

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61N 5/06 (2006.01)
A61B 18/22 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580014117.4

[43] 公开日 2007年4月25日

[11] 公开号 CN 1953781A

[22] 申请日 2005.5.3
 [21] 申请号 200580014117.4
 [30] 优先权
 [32] 2004.5.3 [33] CH [31] 778/04
 [86] 国际申请 PCT/CH2005/000246 2005.5.3
 [87] 国际公布 WO2005/105208 德 2005.11.10
 [85] 进入国家阶段日期 2006.11.2
 [71] 申请人 伍德韦尔丁公司
 地址 瑞士祖格
 [72] 发明人 J·梅耶 M·埃施里曼
 L·托里阿尼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 代理人 蔡民军 赵辛

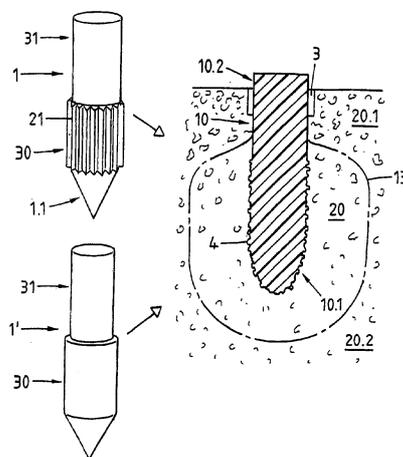
权利要求书 4 页 说明书 15 页 附图 5 页

[54] 发明名称

光漫射器及其制造方法

[57] 摘要

一种特别适合于把漫射光导入组织内的光漫射器(10)，其通过在多孔成形材料的边界层(4)中渗透液态的漫射材料，从而建立了一个具有表面结构的漫射表面而制成，所述表面结构基本上是该成形材料的孔结构的阴面图，并且具有由表面张力而产生的凹陷形状。光漫射器(10)是例如通过将由一种可以通过机械振动而被液化的材料构成的漫射器毛坯(1)导入成形材料中，同时通过机械振动将其激活，使该可液化的材料至少在它与成形材料相接触的地方发生液化，并把它压入该成形材料内而制成的。对于骨组织(20)的光动力治疗来说，在原位置生产光漫射器是特别有利的，其中，例如通过超声波将一个用作漫射器毛坯(1)的植入物植入到充当多孔成形材料的骨组织(20)内，然后将该植入物与光导的光导体相连接，以便照明该骨组织。



1. 一种由至少局部透明的漫射材料构成的光漫射器(10)，该光漫射器(10)具有一个近端，该近端用来把由光导体(11)传送的光耦合到光漫射器(10)内，该光漫射器(10)还具有光漫射表面区域，耦合到光漫射器内的光通过该表面区域由光漫射器(10)漫射出，其特征在于，该光漫射表面区域具有结构(5)，该结构(5)是通过在多孔成形材料(2)的边界层(4)中渗透液态的漫射材料而制成的，并由此该结构(5)是由表面张力引起的和凹陷的。

2. 按照权利要求1所述的光漫射器，其特征在于，它是钉形的，并且所述的光漫射表面区域位于它的圆周表面和/或它的远端(1.1)上。

3. 按照权利要求1或2所述的光漫射器，其特征在于，漫射材料是一种热塑性材料，一种通过化学反应可热固的材料，或者一种凝胶。

4. 按照权利要求1至3中任一项所述的光漫射器，其特征在于，它具有一个用于其它功能的漫射器芯体(40)。

5. 按照权利要求4所述的光漫射器，其特征在于，所述漫射器芯体(40)由不透明材料构成并且用于非光学功能。

6. 按照权利要求4所述的光漫射器，其特征在于，所述漫射器芯体(40)至少部分地由透明材料构成并用于另外的光学功能。

7. 按照权利要求1至6中任一项所述的光漫射器，其特征在于，它被植入到骨组织内，并且该骨组织用作成形材料。

8. 按照权利要求1至6中任一项所述的光漫射器，其特征在于，它具有由多孔成形材料(2)制成的漫射帽(14)，其中，漫射帽(14)的多孔成形材料(2)在边界层(4)中由漫射材料所渗透。

9. 按照权利要求8所述的光漫射器，其特征在于，漫射帽(14)是作为工具或者工具的一部分而设计的。

10. 按照权利要求8或9所述的光漫射器，其特征在于，所述漫射帽具有不均匀的多孔性。

11. 按照用于制造权利要求1至10中任一项所述的光漫射器(10)的方法，其特征在于，将液态漫射材料在一个边界区域内压入到多孔成形材料(2)的孔中，然后该液态漫射材料就变成固体或类似凝胶的状态。

12. 按照权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 将多孔成形材料 (2) 作为漫射帽 (14) 留在光漫射器 (10) 上。

13. 按照权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 将多孔成形材料 (2) 从光漫射器 (10) 上取出。

14. 按照权利要求 11 至 13 中任一项所述的方法, 其特征在于, 由一种热塑性漫射材料构成的漫射器毛胚 (1) 具有一个远端 (1.1) 和一个近端 (1.2), 所述近端 (1.2) 用于将所提供的光耦合到光漫射器内, 所述漫射器毛胚 (1) 设置在多孔成形材料 (2) 中或在其上面, 然后将机械振动作用在所述近端 (1.2) 上, 并且同时将漫射器毛胚 (1) 向多孔成形材料 (2) 挤压, 使得热塑性漫射材料在与多孔成形材料 (2) 相接触的表面区域内液化, 并且被压入到多孔成形材料 (2) 内。

15. 按照权利要求 11 至 14 中任一项所述的方法, 其特征在于, 多孔成形材料 (2) 具有其孔径尺寸范围在 0.005 与 1.0 毫米之间的多孔性。

16. 按照权利要求 11 至 15 中任一项所述的方法, 其特征在于, 在多孔成形材料 (2) 中设置开口 (3), 并且将漫射器毛胚 (1) 这样安置在开口 (3) 中使得其远端 (1.1) 在漫射器毛胚 (1) 的安置、受到机械振动作用和压紧时都不会与该开口的底部相接触。

17. 按照权利要求 11 至 15 中任一项所述的方法, 其特征在于, 在多孔成形材料 (2) 中设置开口, 以及将漫射器毛胚 (1) 压入到该开口内, 并使远端 (1.1) 面向前方, 或者, 在该多孔成形材料 (2) 中不设开口, 并且将该漫射器毛胚 (1) 压入到多孔成形材料 (2) 中, 并使其远端 (1.1) 面向前方。

18. 在权利要求 11 至 16 中任一项所述方法中使用的漫射器毛胚 (1), 其特征在于, 该漫射器毛胚 (1) 至少部分由透明的热塑性漫射材料构成, 并且具有一个远端和一个近端 (1.1, 1.2), 其中, 近端 (1.2) 用于耦合传递而来的光以及施加机械振动, 并且, 该漫射器毛胚 (1) 还具有一些表面区域, 为产生光漫射表面结构 (5), 在该表面区域上漫射材料要被液化并被压入多孔成形材料 (2) 内, 并且为此目的设置有凸出于其它表面或者同样凸出的能量导向器 (21), 并且这些表面区域以这样的方式位于漫射器毛胚 (1) 上, 即使得它们能够与多孔成形材料 (2) 相接触。

19. 按照权利要求 18 所述的漫射器毛胚，其特征在于，它是针形的，以及其上将产生光漫射表面结构（5）的表面区域位于其圆周表面上。

20. 按照权利要求 18 或 19 所述的漫射器毛胚，其特征在于，其它表面区域是被抛光的或有涂层的。

21. 按照权利要求 18 至 20 中任一项所述的漫射器毛胚，其特征在于，它适合用作照明的植入物并且由一种适合于医用的热塑性聚合物构成。

22. 按照权利要求 21 所述的漫射器毛胚，其特征在于，该聚合物是生物可再吸收的。

23. 按照权利要求 18 至 22 中任一项所述的漫射器毛胚，其特征在于，它具有一个设置用于其他功能的漫射器芯体（40），其中，漫射材料位于漫射器芯体（40）的圆周上，或者漫射材料设置在漫射器芯体（40）的内部，并且该漫射器芯体（40）具有多个开口，漫射材料可以通过这些开口压紧在漫射器芯体（40）的表面上。

