织对非活性材料产生反应的一种性能,一般是指材料与宿主之间的相容性,生物相容性的评价主要遵循生物安全性原则,即消除生物材料对人体组织、器官的破坏性,例如致敏性、细胞毒性和致癌性,此外,根据使用的部位,如果直接用于人体体内的组织和器官,则要求该材料具有可被机体组织降解和/或吸收。本发明的内窥镜用生物相容性超声耦合剂可用于人体体腔内的超声内窥镜检查,因此本文中的生物相容性特指材料的可吸收性和无致敏性,完全符合生物安全性原则。

[0064] 本文使用的术语“可吸收/降解”是指在生物体内能被逐渐破坏(化学水解、酶解或吞噬细胞作用等),包括形态、结构破坏和性能蜕变,其降解产物能被机体吸收代谢、或自行分解而消失。在这个过程中,不应产生对人体有害的副产物。

[0065] 本文使用的术语“吸水倍率”是指单位质量或体积的吸水剂能够吸收的水分与吸水剂吸水体积或质量的比。

[0066] 本文使用的术语“药学上可接受的载体”是指在应用于人体后不会产生任何毒性或不良副作用,并且与其中所溶解的和/或悬浮的和/或复合的和/或混合的活性成分相容。术语“药学上可接受的载体”包括本领域普通技术人员已知的任何和所有溶剂、分散介质、等渗剂、赋形剂,等等,以及它们的组合。

[0067] 本文所述的“近端”是指就操作本文所述的用于递送超声耦合剂的装置的操作者而言,最接近操作者的部分。

[0068] 本文所述的“远端”是指就操作本文所述的用于递送超声耦合剂的装置的操作者而言,最远离操作者的部分。

[0069] 本发明的内窥镜用超声耦合剂具有如下优势:

[0070] 1) 具有普通超声耦合剂的基本性能要求,超声能量损失少,超声图像清晰度高;

[0071] 2) 具有生物粘附性,维持粘附于腔道粘膜及器官足以进行超声内窥镜检查及治疗的时间,并且能够撑开人体自然腔道的皱褶;

[0072] 3) 无毒性、能够体内应用、有良好的生物相容性、具有可吸收性(在人体内可以被充分吸收/降解);

[0073] 4) 不会堵塞胃肠道、胰胆管及尿道、输尿管等人体自然腔道;

[0074] 5) 方便使用、能够通过内窥镜工作通道(如活检钳道)轻松地注入到体内的器官腔道内;

[0075] 6) 不腐蚀或损坏超声探头及内窥镜;

[0076] 7) 具有抗酸、抗碱的性能;

[0077] 8) 易于冲洗,不会堵塞内窥镜工作通道;

[0078] 9) 易于消毒灭菌,达到无菌要求;

[0079] 10) 价格合理,容易获取。

[0080] 以下将结合具体实施例对本发明涉及的各个方面进行详细说明,这些具体实施例仅用于举例说明本发明,并不对本发明的保护范围和实质内容构成限定。

[0081] 实施例1. 内窥镜用生物相容性超声耦合剂

[0082] 本实施例提供由下表1所列的原料#1至#10在常温下以不同重量百分含量分散于生理盐水中而制备得到的超声耦合剂#11至#20。表1列出了本实施例所使用的原料#1至#10的理化特性参数。表2列出了制备超声耦合剂#11至#20的各个成分的配比以及制备得到的超声耦合剂#11至#20的性能参数。

[0083] 表1.

