

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 49/00

A61L 29/00 A61L 31/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97199476.5

[43]公开日 1999年11月24日

[11]公开号 CN 1236322A

[22]申请日 97.11.6 [21]申请号 97199476.5

[30]优先权

[32]96.11.6 [33]US[31]08/744,582

[86]国际申请 PCT/US97/18477 97.11.6

[87]国际公布 WO98/19713 英 98.5.14

[85]进入国家阶段日期 99.5.5

[71]申请人 斯蒂斯生物聚合物公司

地址 美国纽约州

[72]发明人 迈克尔·R·维奥兰特

理查德·J·惠特鲍尼

约翰·R·兰扎法米

玛格丽特·莱登

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

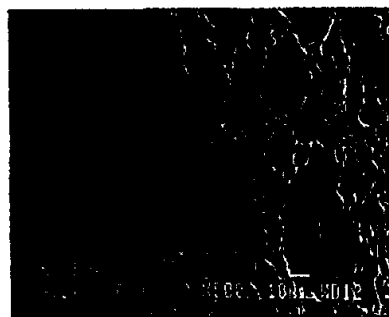
代理人 黄益芬

权利要求书 5 页 说明书 23 页 附图页数 4 页

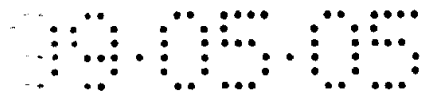
[54]发明名称 用于超声成象的含有气体空间的回声涂层

[57]摘要

能增强物质的回声性能的涂料特别适用于医疗器械,其中当器械被插入体腔中时,执业医师希望通过超声波摄像来确定器械的位置或看到器械。这些涂料可用于由任何成分组成的器械。为了实现这个目的,需要在封闭的气泡中或开口的表面槽或腔中含有截留气体形成聚合物基质。当把有涂层的针插入动物体内时可在超声波下看到。可以使用预涂层或基础涂层来调节表面以增加黏附性。可以使用面层或表层涂层来改善最终产品的耐久性、光滑性和生物相容性、润滑性、抗生性、抗菌性、抗血栓形成活性,以及所需要的其它性能。本发明公开了液体涂料及其制备和应用方法,包括在涂层过程中经过化学反应而形成气泡。



ISSN 1008-4274



权 利 要 求 书

1. 一种使物体在周围介质中受超声波作用时能增加的回声性能的方法，该方法包括下列步骤：

- 5 提供一种包含成膜组分的液体涂料；
把该液体涂料涂布到物体上；
使成膜组分形成一层含固体基质的薄膜；和
使该薄膜具有回声结构，当物体置于周围物质中时该结构存在有增加回声性能的气体/非气体界面。

- 10 2. 权利要求 1 的方法，其中回声结构选自封闭在薄膜中的不连续的可压缩的气体空间、当物体置于周围介质中时能在一段长的时间内截留气体的孔、或者它们的组合。

- 15 3. 权利要求 1 的方法，其中使薄膜具有一种回声结构这一步骤包括把一种活性物质加入液体涂料中，以及使活性物质与一种反应剂接触以产生气体。

4. 权利要求 3 的方法，其中活性物质至少是一种二异氰酸酯，反应剂至少是一种氢给体，而气体是二氧化碳。

5. 权利要求 4 的方法，其中活性物质选自二异氰酸甲苯酯、亚甲基二苯基异氰酸酯、二异氰酸酯预聚物及它们的混合物。

- 20 6. 权利要求 4 的方法，其中反应剂选自水、醇、胺及它们的混合物，至少一种呈液态或气态。

7. 权利要求 3 的方法，其中的活性物质至少是一种碳酸盐或碳酸氢盐，反应剂包括一种酸，而气体是二氧化碳。

- 25 8. 权利要求 3 的方法，其中的活性物质至少是一种重氮化合物，反应剂是紫外光，而气体是氮气。

9. 权利要求 3 的方法，其中的活性物质至少是一种过氧化物，反应剂选自酸、金属、热能、光及其组合，而气体是氧气。

10. 权利要求 3 的方法，其中气体选自氯气、氯化氢、至少一种蒸气压大于空气的其它气体、及它们的混合物。

- 30 11. 权利要求 1 的方法，其中成膜组分是一种形成活性聚合物的物质；涂布步骤包括使形成活性聚合物的物质反应产生聚合物基质和气体；以及

回声结构选自封闭在薄膜中的不连续的可压缩的气体空间、当物体置于周围介质中能截留气体的孔、或者它们的组合。

12. 权利要求 1 的方法, 还包括用至少一种化学或物理手段刻蚀薄膜以产生回声特征。

5 13. 权利要求 1 的方法, 其中液体涂料包括一种选自全氟化碳、烃、卤代烃、和另一种具有足够高的蒸气压以便在把液体涂料加热到预定温度时能产生气泡的物质、及它们的混合物, 该方法还包括把液体涂料或薄膜加热到预定温度以产生气泡。

10 14. 权利要求 1 的方法, 其中气体空间的产生是可以通过在涂料中加入一种固体化合物, 该固体化合物具有足够的升华压以致于当加热到预定的温度时能产生气泡, 该方法还包括把至少一种液态涂料或薄膜加热到预定温度以产生气泡。

15. 权利要求 1 的方法, 还包括搅拌液体涂料以生产尺寸大约为 0.1-300 μm 的气泡。

15 16. 权利要求 1 的方法, 还包括搅拌液体涂料以生产尺寸大约为 1-50 μm 的气泡。

17. 权利要求 15 的方法, 其中搅拌包括至少一种声波搅拌或旋涡搅拌。

18. 权利要求 1 的方法, 还包括在固体基质膜中形成固体沉淀。

20 19. 权利要求 18 的方法, 还包括:

液体涂料的浓度要足够高以使其中的溶剂能溶解成膜组分, 以及其中非溶剂要低于会使成膜组分发生沉淀的水平; 和

在把液体涂料涂到物体上后, 增加非溶剂的比例使得成膜组分沉淀。

25 20. 权利要求 19 的方法, 其中增加非溶剂比例的步骤选自蒸发溶剂、加非溶剂和加蒸汽中的至少一种步骤。

21. 权利要求 1 的方法, 还包括在涂液体涂料前在物体上涂一层预涂层。

22. 权利要求 1 的方法, 还包括在涂液体涂料前在物体上涂一预涂层和一基础涂层。

30 23. 权利要求 1 的方法, 还包括在成膜并使膜具有回声结构后, 在物体上涂一层表面涂料。

24. 权利要求 23 的方法，其中的回声结构包括当物体放在周围介质中能截留气体的孔，以及其中的表面涂层减小了孔的可湿性，从而促进气体的截留。

25. 权利要求 1 的方法，还包括给膜提供至少一种固体或半固体夹杂物。

26. 权利要求 1 的方法，其中的成膜组分选自白蛋白、羧酸聚合物、纤维素、纤维素衍生物、凝胶、聚乙酸酯、聚丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚酰胺、聚丁醛、聚碳酸酯、聚乙烯、聚硅烷、聚脲、聚氨酯、聚醚、聚酯、聚氧化物、聚苯乙烯、聚硫化物、聚砷、聚亚砷、聚卤乙烯、吡咯烷酮、橡胶和热固性聚合物。

27. 一种当物体在周围介质中受到超声波作用时增加该物体的回声性能的方法，该方法包括下列步骤：

提供一种在物体上成膜的手段；

用该成膜手段在物体上成膜；和

提供一种手段，当物体置于周围介质中时能使膜有气体/非气体界面，从而使该膜具有回声性能。

28. 一种回声物体，含有用权利要求 1-27 的方法生产的具有回声结构的膜。

29. 一种在底物上产生回声层的液体涂料，包括一种液体载体、一种当液体涂料涂到底物上时能形成涂层的组分、和一种在涂层中产生气体/非气体界面的手段。

30. 根据权利要求 29 的液体涂料，其中提供界面的手段选自液体涂料中的气泡、与反应剂反应时能产生气体的活性物质、在涂层过程中能使含截留气体的固体发生沉淀的几种组分的组合物、及它们的组合。

31. 权利要求 30 的液体涂料，其中的活性物质选自至少一种与一种氢给体反应时能产生二氧化碳的二异氰酸酯、至少一种与酸反应时产生二氧化碳的碳酸盐或碳酸氢盐、至少一种与紫外光反应时产生氮气的重氮化合物、至少一种与选自酸、金属、热能、光及其组合的反应剂反应时产生氧气的过氧化物。

32. 权利要求 30 的液体涂料，其中能引起固体沉淀的组分的组合物包括溶剂/非溶剂混合物和一种夹杂物形成物，其中溶剂的浓度足够高到能把

夹杂物形成物溶解到液体涂料中，而其中非溶剂的浓度足够高到在溶剂从液体涂料中蒸发的过程中能使该夹杂物形成物以夹杂物形式在涂层中沉淀。

5 33. 一种包含底物和回声表面的物体，其中回声表面包括一种固体基质和一种回声结构，当物体放在周围介质中时该结构能产生使物体的超声可见度增大的气体/非气体界面。

34. 权利要求 33 的物体，其中气体/非气体界面在物体的表面提供了系数至少为大约 25 的声阻抗差。

10 35. 权利要求 33 的物体，其中气体/非气体界面选自基质与封闭在基质内部的不连续的可压缩气体空间之间的界面、基质与截留在基质上的孔中的气体之间的界面、截留在基质上的孔中的气体与周围介质之间的界面、及它们的组合。

36. 权利要求 35 的物体，其中基质包括在基质中形成的沉淀和有回声性能的气体/基质界面。

15 37. 权利要求 33 的物体，其中回声结构包括选自孔、气泡、槽、空腔及其组合的气体空间。

38. 权利要求 37 的物体，其中气体空间的尺寸选自直径或宽度为 0.1-300 微米的一种尺寸。

20 39. 权利要求 37 的物体，其中气体空间的尺寸选自直径或宽度为 1-50 微米的一种尺寸。

40. 权利要求 37 的物体，其中回声涂层基本上由基质和气体空间组成。

41. 权利要求 40 的物体，其中基质包括固体沉淀物质。

25 42. 权利要求 33 的物体，其中气体/非气体界面位于至少一种下列的位置：(a)基质内，(b)基质与表层之间，和(c)基质与周围介质之间。

43. 权利要求 33 的物体，其中底物是医疗器械。

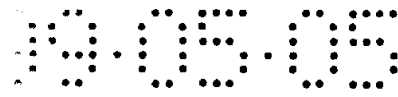
30 44. 权利要求 43 的物体，其中医疗器械选自导管、针、展幅机、脑积水分流管、引流管、起搏器、透析器械、小的或临时的关节替代物、尿道括约器、尿道扩张器、长期的尿道用器械、与组织连接的尿道用器械、阴茎假体、血管导管口、可插在四周的中央静脉导管、长期开通的中央静脉导管、四周静脉导管、短期的中央静脉导管、动脉导管、PCTA 或 PTA 导

管、和肺动脉斯万-冈兹导管、及其组合。

45. 权利要求 33 的物体，还包括一种用于非超声成象的对比试剂。

46. 权利要求 45 的物体，其中的对比试剂是一种用于 X-射线或磁共振成象的对比试剂。

5 47. 权利要求 43 的物体的使用方法，包括把物体插入组织中，用超声波束对准组织，并观察组织中的该物体。



说明书

用于超声成象的含有气体空间的回声涂层

5 发明背景

1. 发明领域

本发明涉及用于生物医疗器械的回声涂层及其制备方法。这种涂层具有回声不规则性，并且能显著改善用超声成象技术观察时器械的可见度。

2. 背景信息

10 超声波成象有许多用途。这种技术用于医疗成象时是特别有价值的，因为超声波诊断方法安全，病人易于接受，比其它数字成象技术(例如 CT 或 MRI)便宜。另外，仪器容易得到，并能当时成象。但是，目前来说，超声波的对比分辨率不如其它技术。因此，改进成象质量是开辟该项技术迅速发展的途径。