24. 一种用来将漫射光引导到等待用光治疗的组织内的区域上的方法，其中该光是通过一个具有光导体远端（11）的光导体提供给该组织区域上的，其特征在于，将按照权利要求 21 至 23 中任一项所述的漫射器毛胚（1）这样植入到该组织内，使得其近端（1.2）仍然保持可以接触，其远端（1.1）达到或进入待治疗的组织区域，其中，为了植入，将机械振动通过其近端（1.2）作用在漫射器毛胚（1）上，并且将该漫射器毛胚（1）这样压入该组织内，使得该热塑性漫射材料至少在凸出的或装有能量导向器（21）的表面区域内液化，并且被压入该组织内，然后，使光导体远端（11）与近端（1.2）相耦合，从而将光耦合到光漫射器内。

25. 按照权利要求 24 所述的方法，其特征在于，漫射器毛胚（1）是针形的并且被植入骨组织（20）内。

26. 按照权利要求 24 或 25 所述的方法，其特征在于，将骨头的外皮层（20.1）切开以便植入漫射器毛胚（1），以及在其中没有提供开口的情况下，将漫射器毛胚（1）压入多孔的骨头（20.2）内。

27. 按照权利要求 24 至 26 中任一项所述的方法，其特征在于，漫射器毛胚（1）具有一个朝向其近端（1.2）的无能量导向器（21）或

者具有回缩的表面区域(31)，以及表面区域(31)的轴向长度适应于待治疗的骨头部位的深度。

28. 按照权利要求 26 或 27 所述的方法，其特征在于，漫射器毛胚(1)具有一个朝向其远端(1.1)的表面区域(30)，该表面区域(30)具有能量导向器(21)或者突出的表面，以及表面区域(30)的轴向长度适应于待治疗的骨组织区域的尺寸。

29. 具有一个光漫射表面的光漫射器，其特征在于，漫射帽(14)设置在该光漫射表面的周围，以及漫射帽(14)用来作为一个工具或者工具的一部分。

30. 按照权利要求 29 所述的光漫射器，其特征在于，该工具是一个解剖刀刀片，一个剪刀状工具的刀身或者一个钳子状工具的钳臂或其一部分。

光漫射器及其制造方法

本发明涉及一种按照独立权利要求的前述部分的光漫射器，以及按照相应的独立权利要求的前述部分的光漫射器的制造方法。本发明的光漫射器适用于从一个光源或者通过一个光导体沿着大体上的轴线方向传递到该漫射器上的光的漫射。本发明的光漫射器是例如适用于在内窥镜方法中应用，例如用于将漫射光有针对性地导入组织结构中，特别是导入骨组织中，以及用于空心器官的均匀的照明。

漫射光已经应用到组织结构中，例如应用到大家知道的所谓的光动力治疗方法中，该方法特别是用于肿瘤疾病的治疗。为此，将一种对光敏感并且主要聚积在肿瘤组织中的物质提供给病人。然后，肿瘤组织就由具有特定波长的光所照射，由此将该光敏物质激活，并且引发化学反应，该化学反应又反过来将肿瘤细胞消灭。

通过光使光敏物质激活可使肿瘤细胞被消灭。因此，重要的是能够将一个特定的适应肿瘤大小的剂量的光以有针对性的方式尽可能均匀地导入肿瘤组织内，通常这可以通过一个光导体来实现，其中，将该光导体的远端设置有一个漫射器。漫射器的作用是以尽可能多的和不同的方向和尽可能均匀地漫射在光导体内基本沿轴向传播的光。漫射器被置于要被照射的组织上或导入要被照射的组织内，并且由光导体供给它给定波长的光。该漫射器就在一个空间内尽可能均匀地漫射由光导体导入的光，该空间的形状有利地适应于环境。

已知这种漫射器是通过光导体的远端的相应的改进和/或通过把一个适当地配备的终端件放置在光导体的远端上而制造出来的。因此，例如放置在光导纤维周围的外壳就应从光导体的远端取下，并且将光导纤维的表面稍微弄粗糙或腐蚀，或者用适当的工具处理一下，从而产生一个起光漫射作用的表面，如同例如在公开文献 FR-2782778 中所公开的那样。光漫射的终端件通常由一种填满颗粒的透明材料（例如具有氧化铝或氧化钛颗粒的透明的塑料）构成。如果改进的纤维表面和/或终端件的光漫射作用不足以将所提供的光的足够的份额从轴向漫射，可以将一个镜子设置在光导体或漫射器的远端，将没有通过这个镜子射的光反射回去（例如在美国专利 US-5695583，US-

2002/0094161 和 US - 5431647 中所公开的)。

因此, 已知的光漫射器基本上都具有光导体的远端, 并且为了医疗目的用最小侵入方法将它置于要治疗的组织上或导入待治疗的组织内, 并且在治疗后将其取出。为了治疗, 将光导体的近端与一个光源相连接, 其中, 该光源例如是激光, 然而也可以是另一个光导体的远端。

上面所描述的已知的漫射器是通过比较麻烦的方法制造出来的, 因而也是昂贵的, 还需要对它们像一次性使用的产品那样进行使用, 因为它们难于清洗和消毒, 并且在临床上重复使用时感染的危险通常被认为是很高的。此外对于光动力治疗来说, 漫射器需要直接接触或者甚至于进入待治疗的组织内, 并且在治疗后还需要从该组织内取出, 这是与致病细胞, 例如转移的肿瘤细胞的扩散危险相联系的。

本发明的任务是提供一个光漫射器以及生产该光漫射器的方法。本发明的光漫射器适用于大多数漫射用途, 不仅是医疗用途, 还有技术用途, 然而特别是用于前述的把漫射光导入骨组织中(光动力治疗)和用于空心的器官的均匀的照明。与已知的光漫射器生产相比较, 用于生产本发明的光漫射器的方法更简单, 并且可以通过最简单的调整来适应给定的设置有漫射光的空间的几何环境。

该任务可以通过在权利要求中所述的光漫射器和用于其生产的方法来实现。

本发明的用于生产光漫射器或者用于向组织特别是向骨组织提供漫射光的方法是以下列发现为基础的: 当一个由热塑性材料构成的植入物通过机械振动, 特别是超声波被植入骨组织内时, 如同例如在出版物 WO - 02/069817 中所描述的, 该植入物的表面特别是该表面与骨组织相接触处就会发生变化, 特别是当这些位置上装有能量导向器时。在这些位置上, 热塑性材料将发生液化, 并且被压入骨组织的不平整处和孔(小梁腔)内, 从使它渗透到骨组织内。在正常的植入情况下, 这种渗透(例如在多孔的骨组织中)可达到一个相当于约两个小梁腔的深度。在热塑性材料重新固化以后, 该材料和骨组织就互连接成一种形状锁合的连接, 该连接在植入后立即例如被利用来作为植入物的主要稳定结构。

业已发现, 渗透到骨组织内的热塑性材料还给植入物提供一个理

想地适合漫射光的表面结构，该漫射光基本沿轴向通过近端耦合到这种透明的植入物上，并以漫射方式从植入物偏转出，这就是说，进入围绕该植入物的骨组织内。在其被植入的状态下，该植入物就是一个极好的光漫射器。而在被植入以前，它只是一种漫射器毛胚。

由于通过机械振动在骨组织内植入所引起的表面的变化（由这种表面变化相应的植入物（漫射器毛胚）就变成一个漫射器）发生在漫射材料的液态，从而使新出现的结构是由于表面张力所引起的流动结构，该结构基本上是多孔骨结构的一个阴图面，特别是具有凹陷的部分。

当 625 毫微米波长的激光束从光导体（直径 0.4 毫米）耦合到聚-LDL-乳酸的钉形植入物的近端表面（长度 25 毫米，直径 3.5 毫米）上时，约 75% 的耦合光强度可在植入物的远端测到，这是一个非常各向异性的光分布。如果将同一个植入物通过超声波并且不预先钻孔压入其结构十分像骨头的“类骨物”（玻璃纤维加强的不通孔聚氨酯泡沫塑料）内，该植入物表面就发生变化并变为可发散光的。在这种处理之后，整个通过植入已经发生变化的植入物表面可以测量到基本上相等的光强度（远端：0.22 瓦/平方毫米；表面：0.20 瓦/平方毫米）。这些测量结果表明，已经发生变化的表面十分均匀地漫射耦合光，也就是说，已经把植入物变成一个十分优良的光漫射器。