[0084]

编号	原料名称	分子量	粒径	吸水倍率	粘度 (mPa.s)
#1	聚氧乙烯 (PEO)	100,000- 10,000,000	0.5~2000μm	21	37℃、1%水溶液的 粘度为 30-1000
#2	聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)	8,000- 1,500,000	5~1000μm	9	37℃、5%水溶液的 粘度为 50-1000

[0085]

#3	羟乙基纤维素 (HEC)	30,000- 500,000	10~1000μm	20	20℃、2%水溶液的 粘度为 5-60,000
#4	羧甲基纤维素 (CMC)	5,000-20,000	100~1000μm	29	37℃、1%水溶液的 粘度为 1000-50000
#5	阿拉伯胶	200,000- 1,000,000	5~1000μm	10	37℃、1%水溶液的 粘度为 50-1000
#6	西黄蓍胶	100,000- 1,000,000	100~1500μm	15	25℃、1%水溶液的 粘度为 400-600
#7	卡波姆	1,000,000- 5,000,000	10~1000μm	19	37℃、0.5%水溶液的 粘度为 1000-50,000
#8	海藻酸钠	30,000- 250,000	100~1500μm	23	37℃、1%水溶液的 粘度为 1000-50000
#9	羟乙基淀粉 (HES)	100,000- 300,000	10~1000μm	4	37℃、1%水溶液的 粘度为 1-100
#10	葡聚糖	5,000- 2,000,000	10-1000μm	5	37℃、2%水溶液的 粘度为 1-100

[0086] 表2.

[0087]

编号	成分及配比	外观	pH	声速 (35℃) m/s	声特性阻抗 (35℃) Pa·s/m	声衰减 系数斜 率 (35℃) dB/(cm · MHz)	粘度 (mPa.s)	粘附 力 (gf)
标准要求		无色或浅色透明 凝胶状，无或仅 有少量气泡，无 不溶性异物。	5.5~8.0	1520~ 1620	$1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6$	≤0.05	/	/

[0088]

#11	#1+生理盐水： #1 样品的浓度为 1 重量%	符合	8.0	1520~ 1620	$1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6$	≤ 0.05	783	16.0
#12	#2+生理盐水： #2 样品的浓度为 5 重量%	符合	6.2	1520~ 1620	$1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6$	≤ 0.05	350	10.6
#13	#3+生理盐水： #3 样品的浓度为 1 重量%	符合	6.5	1520~ 1620	$1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6$	≤ 0.05	29645	19.8
#14	#4+生理盐水： #4 样品的浓度为 0.5 重量%	符合	7.8	1520~ 1620	$1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6$	≤ 0.05	23680	19.5
#15	#5+生理盐水： #5 样品的浓度为 2 重量%	符合	7.0	1520~ 1620	$1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6$	≤ 0.05	296	6.3
#16	#6+生理盐水： #6 样品的浓度为 1 重量%	符合	5.5	1520~ 1620	$1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6$	≤ 0.05	514	11.2
#17	#7+生理盐水： #7 样品的浓度为 0.2 重量%	符合	8.0	1520~ 1620	$1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6$	≤ 0.05	25440	20.5
#18	#8+生理盐水： #8 样品的浓度为 0.5 重量%	符合	6.4	1520~ 1620	$1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6$	≤ 0.05	21835	19.8
#19	#9+生理盐水： #9 样品的浓度为 6 重量%	符合	7.0	1520~ 1620	$1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6$	≤ 0.05	43	4.2
#20	#10+生理盐水： #10 样品的浓度为 5 重量%	符合	7.0	1520~ 1620	$1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6$	≤ 0.05	165	6.4

[0089] 上表2中所列出的各项特性按照医用超声耦合剂的行业标准 (YY0299) 中规定的方

法进行测试,从上表2中可以看出,本发明的超声耦合剂可实现声速为1520~1620m/s,声衰减系数斜率为 $\leq 0.05\text{dB}/(\text{cm} \cdot \text{MHz})$,声特性阻抗为 $1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6 \text{Pa} \cdot \text{s/m}$ 。由此可见,本发明的超声耦合剂与人体体腔内组织的声特性阻抗匹配良好,声衰减小,适宜用作超声内窥镜检查用耦合剂。