15 许多种超声对比试剂是已知的，包括如 Violante 和 Parker 等人在专利申请 08/384 193 中所描述的大小均匀的多孔性的非聚集颗粒。这样的对比试剂可以提高它们所插入的目标组织的可见度，但是不能增加插入的医疗器械的超声可见度。

20 在许多医疗方法中，把器械准确地放入组织或通道、特别是受怀疑的瘤(例如脓包、囊肿、肿瘤)或特定的器官(例如肾脏或肝脏)中的能力对于完成对病人的诊断或治疗是很重要的。这样的器械包括针、导管、展幅器、扩张器、插管、血管造影和血管成形器械、起搏器、植入病人体内的装置(例如泵和人工关节)。细针活组织检查、流体引流、用于血管造影、血管成形、羊膜穿刺术或给药的导管插入都是医疗方法中需要准确地放置医疗器械的几个例子。器械放置不准确会导致需要重复进行医疗程序，从而增加医疗费用和病人的不适，或者在某些情况下会导致错误的相反诊断结果，例如假如活组织检查针没有遇到瘤。更为严重的是，放错位置会直接伤害病人。

25 大多数医疗器械(包括导管)的声阻抗与插入器械的组织的阻抗相似，结果器械的可见度差，器械即使能插入，要准确地放置也变得极其困难。影响器械的可见度的另一个问题是散射角。例如不锈钢针的声阻抗与组织的声阻抗明显不同，当针位于超声波束的平面中进行超声成象时可见度高，

但是当把针移到偏离轴向有一定角度时，超声波束沿除传感器之外的一个方向散射，针的可见度就变小或者甚至在超声成象时不可见。

上述的两个问题都已经得到解决，它是通过尽量增大器械的散射力从而使器械即使在不完全位于超声波束的平面时也能看到。US 4,401,124 描述了利用器械顶部的槽来增大针的散射能力。该方法改善了回声散射的角度，但是散射信号的强度不理想，而且在偏离最佳角度的任何角度下，信号都消失在背景斑点中。

Bosley 等人在 US5, 201, 314 中提出了另一种改善器械回声性能的方法。该专利描述了一种其声阻抗不同于周围介质、而且散射性能改善了的材料。该材料可以是器械本身或者是一层薄的包括硬颗粒(例如金属或玻璃)的界面层。据说在器械表面上形成的球形凹凸能增强散射。

该方法存在的一个问题是，所述的界面层是在成形塑料器械的挤出过程中产生，或者通过焊接或离子束沉积来产生，对于许多器械来说，这些方法是不能使用的，代价高，难以控制。而且玻璃或金属与体腔之间的传声性能的差别不是很大，因此回声性能增大不多。另外，由于回声性能是通过表面的凹凸不平或添加直径大于界面层厚度的金属或玻璃球而产生，所以上述器械不是光滑的。颗粒的存在使得加工过程变得复杂，并削弱器械的表面，从而导致颗粒破裂、器械故障或所需的效果不稳定，这样的涂料无法进入市场。

20

发明概述

本发明满足了长期以来所谋求的改善生物医疗器械的超声成象性能的需要。本发明的涂料能使器械在超声成象时提高回声性能，容易从周围组织或体液中识别出来。

本发明成功地提供了一种可广泛应用的增加表面超声可见度的方法，而以前的努力都没有实现这个目标。本发明采取一种简单的、廉价的、可重现的使用具有传声不规则性的聚合物复合涂料的手段，解决了现有技术中的两个问题：提供一种医疗器械，它的声阻抗与要放入的动物或人组织显著不同(高的声阻抗差)；以及提高了超声散射。本发明的涂料容易用多种方法制备。它们不需要固体颗粒或颗粒制剂，也不需要现有技术中使用的加工或挤出设备，但本发明的涂料却提供了改善的回声性能。

30

一种粘合的光滑涂层是利用传声不规则性使其比以前方法所产生的声

阻抗差和超声散射都得到增强，这种涂层以前是未知的或未提到过的。这种涂层具有以前没有的优点，例如用途广，能够在器械加工完之后涂布涂料、费用低、涂层均匀以及适合与其它的涂料(例如润滑涂料和含有药物制剂的涂料)结合使用。

5 按照本发明方法制备的涂层器械在超声成象时不论与传感器的角度如何都很容易分辨。由于在组织或体液的背景下很容易识别器械，因此容易确定其准确的位置，这种位置的确定性极大地方便了医疗操作，例如活组织检查、脓包的排放、化疗设置等。

10 本发明的涂层具有回声特性例如不连续的气泡和孔使涂层表面的内部或表面上的相与相之间具有声波反射的界面。这些界面的声阻抗差大，优选为几个数量级。气泡或其它气体空间的形状也改善了散射，使得器械实际上可以在任何角度下成象。

本发明的优点和目的可以通过把气泡封闭在光滑的、薄的可用于任何生物医疗器械的生物相容的涂层中而实现。气泡是为了使声阻抗差比用以前发明得到的大得多。气泡、特别是小于大约 $10\mu\text{m}$ 的直径小的气泡难以稳定，因此理想的生产方法是本发明的又一个优点。包裹在薄的、优选大约为 $5-50\mu\text{m}$ 厚的涂层中的气泡极大地增加了器械的回声性能，同时保留了器械表面的光滑性以致于病人或医生几乎察觉不到。