上述结论不仅可以应用于骨组织，而且可以方便地用于其他多孔材料，特别是用于人造的多孔材料，其中，这种人造成形材料都具有类似骨组织的多孔结构。这种成形材料的孔径尺寸最好应做成在 0.005 与 1.0 毫米之间。此外，该成形材料还必须这样，使得当将漫射器毛胚通过机械振动导入成形材料中时，其多孔结构能够对漫射器毛胚的热塑性材料的液化和渗透提供足够的抗力。如果情况不是这样，该多孔结构就将崩溃，并且对于所需表面结构的产生所必须的多孔材料的渗透也就不会发生。

作为替代通过机械振动将一种固体漫射器毛胚放置在该漫射器毛胚与多孔成形材料相接触的区域内进行液化并且通过作用在该漫射器毛胚上的压力压入多孔成形材料内，也可以把液体漫射材料压入或吸入多孔成形材料内（例如通过毛细管作用力或压力差）。然后将液体漫射材料通过冷却（例如热塑性聚合物，玻璃），通过一个适当的化

学反应（例如交联树脂如环氧树脂或硅树脂），通过胶凝（例如以聚乙二醇为基础的凝胶或水凝胶，藻酸盐，壳聚糖，骨胶原及它们的聚合物或混合物）来使其固化。这种方法与“植入法”相比不但可以制造出许多任意形状的漫射器，而且使得它在挠性成形材料中产生凝胶状，即挠性漫射器成为可能，而且该挠性成形材料随后并不从漫射器中取出，它适合用于例如空腔形状的照明，因为它可以适应各种空腔的形状，或者例如在使用可再吸收的水凝胶的情况下它甚至可以留在一个相应的空腔内。这样一种光漫射器例如在肿瘤切除伤口的情况下，不但具有照明功能，而且还具有辐射后伤口塞子的功能，为此，它最好以已知的方式使用这些添加剂进行改进，例如细胞毒素，抗炎症的添加剂，抗生素或者生长因子。

适用于制造本发明漫射器的人造的多孔成形材料应当这样，使得它在漫射器制造后能够例如通过在适当的溶剂中溶解、通过浸蚀、通过融化或升华从在其中制造的漫射器取出。只要成形材料自身具有至少部分适当的光学性能，该材料还可以保持在漫射器表面上并且形成一种漫射帽，该漫射帽由于其多孔性，可以例如进一步漫射由漫射器所折射的光。这样一种多孔成形材料的漫射帽可以在制造漫射器时已经具有帽的形状，即有相对的薄壁形状，或者在漫射器制造以后再对它进行适当的加工。漫射帽还可以成形为具有一个非光学的特定的附加功能，或者可以通过后来的涂覆、变形或者去除的方法适当地加工成形。成形材料的多孔性可以是均匀的。特别是在漫射帽具有非光学的特定的附加功能的情况下，它可以有利地制成不均匀的多孔性，并且可以相对于功能根据漫射帽的位置来作出改变。因此，漫射帽在它被漫射材料渗透的地方可以是多孔的，而漫射帽的外表面则是平滑的并且没有孔，以便例如在内窥镜应用时减少在该组织内的摩擦和污染。

由人造成形材料制成的本发明的漫射器适用于非医疗的和医疗的用途，但是特别适用于在软组织中或在组织空腔（例如血管，呼吸道或消化管）中导入漫射光。在此为导入漫射光，后面应继之以如同使用现有技术的漫射器导入漫射光的同样步骤，此时，将本发明的漫射器与一个光导体或者一个光源相耦合并且放在适当位置以备使用。然后，将一个所需波长的光从光导体耦合到漫射器内，该漫射器将该光

漫射并且将它导入该组织内。由上述方法所制成的挠性漫射器的一个特别的优点在于，由于其挠性，该漫射器可以通过导管技术中已知的结构形式由操作者围绕一个大立体角转向，这样就能够用一方面实现器械的导向，另一方面实现有针对性的照明。

还可以将待漫射的光只耦合到漫射器的一部分内，而使漫射器其它区域准备用于其它功能，此时，这些其它区域是例如不透明的。

生命组织（特别是骨组织）作为多孔成形材料用于从漫射器毛胚制造出漫射器的意思是，将漫射器毛胚植入，以及在植入期间（在原位置）产生光漫射表面结构。植入可以在植入前在骨状材料中设置开口（例如，一个孔）或者不设置开口。例如，骨头的外皮层可以预先钻孔，放置在该孔内的植入物可以在此处由压力和同时发生的振动压入未钻孔的多孔的骨头中。利用这种在原位置制造的漫射器，可以以最简单的方式照明位于该松质骨头内的肿瘤（或转移瘤）。漫射器植入物可以保留在骨组织内作进一步照明，通过它充分的固定，还可能建立被肿瘤所削弱的骨组织的可喜的强化。漫射器植入物还可以由可再吸收的生物光导材料构成，从而不需要将它在用于该组织的照明后取出来，并且它将逐渐地由再生的骨组织所取代。

如果漫射器植入物在照明后保留在该照明位置，必须注意漫射器植入物的近端不会显著地从该骨头伸出，以及注意其近端主要是为了与一个光导体相连接，该光导体如同在人们所熟知的内窥镜方法中用于照明的情况那样连接在该近端上。

与用于同样用途的已知漫射器相比较，通过植入在活的骨组织中所制成的漫射器的关键的优点在于，预先钻孔不是必须的，以及植入物在用于照明或者激活后不必取出或者不必立即取出。这就意味着没有元件需要在治疗前或治疗后立即从被治疗的组织取出，因此，致病细胞（例如转移的癌细胞）扩散的危险就大大减少。

下面将结合附图对本发明的光漫射器及其制造方法进行详细的描述，附图示出：

图 1 通过一个光漫射器的实例示出了用于制造本发明的光漫射器的方法，该光漫射器具有大概圆柱形的作用范围；

图 2 示出了另一个典型的漫射器毛胚以及从该毛胚制造出来的本发明的光漫射器，该光漫射器具有更接近球形的作用范围；

图 3 和 4 示出了图 1 和 2 中的光漫射器的强度分布图；

图 5 和 6 示出了用来制造具有各种作用范围的漫射器毛胚的另外的典型实施形式；

图 7 示出了本发明的另一个光漫射器，该光漫射器具有一个用于附加功能的漫射器芯体；

图 8 和 9 示出了将光耦合到图 7 中所示的光漫射器中的各种方法；

图 10 示出了本发明的另一个光漫射器，该光漫射器具有一个用于附加功能的空心的漫射器芯体；

图 11 和 12 示出了本发明的光漫射器，该光漫射器具有用于附加功能的漫射帽。

图 1 以一系列截面图示出了用来制造光漫射器的本发明的方法。图中示出的是一个典型的光漫射器的生产方法，该光漫射器具有大概圆柱形的作用范围。如上所述，该光漫射器可以在原位置在骨骼中制造，或者不在原位置通过一种人造的成形材料制造，在边界层中该成形材料由漫射材料所渗透，其中，对光漫射器的使用来说，成形材料可以作为该光漫射器上的漫射帽留下，或者从该光漫射器上取走。

由一种适当透明的热塑性材料（在固态情况下）构成的漫射器毛胚 1 具有一个例如基本上圆柱形的形状，该圆柱形具有一个远端 1.1 和一个近端 1.2，其中，近端 1.2 安装有一个用来适当地将一个光导体主要的远端 11 与例如环形槽 1.4 相耦合的装置。

在图示的实施例中，漫射器毛胚 1 的整个圆周表面（而不是其远端表面）基本上被构建成用于光漫射功能的结构。因此，待构建的表面由热塑性材料构成，另外，它还可以额外安装有例如凸峰型式的能量导向器或者具有沿轴向延伸的棱条（未示出）的能量导向器。应当对没有被构建成用于光漫射功能结构的漫射器毛胚 1 的这些表面进行有利地抛光，特别是光将要耦合于其中的近端表面以及用来反射没有从光漫射器漫射出的光的远端表面。漫射器毛胚 1 在其远端表面上还可以有一个适当的镜面般的涂层。