[0090] 取上述样品#11至#20放置于50mL离心管中,将面积为 $1.5 \times 1.5\text{cm}$ 的纱布浸入各个样品中,随后将超声探头插入各个样品中,记录超声探头所探测到的图像,对照样品为生理盐水。超声探头插入样品#11至#20中以及对照样品中所检测到的图像分别示于图1A至图1K,其中图1K为对照样品的检测结果。

[0091] 从图1A至图1K可以看出,采用本发明的超声耦合剂传回的图像图像清晰度高,白色噪点少。因此,本发明的超声耦合剂适宜用作超声内窥镜检查用耦合剂。

[0092] 实施例2.生物相容性超声耦合剂在体内检测中的应用

[0093] 图2是根据本发明的一种实施方式的超声内窥镜检查用套件的使用示意图。如图2所示,将上述实施例1制备得到的生物相容性超声耦合剂由本发明的递送装置1通过所述递送装置的远端连接的输送导管2,经内窥镜的工作通道(如水道、活检钳道)直接输送到待采用内窥镜检查的胃部内的黏膜组织表面9,然后使超声内窥镜的探头部位4直接接触所述超声耦合剂10,从而对组织器官进行超声探测和超声检查。

[0094] 图3是根据本发明的一种实施方式的超声内窥镜检查用套件的使用示意图。如图3所示,将上述实施例1制备得到的生物相容性超声耦合剂由本发明的递送装置1通过所述递送装置的远端连接的输送导管2,沿内窥镜的外壁(输送导管2通过固定件5沿内窥镜的外壁固定)直接输送到待采用内窥镜检查的胃部内的病变部位3,然后使超声内窥镜的探头部位4直接接触所述超声耦合剂10,从而对组织器官进行超声探测和超声检查。

[0095] 图4是根据本发明的一种实施方式的超声内窥镜检查用套件的使用示意图。如图4所示,将上述实施例1制备得到的生物相容性超声耦合剂由本发明的递送装置1通过所述递送装置的远端连接的输送导管2,沿内窥镜的外壁(输送导管2通过固定件5沿内窥镜的外壁固定)输送到内窥镜远端所连接的球囊6里,再将上述充盈了超声耦合剂10的球囊6贴附在待检查的胃部病变部位7,然后使用超声内窥镜的探头部位4透过含有超声耦合剂的球囊6对组织器官进行超声探测和超声检查。

[0096] 图5是根据本发明的一种实施方式的超声内窥镜检查用套件的使用示意图。如图5所示,将上述实施例1制备得到的生物相容性超声耦合剂由本发明的递送装置1通过所述递送装置的远端连接的输送导管2,沿内窥镜的外壁(输送导管2通过固定件5沿内窥镜的外壁固定)直接输送到待采用内窥镜检查的肠内病变部位,然后使用超声内窥镜的探头部位4直接接触超声耦合剂10,从而对组织器官进行超声探测和超声检查。

[0097] 实施例3.生物相容性超声耦合剂的体内超声内窥镜检查效果

[0098] 本实施例举例说明将实施例1的超声耦合剂样品#11至#20用于巴马香猪胃镜超声检查中的效果。

[0099] 1. 超声耦合剂:上述实施例1中的样品#11至#20

[0100] 2. 动物:巴马香猪,体重:40kg;

[0101] 3. 试验方法:巴马香猪全麻后仰卧手术台,四肢固定。借助Olympus GIF-XQ240电子胃镜从口进入,在猪食管进行黏膜下直接注射2ml生理盐水,粘膜隆起后,由本发明的用于

递送生物相容性超声耦合剂的递送装置通过输送导管经胃镜的工作通过将上述实施例1制备得到的超声耦合剂施加于粘膜隆起段,对照组持续灌注生理盐水,通过P2615-M富士内镜超声探头探测,记录并比较超声图像的清晰度。

[0102] 实施例4.生物相容性超声耦合剂的体内超声内窥镜检查效果

[0103] 本实施例举例说明将实施例1的超声耦合剂样品#11至#20用于巴马香猪胃镜超声检查中的效果。

[0104] 1.超声耦合剂:上述实施例1中的样品#11至#20

[0105] 2.动物:巴马香猪,体重:40kg;