20 根据本发明，当把一种物体放在周围材料中并受超声波作用时能增加该物体的回声性能的一种一般方法包括：提供一种包含成膜组分的液体涂料；把该液体涂料涂布到物体上；使成膜组分形成一层包含固体基质的薄膜；并使该薄膜具有回声结构，当把物体置于周围介质中时该结构中存在能增加回声性能的气体/非气体界面。回声特征优选为包裹在薄膜中的不连续的可压缩气体空间、当把物体置于周围介质中能截留气体的孔或者二者兼有。

25 本发明方法优选包括：把一种活性材料加入液体涂料中，以及使活性材料与一种反应试剂接触以产生气体。在一种优选的实施方式中，该活性材料是一种二异氰酸酯(例如二异氰酸甲苯酯)或二异氰酸酯预聚物，反应试剂是一种氢给体，选自液态水、蒸汽、气态水、醇和胺，气体是二氧化碳。在其它的实施方式中，活性材料是碳酸盐或碳酸氢盐，反应试剂是一种酸，而气体是二氧化碳；活性材料是一种重氮化合物，反应试剂是紫外线，气

体是氮气；活性材料是过氧化物，反应试剂选自一种酸、一种金属、热能和光，而气体是氧气。

气体可以是氯气、氯化氢或蒸气压大于空气的其它气体。

- 5 在一种优选的实施方式中，成膜组分是一种形成活性聚合物的材料，采用的步骤包括：使活性的形成聚合物的材料反应来生产聚合物基质和气体，回声结构包括选自包裹在薄膜中的不连续的可压缩气体空间、物体置于周围材料时能截留气体的孔、或者它们的组合。

本发明方法还包括通过化学或物理手段刻蚀薄膜以产生回声特征。

- 10 液体涂料可包括一种选自全氟化碳、烃、卤代烃和其它具有足够高的蒸气压以便在把液体涂料加热到预定温度时能产生气泡的材料，还包括在把液体涂料或薄膜加热到预定温度时能产生气泡的材料。

在涂料中加入一种具有足够的升华压以致于当加热到预定的温度时能产生气泡的固体化合物并把液态涂料或薄膜加热到产生气泡的预定温度就可以产生气体空间。

- 15 在把液体涂料用到物体上之前，可以用声或其它办法来搅拌液体涂料以生产大约为 $0.1-300\mu\text{m}$ 、优选大约为 $1-50\mu\text{m}$ 、最优选大约为 $5-10\mu\text{m}$ 的气泡。或者，可以在液体涂料中、进而在聚合物基质中掺入预先形成的直径为几个 μm 的聚合物泡。另一种方法是加入直径为几个 μm 、含有 $0.1\mu\text{m}$ 量级的微孔的小颗粒。

- 20 成膜组分优选为一种溶解的聚合物，该聚合物浇铸到表面上，把其中的溶剂蒸发掉；活性单体或预聚物反应形成聚合物；或者热固性熔融的聚合物冷却后固化。该涂层可以使聚合单体或预聚物反应产生聚合物基质和气体，并把气体截留在聚合物基质中，以及/或当把它插入目标物中时使它在能截留气体的表面上形成微孔。异氰酸酯与水反应产生聚氨酯和二氧化碳就是一个例子。
- 25

另一种实施方式涉及选择液体涂料使得溶剂的浓度足够高以溶解聚合物，而非溶剂的浓度低于聚合物将要沉淀时的水平；在液体涂料涂布后，增加非溶剂的比例使含有回声界面的聚合物基质沉淀。增大非溶剂比例这一步骤可以是蒸发溶剂、加非溶剂或加蒸汽。

- 30 在涂布回声的聚合物层之前，可以把预涂层和/或基础涂层用到物体上。在涂完回声涂层后，可以把表层涂层涂到物体上而不会消减涂层的已

经增大的回声性能。如果回声层有空腔的话，表层涂层可以减小回声层的可湿性，从而促进空气在这些空腔中的截留。

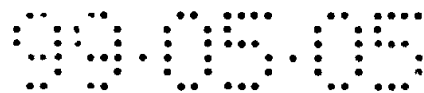
本发明的另一个方面是用于底物上产生回声涂层的液体涂料，包括一种液体载体、一种当液体涂料涂在底物上时形成涂层的组分、和一种在涂层中提供气体/非气体界面的手段。提供界面的手段优选选自液体涂料中的气泡、与反应试剂反应时产生气体的活性材料、和在涂层过程中使含有截留气体的固体发生沉淀的几种组分的组合。成膜材料最好选自白蛋白、羧酸聚合物、纤维素、纤维素衍生物、凝胶、聚乙酸酯、聚丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚酰胺、聚丁醛、聚碳酸酯、聚乙烯、聚硅烷、聚脲、聚氨酯、聚醚、聚酯、聚氧化物、聚苯乙烯、聚硫化物、聚砷、聚亚砷、聚卤乙烯、吡咯烷酮、橡胶和热固性聚合物。

能发生沉淀的固体组分的组合物优选包括溶剂/非溶剂混合物和一种夹杂形成物，溶剂的浓度高到足以把该夹杂形成物溶解到液体涂料中，而非溶剂的浓度高到足以引起在溶剂从液体涂料中蒸发出来的过程中该夹杂形成物从液体涂料中沉淀出来，并且截留了气体。

本发明的第三个方面，一种含有底物和回声表面或涂层的物体，包括一个固体基质和一个回声结构，当把物体放入周围介质中时该回声结构在物体表面或表面附近存在气体/非气体界面，该界面给物体提供了高的超声可见度。气体/非气体界面在器械的表面优选提供一个至少大约为 25 的声阻抗差。