为了从漫射器毛胚 1 制成光漫射器 10，一个开口 3（例如一个孔）设置在多孔成形材料 2 内，因此，该开口的尺寸应做成使得漫射器毛胚 1 的尺寸至少局部地稍大于该开口直径的尺寸。该孔的长度应大于

漫射器毛胚 1 将要设置在孔中的这部分的轴向长度。为了防止漫射器毛胚进入孔内太远，该毛胚应具有一个适当的装置，例如一个近端轴环 1.5。

将漫射器毛胚 1 放在多孔成形材料 2 的开口 3 内，然后将该毛胚例如通过一个由超声波振荡所激励的超声波探针 4 而压入孔 3 中。漫射器毛胚的热塑性材料在它和多孔成形材料 2 相接触处将发生液化，特别是在热塑性材料的能量导向器（未示出）与多孔成形材料 2 相接触处和由机械振动在漫射材料中引起应力集中处。液化的漫射材料被压入多孔成形材料 2 的孔中，并且在其厚度优选约为 0.02 至 1.0 毫米的边界层 4 中渗透到多孔成形材料内。此时，在漫射材料的重新凝固后，形成了光漫射表面结构 5，如在详图 A 中所示，漫射器毛胚 1 由此变成光漫射器 10。所产生的表面结构 5 基本上相应地与多孔成形材料 2 的孔结构或与该孔结构的浇注的阴面图相一致，即，它包括由于表面张力而产生的凹陷的形状，因为它们是在漫射材料的液态状态形成的。

如图 1 的右侧的图形所示，为了它的应用起见，光漫射器 10 通过将光导体远端 11 耦合到其近端（例如通过把一个适当的耦合件 12 固定在环形槽 1.4 内）而装有光源 L。这种耦合是现有技术的一部分，因而此处就不再进行说明。

光漫射器 10 由于其照明功能可以保留在多孔成形材料 2 内，并且用来把漫射光导入该成形材料中，例如，作为一种照明植入物在骨组织中，如图 1 中的右上角的图形所示。该光漫射器以十分均匀的方式将光漫射到一个大概圆柱形的作用区域中，如点划线 13 所示（仍见图 3）。

另一方面，多孔成形材料 2（在该情况下必要时是透明的）也可以形成一个漫射帽 14（图 1，中间偏右位置）。这种漫射帽可以保护光漫射器，并且还可以用于从光漫射器 10 折射的光的进一步漫射，或者用作另外的非光学功能。此外，从现有技术水平可知，该漫射帽还可以用作另外的功能，例如光传导，分光，遮光，聚焦或滤光等功能。除了其光学功能以外，如果根据需要已经适当地作了再加工，该漫射帽就可以是一种工具或者一种工具的一部分（见图 12 和 13）。

多孔成形材料 2 可以从光漫射器 10 中取出，由此光漫射表面结构

5 就是光漫射器 10 的唯一的漫射装置（图 1，右下位置）。

对于图 1 中的本发明方法的实施形式来说，该漫射材料如此选择，即，为将漫射器毛胚 1 在压入孔 3 中要具有足够的机械稳定性。为了尽可能节省能量地制造，特别是对于在活的骨组织中进行的制造，漫射材料应选择那些对于机械振动的衰减尽可能小的材料（弹性模量大于 0.5GPa）。

适合用于植入骨组织中的漫射器毛胚的透明的或加工为足够透明的漫射器热塑性漫射材料包括：例如以乳酸和/或乙醇酸（PLA, PLLA, PGA, PLGA 等）为基础的生物可再吸收的聚合物，特别是聚-LDL-乳酸（例如可从 Bohringer 公司买到的商品，其商品名称为 Resomer LR708）或聚-DL-乳酸（例如可从 Bohringer 公司买到的商品，其商品名称为 Resomer R208）或者是同样可再吸收的聚羟基烷酸酯（PHA），聚己内酯（PCL），聚糖，polydioxanons（PD），聚酞，聚肽或相应的共聚物或者不可再吸收的聚烯烃（例如聚乙烯），聚丙烯酸酯，聚甲基丙烯酸酯，聚碳酸酯，聚酰胺，聚酯，聚氨酯，聚砜，聚苯硫醚，液晶聚合物（LCPs），聚醛，卤化聚合物，特别是卤化聚烯烃，聚苯硫醚，聚砜，聚醚或者相应的共聚物和混合聚合物。

多孔成形材料 2 按照在与液化的漫射材料接触时其多孔结构保持稳定但是又能被该漫射材料所渗透的要求进行选择。人造的多孔成形材料具有用于渗透的适当的多孔性，其中，在实施该方法的情况下，该多孔性可以是具有取决于方法可穿通的隔板的封闭气孔或开放气孔。孔的尺寸在 0.01 与 1.0 毫米之间是比较有利的。孔的大小和分布也可以具有梯度，例如为了形成不规则的表面几何图形或者为了产生具有无孔的平滑表面的漫射帽。

可用来作为漫射帽保持在漫射器上并且可承担另外功能的人造的多孔成形材料的实例包括：例如玻璃（多孔玻璃，有机玻璃），非晶态陶瓷或具有高含量玻璃相的陶瓷（氧化陶瓷，例如氧化铝或氧化钛，或者非氧化的，例如氮化物），添加陶瓷（例如用于另外的光物理功能，诸如荧光的过滤或激活）或非晶态或大范围非晶态制造的热塑性的或者交联的聚合物等。为了产生所述材料的多孔形状，可以对其使用已知的方法，例如发泡法，真空法，溶浸法，烧结法或离析法。

如果要在漫射器制成以后将多孔成形材料与其分离，多孔成形材料就应具有比漫射材料更低的熔点并且通过加热才能取出，或者将它放在一种漫射材料不会溶解的溶剂中溶解，然后借助于溶剂将它取出。其他适当的取出方法包括腐蚀法，升华法或蒸发法。因此，例如，就可以将用来作为多孔成形材料的泡沫石膏通过一种弱酸（溶剂）从由非晶态聚合物制成的漫射器中取出，或者通过水将含钠量高的玻璃（例如水玻璃）从由非晶态聚合物制成的漫射器中取出。

示于图 1 的漫射器毛胚和光漫射器都是圆柱形的形状。当然，这并不是本发明的一个条件。同样，漫射器毛胚和光漫射器可以具有任意选定的截面，并且可以例如向着远端连续地变细或者分段逐步变细。

图 2 示出了另一个漫射器毛胚 1 和例如在原位置在一个骨头 20（多孔成形材料）中制造的光漫射器 10。图 2 中的漫射器毛胚 1 具有一个削尖的远端 1.1，在其圆周表面上只有一个远端区域 30 设置有用来产生光漫射表面结构 5 的凸出的多个能量导向器 21（例如沿轴向延伸的棱条），而圆周表面的近端区域 31 例如是抛光的或者具有一个镜面般的涂层。

为了植入漫射器毛胚 1，一个相应的开口 3 例如设置在骨头 20 的外皮层 20.1 内，该开口 3 最好稍大于漫射器毛胚的截面。然后将漫射器毛胚 1 放在该开口内，并使其远端 1.1 面向前方。然后将漫射器毛胚 1 的削尖的远端 1.1 通过压力和机械振动压入多孔的骨头 20.2 内，此时漫射材料在远端 1.1 和圆周表面 30 的区域内发生液化并且被压入该多孔的骨头的多孔结构中。由此，具有漫射器远端部分 10.1 和近端部分 10.2 的光漫射器 10 就制成了。

显然，在该骨头中的漫射器部分的深度是由漫射器毛胚 1 的轴向长度和没有安装能量导向器的圆周表面区域 31 的轴向长度所确定的。图 2 中的光漫射器 10 的作用区域的形状是球形或者是球形/圆柱形（点划线 13），这取决于安装有能量导向器 21 的表面区域 30 的轴向长度。