[0106] 3.试验方法:巴马香猪全麻后仰卧手术台,四肢固定。借助Olympus超声内镜从口进入,在猪胃上部三分之一胃前壁处进行黏膜下直接注射2ml生理盐水,粘膜隆起后,由本发明的用于递送生物相容性超声耦合剂的递送装置通过输送导管经胃镜的工作通过将上述实施例1制备得到的超声耦合剂施加于粘膜隆起段,对照组持续灌注生理盐水,超声探头探测,记录并比较超声图像的清晰度。

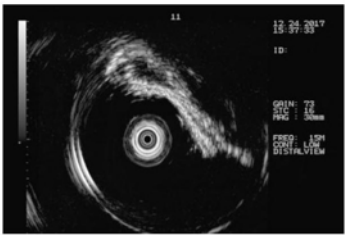


图1A

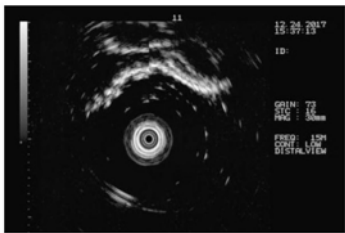


图1B

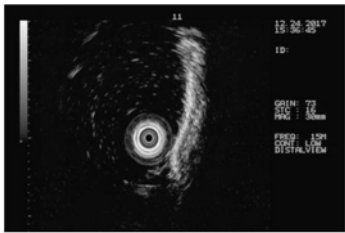