界面优选自基质与截留在基质内的不连续压缩气体空间之间的界面、基质与基质上的孔中截留的气体之间的界面、基质上的孔中截留的气体与周围介质之间的界面、及其组合。基质优选包括一种在基质中形成并产生回声气体/基质界面的沉淀。回声结构优选包括这样的一些气体空间，它们选自孔、气泡、槽和阱，其直径或宽度的尺寸大约为 0.1-300 μm 、优选大约为 1-50 μm 的孔、气泡、槽和空腔。更优选的气体空间是直径大约为 1-10 μm 的孔、宽大约为 5-10 μm 、长大约为 20-500 μm 的槽。回声表面优选基本上由基质和气体空间组成，或者还包括固体的沉淀材料。

优选少于大约 50%、更优选大约 10%-20% 的固体表面积由气体空间组成。只要该空间能容纳气体，似乎气体空间的分布不会显著地影响涂层的回声性能。也就是说，许多亚微米级的气体空间表面和几微米级的气体空



间表面可以具有同样的回声性能。对回声性能作出贡献的关键特征是由气体空间组成的表面积的总百分数、封闭气体空间的可压缩性(取决于该空间的聚合物、厚度和直径)、以及如果是开放的空间则当插入周围材料中时该空间的截留空气的能力(取决于该空间的直径、形状和吸湿性)。

5 气体空间可以位于回声层内或位于回声层与表层或物体材料之间。优选地, 气体空间必须是可压缩的。如果气体空间是截留有直接暴露于物体材料的气体的孔或槽, 则它们是适合压缩的。如果气体空间被截留在聚合物基质内或者被表面涂层所覆盖, 则气体空间与物体材料之间相隔的材料必须足够薄并具有足够的韧性使得气体保持可压缩性。被看起来象硬或厚的
10 薄膜分隔开的气体空间对回声性能的贡献不可能很大。优选地, 气体空间上的任何涂层的韧性应当不会显著地降低涂层下气体的可压缩性, 例如该可压缩性的降低不会超过一个数量级。如果气体空间上涂层材料的厚度不超过几个微米、例如不超过大约 5 微米、优选为大约 1-2 微米, 则能达到最好的这种效果。

15 总之, 本发明的聚合物基质中包含的回声结构可以是能截留涂层表面的空气的开放的孔或槽、聚合物基质内的封闭的气泡或槽、被表面涂层薄薄覆盖的孔或槽、和沉淀在聚合物基质内部的、内在形成的截留气体的固体或半固体夹杂物。

20 气体/非气体界面优选位于基质内、基质与表层之间或基质与周围材料之间。

底物优选为医疗器械, 例如导管、针、展幅器、脑积水分流管、引流管、起搏器、透析器械、小的或临时的关节替代物、尿道括约器、尿道扩张器、长期的尿道用器械、与组织连接的尿道用器械、阴茎假体、血管导管口、可插在四周的中央静脉导管、长期开通的中央静脉导管、四周静脉
25 导管、短期的中央静脉导管、动脉导管、PCTA 或 PTA 导管和肺动脉斯万-冈兹导管。涂层还可以包含一种用于非超声成象如 x 线成象或磁共振成象的对比试剂。

参考说明书和附图后, 其它的目的和优点将变得很明显。

附图的详细描述

30 通过参考附图阅读下列的详细描述将会对本发明有更好的理解。在附图中, 所有同样的参考数字表示同样的元件, 其中:

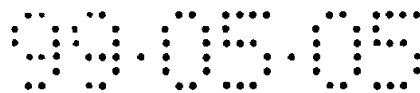


图 1A 和 1B 代表按照本发明方法的涂层导线的增大的回声性能。图 1A 表示插入没有涂层的导线(看不到)时血液和肝脏的人体模型的超声成象。图 1B 表示含有本发明的回声涂层的导线的超声成象。

图 2 是一个光显微成象(100X), 表示一根具有用异氰酸酯形成的回声涂层的针。

图 3 是一个 500 倍放大倍率的电子显微图谱, 表示含有 30-70 微米的空腔和 1-10 微米孔的、与图 2 中相同类型的涂层。

图 4 是一根具有用声作用于白蛋白溶液而形成的槽形涂层的针的光显微成象(100X)。

图 5 表示位于新西兰白兔肾脏中的有涂层的 22 探测针的增大的回声性能, 用具有一个 7.5MHz 探针的 Shimadzu SDU-350A 超声体系成象。每只兔子的左边一栏表示实施例 1 的涂层针的可视等级分数, 而右边一栏表示没有涂层的针的低得多的可视等级分数。

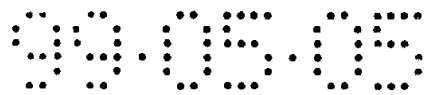
图 6A 和 6B 进一步说明按照本发明的方法涂层的 22 探测针的增大的回声性能。图 6A 表示含有一个模拟脓包的胸部的人体模型的超声成象。没有涂层的针是看不到的。图 6B 表示含有本发明的回声涂层的针的相应的超声成象。

优选的实施方式的详细描述

在描述附图中所表示的本发明的优选实施方式时, 为了清楚起见, 使用了特定的术语, 然而本发明并不想局限于所选定的特定术语, 应当明白, 每个特定的元件包括了所有以相似方式运行、实现相似目的的技术等同物。本申请中所参考的所有文章和专利都在此通过参考文献引入, 就象通过参考文献单独引入每一篇一样。

回声性能是由声阻抗差引起的背散射(180 度角反射回到传感器)产生的。阻抗差(失配)越大, 回声性能(背散射)越大。

材料的声阻抗随材料的可压缩性的增大而降低, 随密度的降低而降低。因此, 固体具有最高的阻抗, 因为它们是不可压缩的, 而且密度高。气体具有最低的阻抗, 因为它们是可压缩的, 而且密度不高。液体的阻抗介于它们之间。固体对声波束的阻抗比液体大大约一个数量级, 而液体对声波束的阻抗比气体大几个数量级。因此, 由于固体与气体的可压缩性和密度的不同, 它们之间的界面产生最高的可能达到的声阻抗失配。不同类