由于其光传导近端部分的作用，图 2 中的漫射器毛胚 1 特别适合用作在骨头内部的肿瘤或转移瘤的光动力治疗的照明植入物。此时，可以将漫射器毛胚 1 的长度调整到待治疗的骨头区域的深度，而将安装有能量导向器 21 的表面区域 30 的长度调整到待治疗的骨头区域的

尺寸。然后将漫射器毛胚 1 从骨头表面压入到该骨头内，直到其远端位于待治疗的骨头区域中为止，由此，漫射器毛胚就已经变成一个漫射器。然后，将一个光传导远端或光源固定在光漫射器的近端，从而将待治疗的骨头区域照明。

显然，由于这种照明，就不需要打开待治疗的骨头区域并且使它与任何工具相接触，这样，与现有技术的照明方法相比较，它相应地减少了致病细胞从该区域扩散的危险。

取决于漫射材料，下述结构可能是适当的，即在漫射器毛胚 1'（在图 2 中的漫射器毛胚 1 的下方示出）的远端区域（表面区域 30）不安装能量导向器 21，但是设置一个比近端表面区域 31 稍大的截面，使得远端区域 30 的表面从近端区域 31 的表面稍为伸出一点，并由此与孔 3 中的骨组织 20 产生比另外的表面区域 31（在该区域中不产生光漫射表面结构）更紧密的接触。

如已经结合图 1 所描述过的那样，对于图 2 中的方法变型来说，使用人造成形材料当然也是可能的，并且或者把该材料留在漫射器上作为漫射帽，或者把它从漫射器上取出。图 2 中所述的方法特别适合于使用液体漫射材料。该液体漫射材料被压入或吸入（在该结构的外部减压）到一个模具内，其中，该模具由多孔成形材料构成，或者具有由多孔成形材料制成的内涂层。液体漫射材料在边界层范围内渗透到多孔成形材料中。然后，在该模具和边界层内的液体漫射材料通过例如冷却，聚合或胶凝而硬化，由此产生一个本发明的光漫射器，该光漫射器还可以以上面所描述的按照由漫射器毛胚制成的漫射器的使用方式使用。

可以使用诸如硅树脂，聚氨酯，环氧树脂或聚酯树脂这样的例如化学的、热的或者通过辐射可交联聚合物来作为可浇注的漫射材料。同样适合的材料包括热塑性聚合物，凝胶（例如 PEG，PHEMA，丙烯酸酯，糖类，藻酸盐，壳聚糖，或藻酸盐和壳聚糖的共聚体和混合物），玻璃，玻璃陶瓷，或具有高含量的非晶态相的氧化和非氧化陶瓷。该可浇注材料还可以添加人们已经知道的漫射辅助材料，例如氧化钛，云母等。

可以使用诸如伍德（Wood's）合金这样的材料来作为用于从凝胶漫射材料制造出漫射器的可取出的多孔成形材料。这类合金可以在很

低的温度下进行烧结，并且在漫射器制造出来以后可以将该合金在只比室温稍高一点的温度下从凝胶中熔出。或者，漫射器可以通过取出在凝胶中的溶剂，即通过干燥该凝胶使其体积减小而从模具中取出。

图 3 示出了一个对图 1 中的漫射器进行实测的强度分布图。该漫射器借助于超声波(Branson 手工工具, 20 千赫)通过在一个适当地预先钻孔的多孔的骨头(羊的股骨)中植入一个聚-LDL-乳酸的针形的漫射器毛胚(长 25 毫米, 直径 3.5 毫米)而制造出来。该孔的深度大于 12 毫米, 而该植入物被压入到 12 毫米的深度, 即, 没有到达孔的底部。然后, 通过一个光导纤维(直径 400 微米)穿过近端端面将 625 毫微米波长(功率 0.5 瓦)的激光耦合到该植入物中, 然后通过一个硅树脂探测器(直径 7.9 毫米)在该骨头的各个位置测出其光强度。

图 3 中的曲线图示出了所测定的光强度[毫瓦]与离开漫射器表面的距离[毫米]的函数关系曲线。这与一条按指数规律递减的曲线相吻合的曲线的指数约为 -2.2, 该曲线表明由漫射器照明的空间更接近于圆柱形(理论指数为 -2)形状相对于球形(理论指数为 -3)形状。

检测出的光强度数据表明, 利用直径为 3.5 毫米的植入物和约 15 分钟的放射时间, 可以向约 1.5 厘米直径的骨头体积提供 10 焦耳的能量, 该能量足以满足细胞毒素的光动力治疗处理的需要。

图 4 示出了一个对图 2 中的漫射器进行实测的强度分布图。该漫射器使用超声波(Branson 手工工具, 20 千赫)将一个聚-LDL-乳酸的针形的漫射器毛胚(长 25 毫米, 直径 3.5 毫米)压入到不需要预先钻孔的一根“类骨物”(玻璃纤维加强的聚氨酯泡沫)内的 12 毫米的深度而制造出来。然后, 由一个光导纤维(直径 400 微米)穿过近端端面将 625 毫微米波长(功率 0.5 微瓦)的激光耦合到该植入物中, 然后通过一个纤维探测器(直径 200 微米)在该类骨物内的各个位置测出其光强度。

图 4 中的曲线图示出了所测定的光强度(脉冲数)与离开漫射器表面的距离(毫米)的函数关系曲线。这与一条按指数规律递减的曲线相吻合的具有指数为 -3 的曲线是恰当的($r=0.89$), 并且表明光漫射器照明的空间基本上为球形形状。

图 5 和 6 示出了另外两个典型的漫射器毛胚 1, 用于各种用途的光漫射器可以通过本发明的方法由该毛胚制造出来。图 5 中的漫射器毛

胚 1 具有一个削尖的远端 1.1，在其圆周表面的远端区域围绕半个圆周安装有多个能量导向器 21（例如沿轴向延伸的棱条），由此光漫射表面结构只在该表面范围内产生。这种漫射器毛胚可以产生一个具有基本上半球形的作用区域的光漫射器。图 6 中的漫射器毛胚 1 具有一个扁平的远端 1.1，在其圆周表面中间区域围绕该圆周的一半安装有多个能量导向器 21（例如凸起）。使用图 1 中所示的方法，这种漫射器毛胚可以产生一个具有大体上相当于半个圆柱体的作用区域的光漫射器。

具有大多数不同形状的作用区域的光漫射器可以根据类似图 5 和 6 中所示的那些漫射器毛胚设计出来。其中，这些漫射器毛胚不一定需要如图中所示为针状和具有圆形截面。它们可以具有更紧凑的形状，可以被做成锥形和/或具有多边形或不规则的截面。

图 7 是本发明的另一个具有一个漫射器芯体 40 的光漫射器 10 的轴向截面，其中，该漫射器芯体 40 准备用于另外的功能，例如非光学的功能。支承光漫射表面结构的漫射材料（例如聚合物钉）设置在漫射器芯体 40 上，并且完全或部分地覆盖住漫射器芯体 40 的表面。漫射器芯体 40 由例如钛构成并且在漫射器植入物中具有承载功能。光漫射器可以由相应的漫射器毛胚在原位置或不在原位置制成。

光只穿过近端端面（外圈）的一部分导入图 7 的光漫射器 10 中。为此，使用了例如一个在图 8 中以截面示出的光导体 11。光导体 11 具有一个光导体芯体 41 和围绕它配置的光导纤维 42，其中，可以把光导体芯体 41 的截面调整到漫射器芯体 40 的近端截面。

漫射器芯体 40 还可以具有用来取代上述承载功能或除此功能以外的其他功能，为此，它可以由适当的材料构成。如果光漫射器不在原来位置制造，这种附加功能例如可以在把光漫射器设定在一个被照明位置上时用来引导光漫射器的移动。如果将光漫射器或光漫射帽制成一个工具（见图 11 和 12），该附加功能还可以是一种冲洗或吸走功能，为此应将漫射器芯体设计成一个空心导体。另外的一些光导体可以伸入这样一个例如就地制造的光漫射器的芯体处的空心导体内，这些光导体具有例如记录功能并且与一个缩微照相机相连接，该照相机可以作为例如照明效果的同步分析或者检测和定位由荧光标出的肿瘤细胞。