图1C

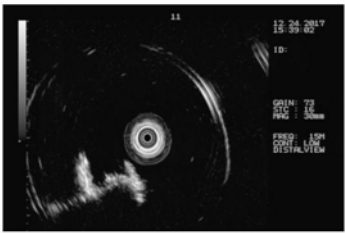


图1D

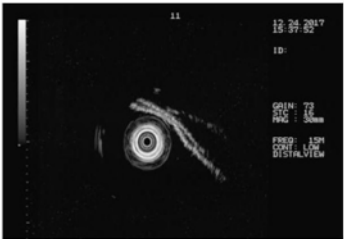


图1E

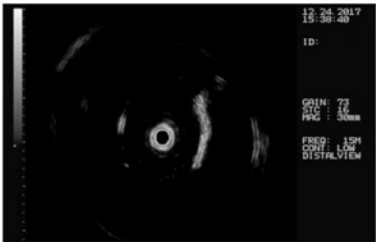


图1F



图1G

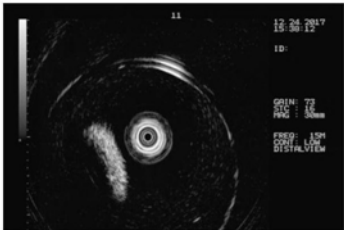


图1H

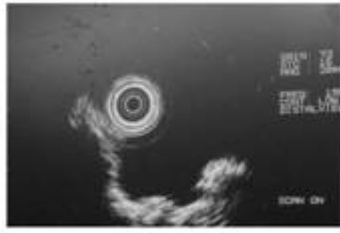


图1I

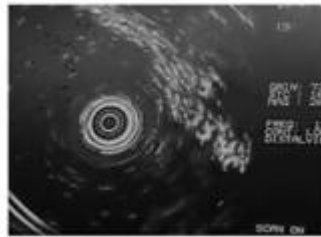