型的固体、半固体、液体和气体之间的界面也给回声性能提供了虽然少但却是显著的贡献。

涂层的内在的声阻抗很难测定。然而，下表说明了气体与液体和固体相比极大不同的阻抗(与密度和可压缩性的乘积成比例)。一种气体与另一种气体或一种固体与另一种固体的声阻抗差很小，使得其对数值的差很小。然而，固体与气体之间几个数量级的声阻抗差在回声性能的对数值上很容易区分。这种气体与固体之间巨大的声阻抗差说明了本发明的一个优点。

表 1

材料	可压缩性*(cm/达因)	密度*(g/cc)
空气	2.3×10^{-4}	1.29×10^{-3}
水	4.6×10^{-11}	1.00
红细胞	3.4×10^{-11}	1.09
铝	1.3×10^{-12}	2.7
镍	5×10^{-13}	8.8

索引: CRC Handbook of Chemistry and Physics, 64th Edition, R.C. Weast 编(CRC Press, Inc. Boca Raton, FL 1984); Perry's Chemical Engineers' Handbook, 6th Edition, D.W. Green 编(McGraw-Hill 1984); Practical Handbook of Materials Science, C.T. Lynch 编(CRC Press, Inc. Boca Raton, FL 1989).

对一些常用材料的阻抗比较表明,除气体(以空气作为代表)与水之间的声阻抗差为几个数量级外,大多数材料与水(或组织)之间的声阻抗差最多为一个数量级。

表 2

材料		特征阻抗 c.g.s. Rayl $\times 10^{-5}$ ($\text{g. cm}^{-2} \text{ sec}^{-1}$) $\times 10^{-5}$
非生物材料	标准大气压下的空气	0.0004
	蓖麻油	1.43
	水	1.48
	聚乙烯	1.84

	有机玻璃	3.20
	铝	18.0
	汞	19.7
	黄铜	38.0
生物材料	眼房水	1.50
	眼玻璃体	1.52
	大脑	1.58
	血液	1.61
	肾脏	1.62
	人体组织, 平均值	1.63
	脾脏	1.64
	肝脏	1.65
	肌肉	1.70
	眼晶状体	1.84
	头盖骨	7.8
	脂肪	13.8

索引: 来自 Wells 的 Physical Principles of Ultrasonic Diagnosis(Academic Press London, 1969)的表 1.4。

5 两个物体之间的声阻抗差(或失配)在这里是以反映较高阻抗物体的阻抗除以较低阻抗物体的阻抗而得出的一个系数。本发明的涂层在回声界面处的声阻抗差系数优选至少大约为 3、更优选地至少大约为 10、还更优选至少大约为 25(黄铜与水之间的声阻抗差值)、最优选大于约 100。

10 本发明的一种回声涂层是可以有一种物理形态或几种物理形态组成的复合结构。这是一层在底物上形成的薄的基本上连续的涂层材料, 可以被称为薄膜。该涂层可以完全是一种聚合物的固体混合物, 并且具有内在的反射声波的回声特征例如气体空间。这种气体空间会给薄膜带来一些不连续性, 而不会降低薄膜与底物的粘合。

本发明的成膜组分是这样一种聚合物或形成聚合物的材料或者是可以溶解或悬浮于一种液体涂料中的相似材料, 当把这种液体涂料涂布到底物上时, 成膜组分在溶剂或悬浮液蒸发后形成了一层合适的薄层或薄膜。提

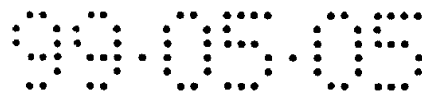
供了许多实施例。可以说，薄层或薄膜包括一种干燥的和/或反应过的成膜组分的固体基质。薄膜的固体基质在基质的表面或基质内具有回声特征。

5 本发明的涂层的回声特征是指一种在使用超声波时能反射声波因而增大涂层和涂层物体的可见度的结构。本发明的反射性的回声特征可以包括气泡、不规则的气囊、空腔、孔、封闭的含有气体的槽或聚合物基质的微观上凸起或凹下的表面区，当插入组织时，这种能截留空气的结构产生不规则的声波衰减。

10 涂料混合物可以包含添加剂和混合在一起的溶剂残渣。或者，涂料可以是一种完全的溶液，定义为整个固相具有分子或离子水平均匀性的均匀分散的混合物，或者是溶解的组分与混合的组分的组合，例如是一种聚合物涂料溶液和气泡的混合物。该涂料可以是复合形态，定义为一种由聚合物和气泡的混合物或组合物组成的结构。该涂料可以是一种共混物，即一种混合后组分之间相互不能区分的混合物。该涂料也可以被称为一种把气泡和其它组分及结构分散在其中的聚合物基质。这种涂料总体上可以分为
15 几层、不连续的或交混的，每个涂层都可以有一种或几种这样的形式。

术语超声是指包括现在已知的或以后发展的振动信号例如用来在反射的基础上产生信号的声信号或声波束。现有的超声技术一般来说其分辨率大于直径为 5-10 微米的红血细胞。然而，低到大约 0.5 微米的分辨率也是可能的，因此根据本发明，希望气体空间小，甚至小到 0.01 微米。根据涂
20 层结构不同，大到 300 微米的气体空间也可以用于提高回声性能。然而在大多数情况下，直径大于 1 微米、优选大约 5-10 微米、最高大约 20 微米的气体空间是令人满意的。这些适用于平均厚度为大约 10-50 微米的涂层。更大的气体空间或许适用于最高达几百微米厚的厚涂层。