在原位置（光漫射器植入物）制造的光漫射器的漫射器芯体 40 还可以具有一种释放功能，用来将药物引入光漫射器周围的组织中。如果使用可再吸收聚合物或凝胶作为漫射材料，该释放功能还可以直接由漫射材料来实行。还可以将漫射器芯体制成一个与漫射器分开的光学元件，该光学元件设计用于其它波长（例如为了激活另一种光敏药物）的光的耦合，或者为了远红外光的耦合，以便加热漫射器周围的组织。漫射材料的在漫射器芯体 40 上的配置与漫射器芯体 40 的功能相适应。

图 9 是通过本发明的另一个光漫射器 10 截取的一个轴向截面，该光漫射器可以在原位置或不在原位置制造并且具有一个漫射器芯体 40，漫射材料例如作为一个涂层配置在光漫射器上。为了与光导体 11 相耦合，漫射器芯体 40 包括一个具有一个中央开口 43 的近端区域，其中，例如在该开口的底部设置有一个锥形的镜面 50，几个光发射小孔 51 配置在该镜面的上方。光导体 11（没有涂层并且最好适应于镜面 51 的端面）的远端被导入中央开口 43 中，以便把光耦合。由光导体 11 导入的光由镜面 50 反射并且通过光发射小孔 51 达到漫射材料，如图 9 中用箭头所示。

图 10 是通过本发明的另一个具有漫射器芯体 40 的光漫射器 10 截取的一个轴向截面，该光漫射器也可以在原位置或者不在原位置制造。漫射器芯体 40 为壳形并且具有几个通孔。漫射材料（例如热塑性聚合物，凝胶或热固性聚合物）设置在壳形漫射器芯体 40 内的漫射器毛坯中。光漫射器 10 通过把漫射材料借助于机械振动更深入的压入漫射器芯体中，并且经过这些通孔进入周围的骨组织或者人造的多孔成形材料内，由此得到光漫射成形表面结构 5 而制成。

图 11 和 12 示出了本发明的光漫射器 10，这些光漫射器不在原位置制造并且具有一个漫射帽 14，该漫射帽构成一个工具或者工具的一部分。在图 11 中示出的该工具是一个以轴向剖面示出的外科解剖刀，它的刀片就是漫射帽 14，即包含有本发明的光漫射器 10。漫射帽由例如透明的陶瓷材料构成，它最好只在那些用来作为多孔成形材料的相关区域有气孔，而它特别是在刀刃区域内则应尽可能地致密。光导体（未示出）的耦合位置位于手柄 60 的区域内。由于光耦合到光漫射器 10 内，该解剖刀刀片就变成发光的并且可以均匀地照亮其自身的工作

区。

图 11 中的解剖刀刀片可以例如通过将液体漫射材料吸入该刀片的一个适当的孔中或者通过上述的其他方法中的任何一种方法导入而制成。该刀片在光漫射器 10 制造出来以后仍可以再加工。为了防止手柄 60 附近的漫射材料形成光漫射表面，那里只设有密实的成形材料而没有多孔成形材料。

在手柄 60 附近还可以提供一个比在刀片附近稍大的孔并且将针形的漫射材料导入手柄中，然后再利用超声波将它进一步压入刀片中，然后再将光通过起光导体作用的手柄导入刀片中。

图 12 示出了一个本发明的具有漫射帽 14 的光漫射器 10 的其它示例，类似一把剪刀或钳子的工具，其刀身或钳臂 70 或 71 都以对图 11 的解剖刀刀片描述过的方式设有一个光漫射器（用虚线示意地示出）。在使用该工具时，刀身或钳臂 70 或 71 同时用来作为一个照亮工具的工作区的漫射光源。

显然，安装有一个如图 11 和 12 中所示的光漫射器的工具（或工具的一部分）也可以安装从现有技术获知的其它光漫射器。换言之，对于这些工具来说，这并不是一个条件，即它们的光漫射器具有一个光漫射表面，该光漫射表面由表面张力所引起并且具有凹陷形状。其它已知的光漫射表面结构可以通过在非多孔结构中进行浇注，或者通过对漫射器毛坯在它定位在漫射帽上以前进行相应的机械加工而产生。

可以通过上述方法从所述漫射器毛坯制造出来的上述光漫射器可以用于例如光动力治疗方法，特别是用于致瘤的疾病的治疗。对于这种用途，在本文描述并要求专利权的用于把光漫光导入一个组织区域的方法中，本文所描述并要求专利权的只是其中的一种方法，具体地说，就是把针形漫射器毛坯植入到组织内，所指的组织例如是一个骨组织，并且待治疗的骨组织区域是骨瘤或转移瘤的区域。

此外，该光动力治疗方法包括以下步骤：将一种光敏物质导入肿瘤组织或转移瘤中，按照本文描述并要求专利权的方法的实施形式中的一个实施形式制造（在原位置）光漫射器或者将一个不在原位置制造的光漫射器导入肿瘤组织或转移瘤中，通过该光漫射器照明该肿瘤组织或转移瘤，特别是用一个特定波长来激活该光敏物质，由此引发

一个化学反应，从而将肿瘤细胞或转移瘤消灭。该方法的“导入物质”和“制造光漫射器”的步骤也可以以相反的顺序进行。照明不需要使用在可见波长范围内的光来进行，术语“照明”也包括用其它波长（特别是在红外线或紫外线范围内）的电磁光束的辐射。

光敏物质的导入可以这样实行，即给病人服用该物质，该物质特别聚积在肿瘤组织或转移肿瘤处。也可以将该光敏物质局部地引入到肿瘤组织或转移瘤中。此外，可以通过光漫射器或者漫射器毛胚来释放该光敏物质。