图1J

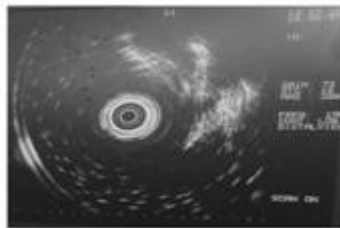


图1K

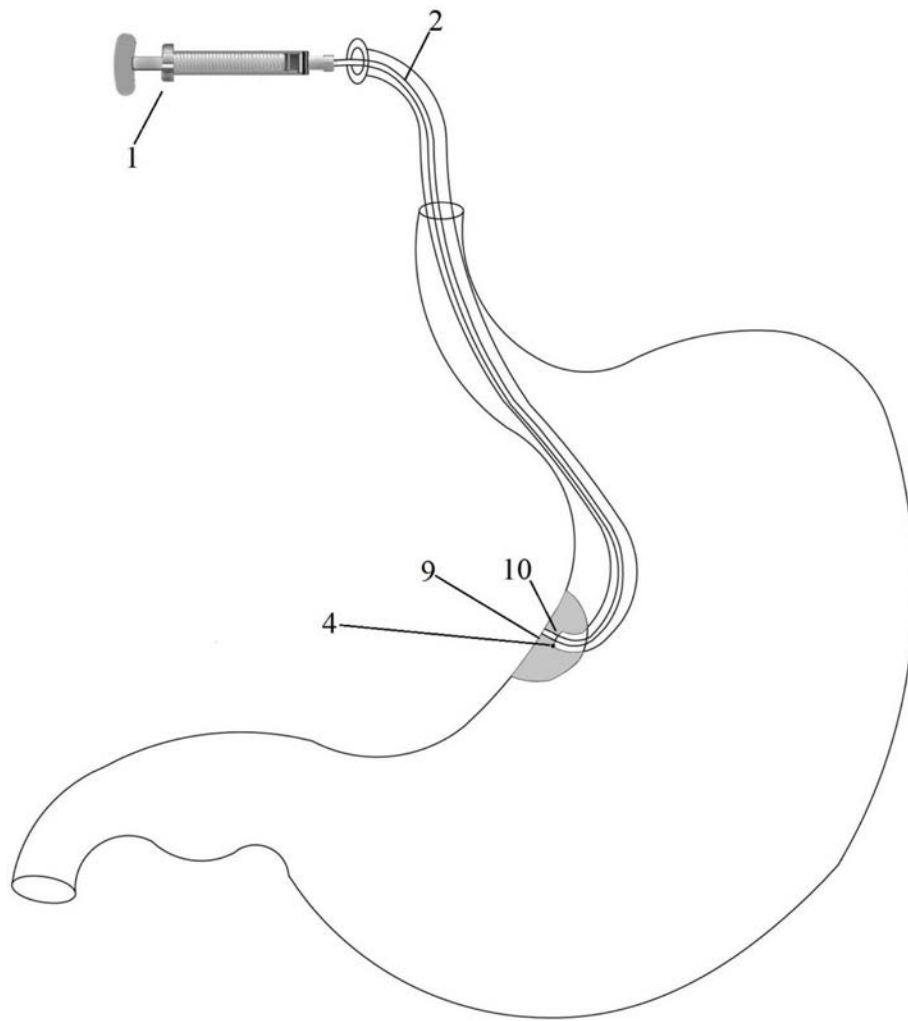


图2

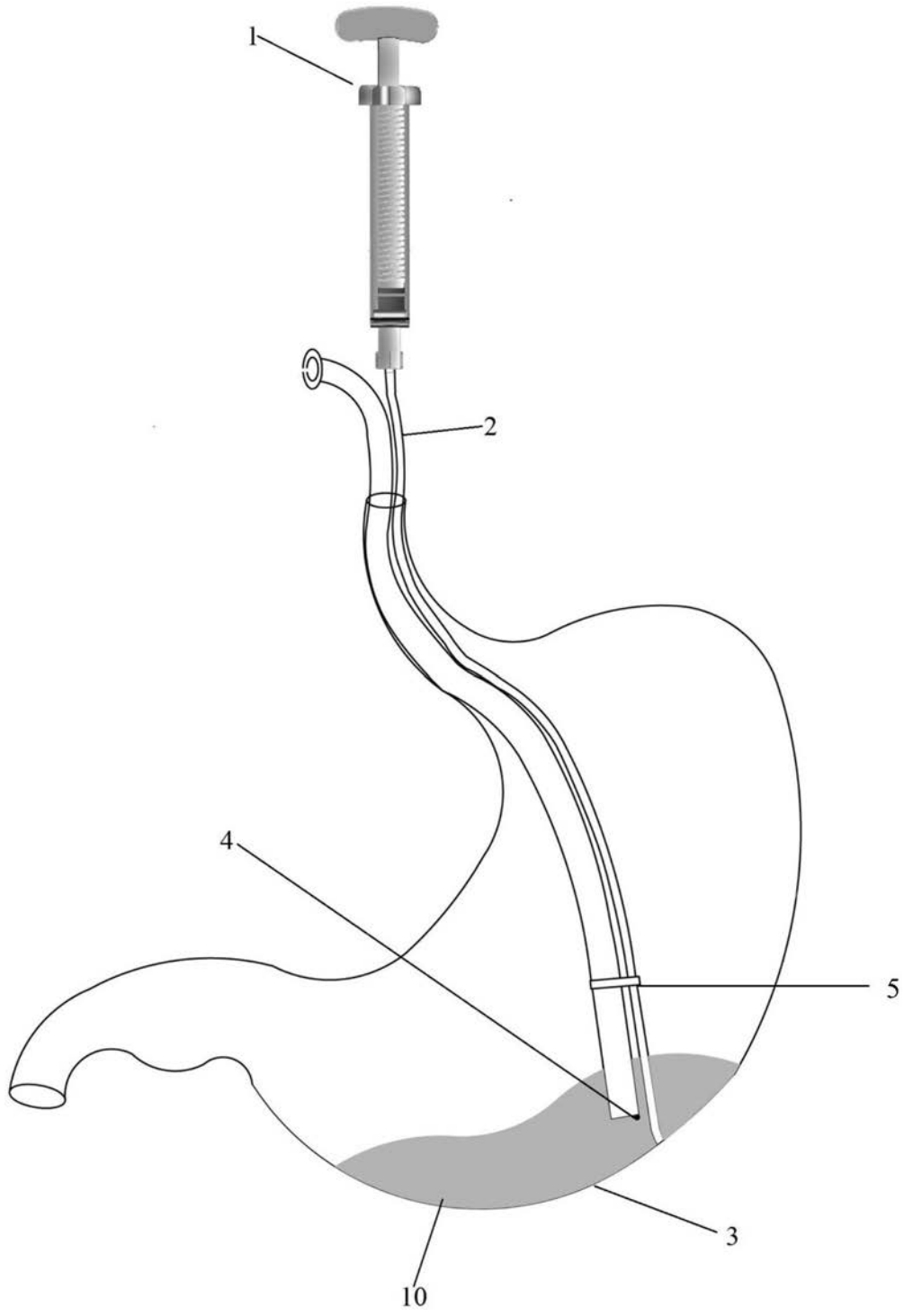


图3

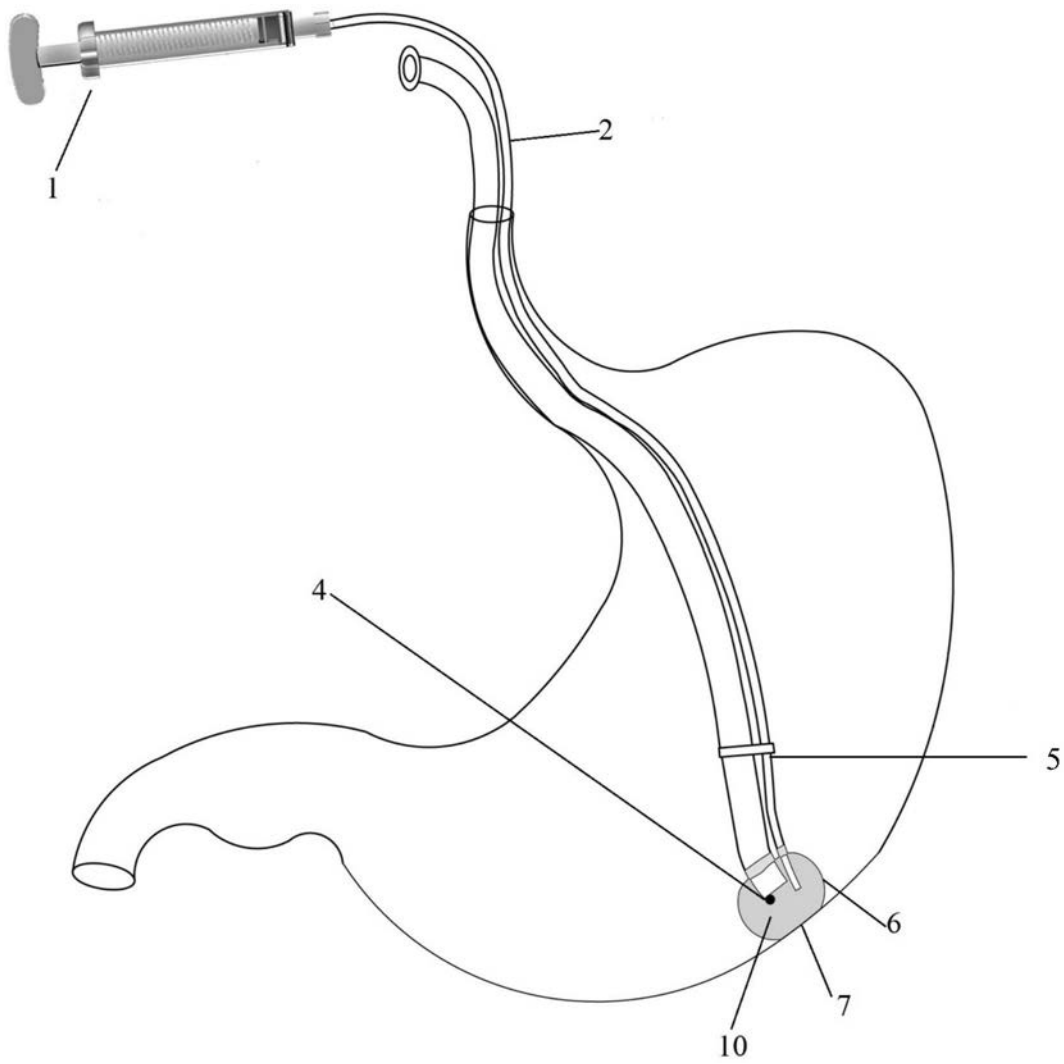


图4

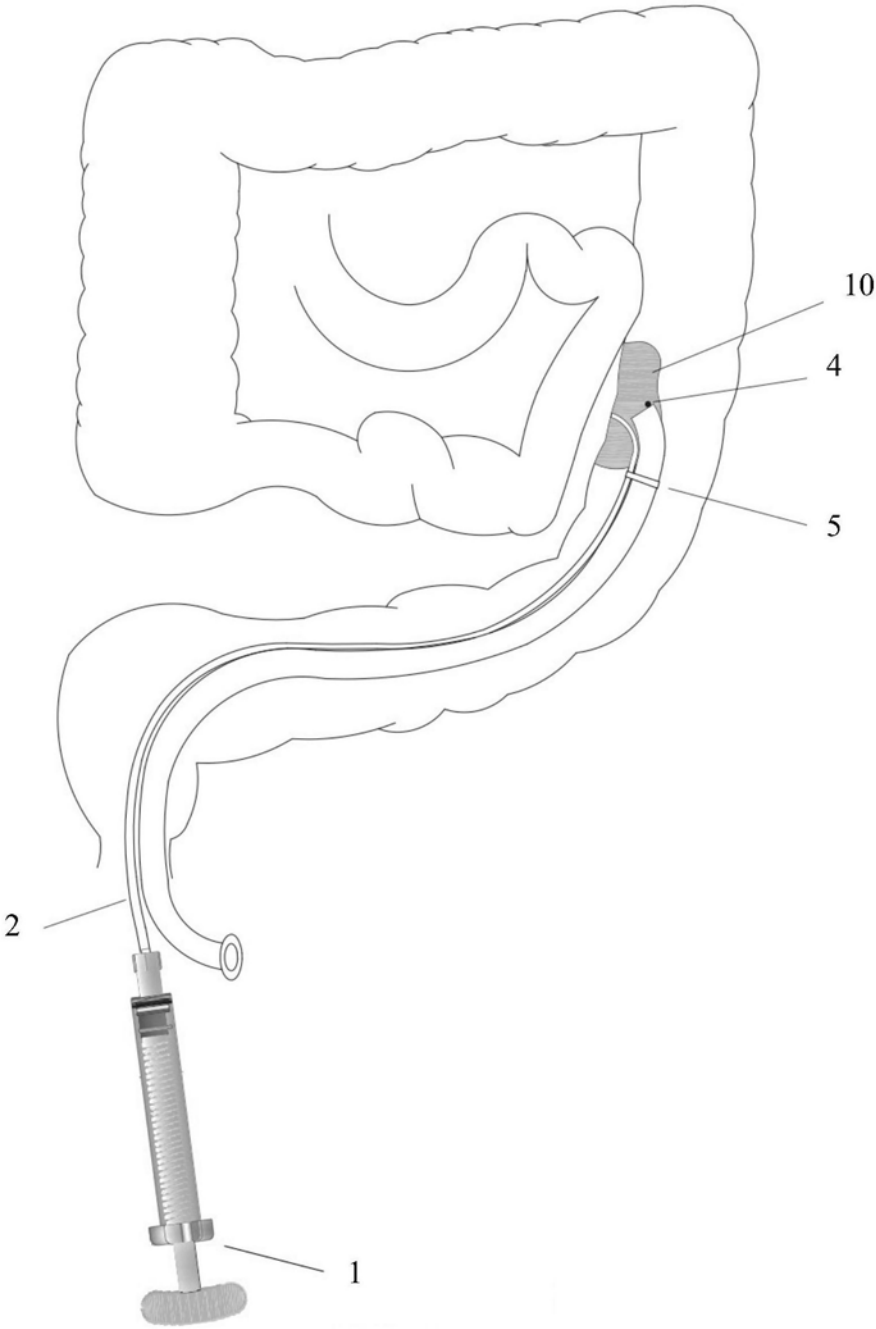


图5

专利名称(译)	内窥镜用生物相容性超声耦合剂及其应用		
公开(公告)号	CN110755644A	公开(公告)日	2020-02-07
申请号	CN201810824196.4	申请日	2018-07-25
[标]申请(专利权)人(译)	苏州安德佳生物科技有限公司		
申请(专利权)人(译)	苏州安德佳生物科技有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	苏州安德佳生物科技有限公司		
[标]发明人	邢程 纪欣 张恒 谢慧慧		
发明人	邢程 纪欣 张恒 谢慧慧		
IPC分类号	A61K49/22 A61B1/015 A61B8/12		
CPC分类号	A61B1/015 A61B8/12 A61B8/4281 A61K49/22		
代理人(译)	李晶		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本文提供内窥镜用生物相容性超声耦合剂，其包含生物相容性变性淀粉以及药学上可接受的载体或者包含选自纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、海藻酸钠、葡聚糖、透明质酸、壳聚糖、光敏感胶、超声敏感胶、pH敏感胶、明胶和卡波姆中的一种的成分以及药学上可接受的载体，其中，当进行内窥镜超声检查施用所述超声耦合剂时，所述超声耦合剂能够实现其声特性阻抗与人体组织的声特性阻抗匹配；本文还提供包含所述生物相容性超声耦合剂的超声内窥镜检查用套件。