25 根据本发明，增大的回声性能可能源于这些普通大小、优选直径大约为 1-10 微米的气泡或小的凹凸。有气泡和凹凸的这些涂层的微观表示如图 2 和 3 所示。在一个薄的涂层中，尽管有凹凸，但是涂层依然感觉是光滑的。在一个厚的涂层中，有较大的凹凸时，表面会变得粗糙，所以应当优选控制条件以减小表面的凹凸来生产用于医疗的光滑的涂层。例如，在高温下干燥粘稠的含有气泡的聚合物溶液会产生粗糙的涂层。用于医疗器械的涂
30 层应当在宏观上保持光滑以避免给病人带来不适并在医生试图把器械放置到目标位置时避免产生误解。



这里所用的光滑是指足够光滑，以致在把有涂层的物体插入目的物中时不会引起困难，这可以由普通技术人员确定。一种在使用中合理地预测光滑性的方法是手指沿着涂层表面触摸，确定表面感觉是光滑还是粗糙。本发明要求触摸光滑就足够了。

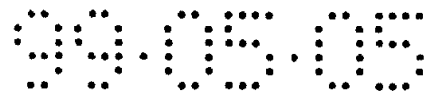
5 当在水状(体)液下埋藏了含有不规则形状的凹凸或孔的回声表面时，表面张力阻止这些小的凹凸不平被水填入，而空气则可以被截留在器械的表面。虽然也可能存在更大、更圆或更规则的空腔，但是它们更可能被水填满，得到更低水平的声阻抗差。当涂层置于固体或半固体的组织或材料中时，可利用这个特征，如果生理体液与涂层接触，则形成气体/液体界面；如
10 果凝胶材料(例如偶联凝胶)与涂层接触，则形成半固体/气体界面；或者，如果固体材料与涂层接触，则形成固体/气体界面。回声特征在诸如浸湿、摩擦、压力变化和搅拌这样的使用条件下是稳定的。涂层在每种这样的条件下都能提供高的回声性能。

因此，在本发明的一种实施方式中，为了利用声阻抗差，使气泡截留
15 在涂布到生物医疗器械的光滑薄涂层中。气泡需要能产生比以前大得多的声阻抗差。一般说，在这种实施方式中，在涂层表面形成的凹凸和孔，能给涂层增加回声性能。

本发明的另一种实施方式是使涂层的不连续基质中包含槽，这种槽也能产生本发明所希望的声阻抗失配和改善的回声性能。要求是规则形状的
20 槽，因为它能截留空气，还可能有声阻抗不同的材料之间的界面，从而具有回声性能。槽的大小应当与气泡和空腔大致在同样的范围，不应当太大而使涂层不连续，从而使涂层剥离。因此，根据本发明，连续的空气槽或层是不希望有的。

可以使涂料的聚合物各组分以能产生内在反射声波的界面(例如固体/
25 气体界面)的方式一起沉淀。这种方法的优点在于不需要向涂料中添加额外的固体来提供反射声波的界面。

本发明的回声的液体涂料配方包含一种有机溶剂和一种聚合物体系，该聚合物体系适用于当涂覆在底物上时能产生可用声波检测的结构。该聚合物体系可以是一种聚合物和直径为大约1微米-50微米的气泡、一种在聚合
30 过程中能产生气体的活性可聚合单体、或者是一种聚合物溶剂/非溶剂混合物，其中溶剂的浓度足够高到能把聚合物溶解到液体涂料中，而非溶剂



的浓度足够高到能使聚合物在有机溶剂从截留有沉淀的气泡的液体涂料中蒸发的过程中沉淀出来。这样的液体涂料可以是一种完全溶液即一种具有分子或离子水平均匀性的整个液相均匀分散的混合物或者是一种聚合物溶液和气相以及可能的包含悬浮分散的固体颗粒的气体的混合物。

- 5 回声涂层可以用多种聚合物制备。截留气泡的聚合物包括纤维素酯、聚氨酯、白蛋白、其它的蛋白质、聚乙烯基吡咯烷酮和其它本领域技术人员已知的能截留小气泡的聚合物，一般优选一种粘稠的制剂。可以使用预先制成的气泡，例如截留在白蛋白微球(例如 Albnex®球， Molecular Biosystems, Inc.)中的气体。能产生气体的形成聚合物的材料包括异氰酸酯
- 10 预聚物和偶氮化合物，优选的材料是异氰酸酯和白蛋白。

下列能产生气体的化合物可用于本发明：聚异氰酸酯(如聚亚甲基聚异氰酸苯基酯)、4, 4'-二苯基甲烷二异氰酸酯和2, 4-二甲苯异氰酸酯、碳酸钠、碳酸氢钠、芳烃重氮盐稳定化的化合物、预聚物或其它的添加剂化合物例如异氰酸酯的寡聚体或共寡聚体，其中异氰酸酯选自甲苯二异氰酸

15 酯、六亚甲基二异氰酸酯、环己烷二异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯、4, 4'-二苯基甲烷二异氰酸酯、或一种预聚物例如三聚六亚甲基二异氰酸酯缩二脲。这样的预聚物可从下列的商品名得到：Desmodur(Bayer AG)、Tycel(Lord)、Hypol(Hampshire)、Andur (Anderson Developer Company)、Papi 和 Voranate (Dow Chemical Company)。

- 20 液体涂料中异氰酸酯组分的浓度优选为大约 20%-40%，该液体涂料的溶剂体系优选含有大约 15-48%的二甲基亚砜，最多大约 35%的四氢呋喃、最多大约 30%的甲苯、最多大约 32%的环己酮和适量的己烷、2-丁酮、二甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷、1, 1, 1-三氯甲烷、n-甲基吡咯烷酮和乙酸正丁基酯。

- 25 用于回声涂层的溶剂包括酮、酯、芳烃、内酯、酰胺、卤代烃、醇、胺和其它常用的溶剂。可以选用任何能把涂料的所有组分溶解成均匀溶液的溶剂体系。优选的溶剂是四氢呋喃、二甲基亚砜和丙酮。对于沉淀涂料，优选的非溶剂包括乙醇、异丙醇和水。