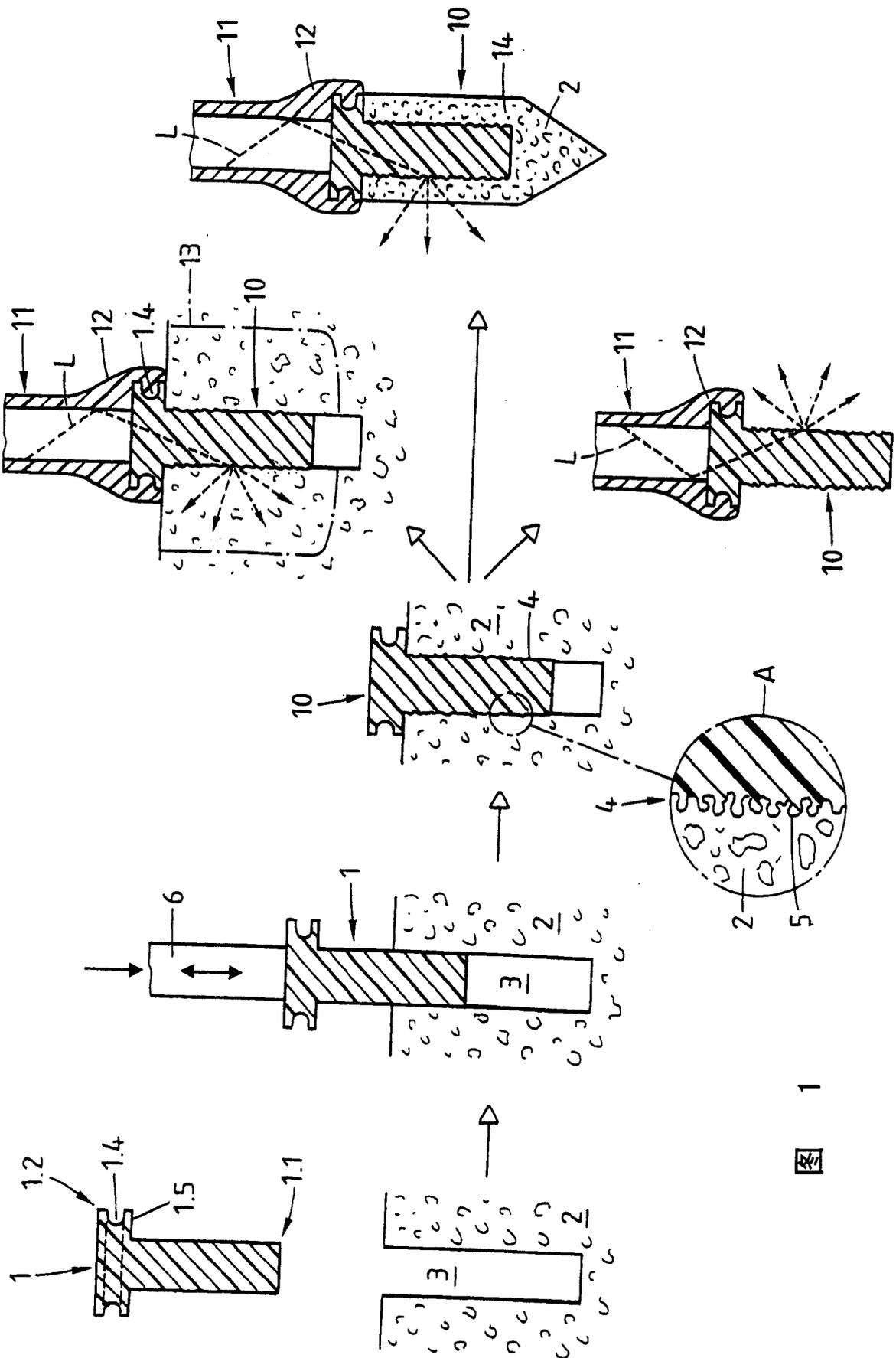


图 1

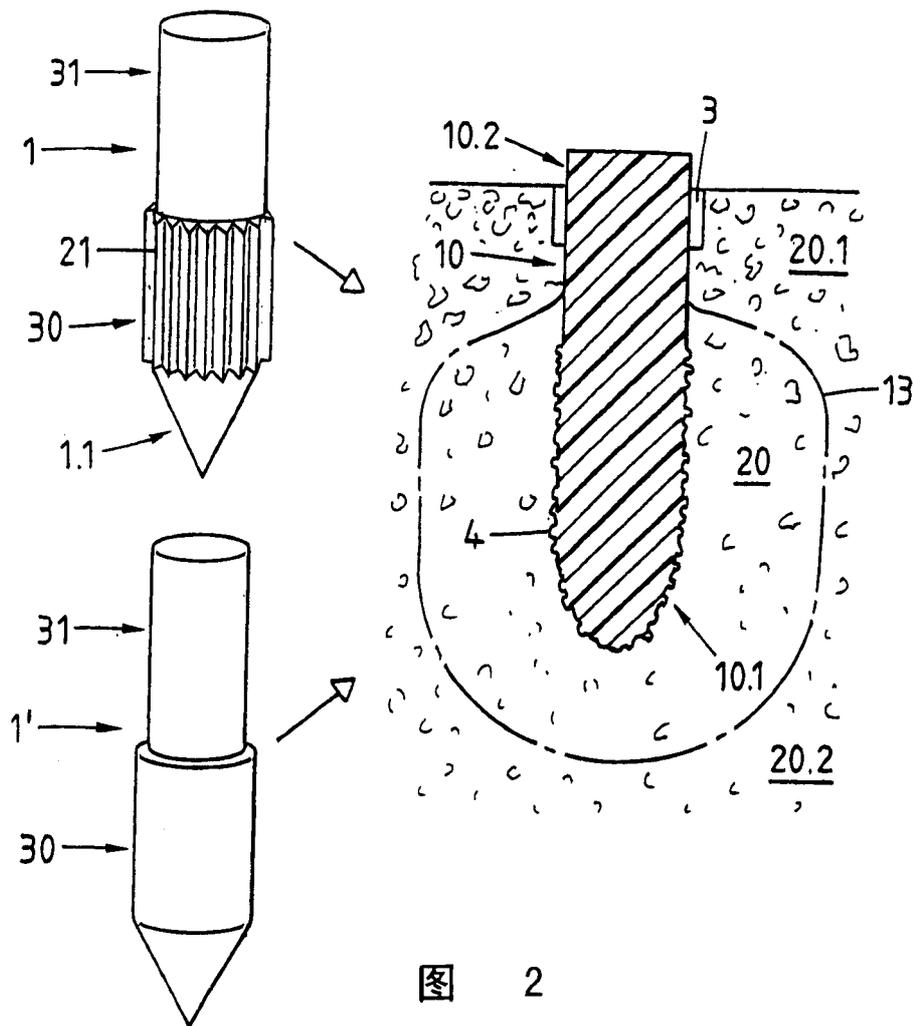


图 2

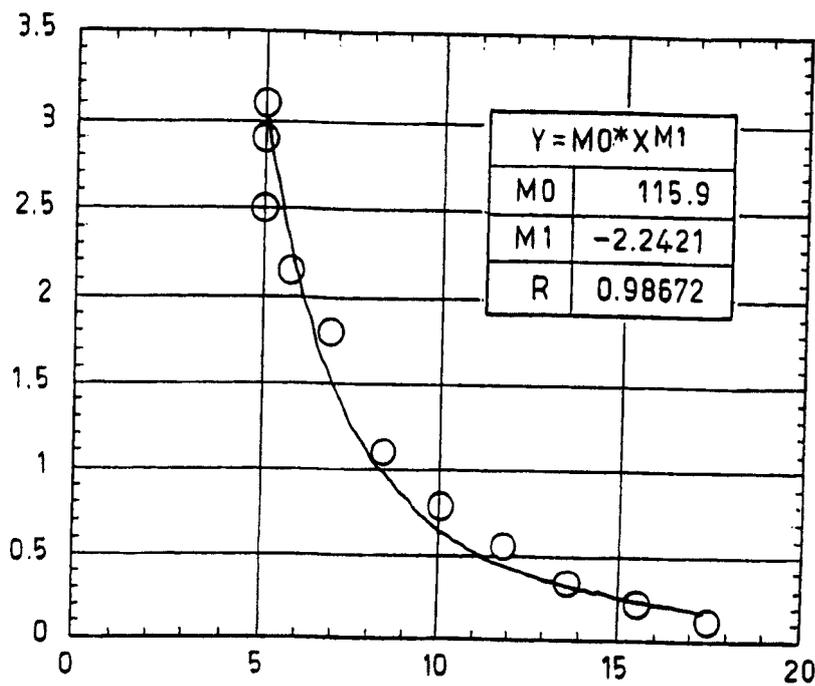


图 3

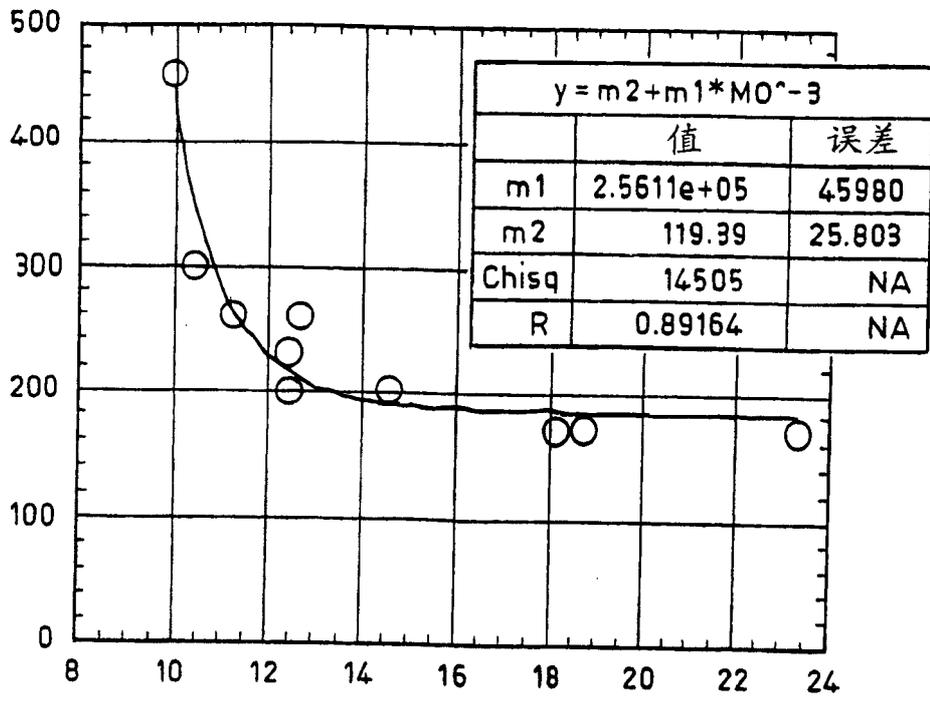


图 4

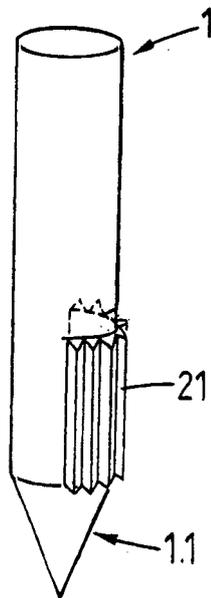


图 5

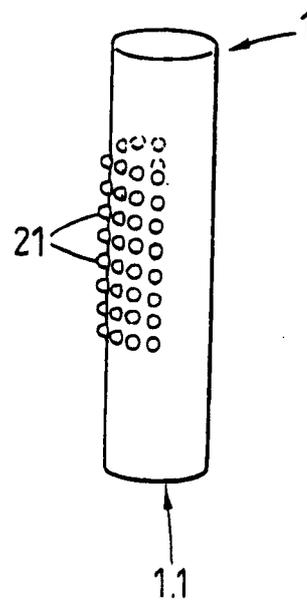


图 6

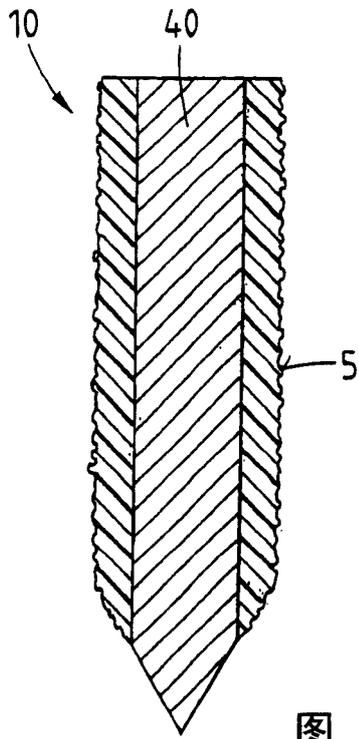


图 7

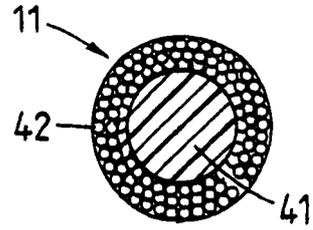


图 8

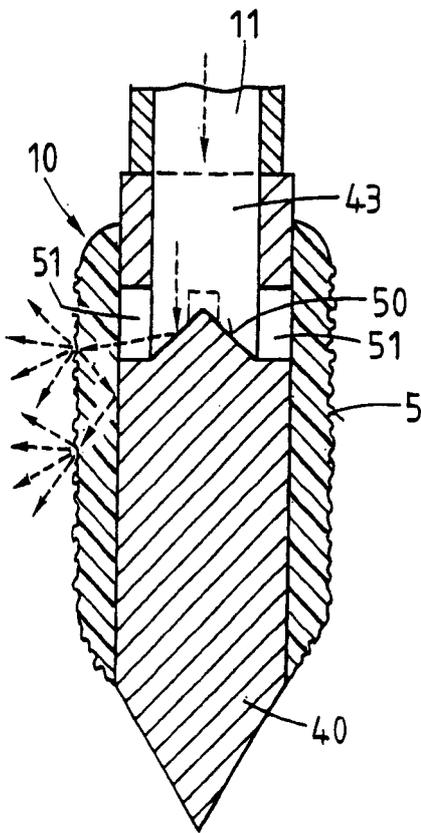


图 9

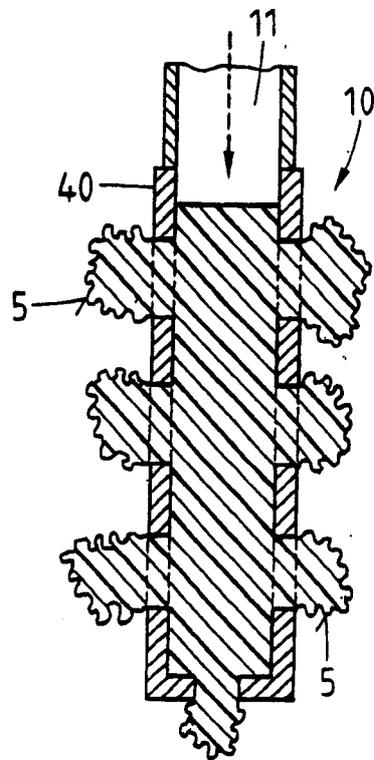


图 10

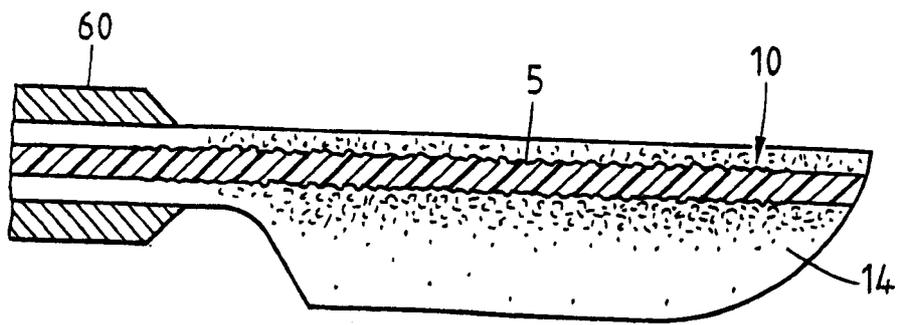


图 11

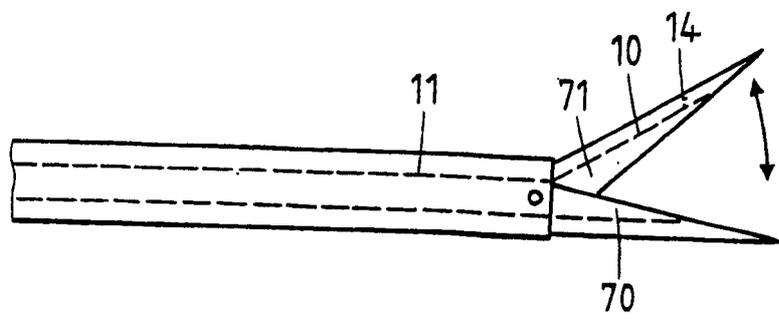


图 12

专利名称(译)	光漫射器及其制造方法		
公开(公告)号	CN1953781A	公开(公告)日	2007-04-25
申请号	CN200580014117.4	申请日	2005-05-03
[标]申请(专利权)人(译)	伍德韦尔丁公司		
申请(专利权)人(译)	伍德韦尔丁公司		
当前申请(专利权)人(译)	伍德韦尔丁公司		
[标]发明人	J梅耶 M埃施里曼 L托里阿尼		
发明人	J·梅耶 M·埃施里曼 L·托里阿尼		
IPC分类号	A61N5/06 A61B18/22		
CPC分类号	A61N5/0601 A61N5/062 A61B18/22 A61B2018/2261		
代理人(译)	赵辛		
优先权	2004000778 2004-05-03 CH		
其他公开文献	CN100577237C		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种特别适合于把漫射光导入组织内的光漫射器(10)，其通过在多孔成形材料的边界层(4)中渗透液态的漫射材料，从而建立了一个具有表面结构的漫射表面而制成，所述表面结构基本上是该成形材料的孔结构的阴面图，并且具有由表面张力而产生的凹陷形状。光漫射器(10)是例如通过将一种可以通过机械振动而被液化的材料构成的漫射器毛坯(1)导入成形材料中，同时通过机械振动将其激活，使该可液化的材料至少在它与成形材料相接触的地方发生液化，并把它压入该成形材料内而制成的。对于骨组织(20)的光动力治疗来说，在原位置生产光漫射器是特别有利的，其中，例如通过超声波将一个用作漫射器毛坯(1)的植入物植入到充当多孔成形材料的骨组织(20)内，然后将该植入物与光导的光导体相连接，以便照明该骨组织。