- 30 在多数情况下，空气和当场产生的气体如二氧化碳和氮气足以增强回声性能，并且费用低、生产简单。可以使用任何气体，而且使用压缩性较大的、密度较低的、干燥涂层时更不易散逸的、在生理溶液中溶解性较小

的或扩散缓慢的气体也可以提高回声性能。

本发明的回声涂料可以涂布的底物包括金属(例如不锈钢、镍、金、铬、镍钛合金、铂等); 塑料(例如硅酮、聚氨酯、聚乙烯、聚酰胺、聚氯乙烯、乳胶等; 药物颗粒; 和胶囊。优选的器械包括针、导线、导管、外科仪器、
5 用于内镜检查的设备、电线、展幅器、血管成形气囊、伤口引流管、动静脉分流管、消化道管、尿道插管、腹腔镜检查设备、药丸或植入物。

本发明的回声涂料在器械上可以涂一层或多层。在一种简单的实施方式中, 把一种基质聚合物溶解于有机溶剂中, 通入空气, 产生含有所要大小的气泡的液体涂料。把该液体涂料涂布在底物上, 迅速干燥使气泡定位,
10 得到回声涂层。然而, 诸如金属导线、不锈钢针和硅酮、聚乙烯的底物和尼龙导管以及其它的聚乙烯和聚酰胺的底物可能不会与回声涂层充分粘合。

在一种多层实施方式中, 首先处理表面使回声涂层与器械强力粘合, 这种处理可以包括涂布第一层或预涂层和必要时涂布第二层或基础涂层,
15 使回声层与表面粘合。然后在干燥后的基础涂层上涂含有回声界面的活性回声层来增大器械的回声性能。视情况可以涂或不涂第 4 层—最后涂层或表层涂层来改善回声涂层耐摩擦性、增强润滑性、使表面光滑以保护回声涂层免受体液的损害或者按照本领域已知的方法掺入药剂(例如抗血栓药、
20 了润滑的涂料, US5, 525, 348 中描述了含有药剂的涂料。也可以用表层涂层来减小回声涂层的润湿。应当避免回声涂层的润湿, 因为如果这种回声涂层过渡溶胀并释放其中截留的气体, 则回声性能就会降低。另外, 润湿会引起截留在表面孔或空腔中的气体释放出来。增强的机械稳定性可用于当涂层的器械用力对着骨骼移动时而使器械受高剪切力的应用场合。

25 如果器械表面与回声层之间的粘合力足够的话, 可能不需要在底物上进行底物表面的预处理。另外, 根据涂层与器械之间粘合的程度, 或许只要底涂层就足够了, 而不需要预涂层和基础涂层。

在预涂层中, 可使用的聚合物包括丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、聚乙烯共聚物、聚乙烯/聚丙烯酸共聚物、氯代聚烯烃、聚乙缩醛、环氧树脂、
30 混合物及本领域技术人员已知的其它聚合物。通过使用聚烯烃丙烯酸共聚物可以改善聚乙烯表面的粘合力, 通过使用含有聚二甲基硅氧烷聚合物的

预涂层可以改善硅酮聚合物表面的粘合力。

5 在基础涂层中，典型的聚合物包括聚氨酯、纤维素酯、聚丙烯酸、丙烯酸共聚物、聚乙缩醛、聚醚及其混合物。例如一个基础涂层包含溶解于含有四氢呋喃、环己酮和乙酸乙酯的混合溶剂中的纤维素酯、丙烯酸聚合物、聚氨酯和 2-羟基-4-甲氧基二苯酮。

10 在表层涂层中，优选的聚合物是疏水的聚合物，例如聚乙烷基丁醛、聚乙缩醛、聚丙烯酸、丙烯酸共聚物和聚乙烯和其它本领域技术人员已知的聚合物。而且，为了进一步改善涂层器械的表面光洁度，还可以使用一层或多层表面涂层。具有适当黏度聚合物溶液将会流入在回声涂层的干燥过程中产生的缝隙中并在该过程中产生很光滑的外表面。这种表面涂层组合物可以包含疏水的聚合物或杂合聚合物例如聚乙酸乙烯酯、纤维素酯、乙烷基乙缩醛聚合物、聚丙烯酸酯、聚氨酯、环氧树脂等。虽然缝隙可以被填满，但是依然会有足够的固体/气体界面来改善涂层器械的超声可见度。

15 总之，回声涂层的各层可以使用溶于溶剂中的聚合物进行浸渍、喷雾以及本领域技术人员已知的其它方法来涂布。需要时，本领域技术人员可以使用其它成分来改善在这些底物或其它底物上的粘合性。

20 回声涂层可以被称为超声活性层并含有不同材料之间的界面，例如固体聚合物相与气体(空气、二氧化碳、水蒸气、惰性气体等)之间的界面。或者，活性层含有该涂层的不同部分之间的界面，例如在涂层内部固体与气体之间的界面，或在产品外表面上的界面。总之，回声涂层的最重要的部分是在表面或表面附近，位于表面下深处的特征是不重要的。因此，将活性的回声层涂料成分优选设计成能有效地截留气泡或含有气泡的基质。

25 在本发明的一种实施方式中，可以发现使用含有除气体外的各种材料(例如固体、悬浮液和液体)的聚合物涂层的优点。已知在各种材料(例如含有不同的聚合物和添加剂的共混物的涂层的不同部分，或者不同的形状如折叠、挡板、或聚合物表面的轮廓)之间存在回声差别，但是气体与固体之间或气体与液体之间的回声差别最大。可以完全包在涂层内部或位于外表面上的表面不规则性能够进一步增大回声差别并提高散射。因此，在某种
30 实施方式中，本发明把微观表面不规则性和/或涂层中的不同材料掺入材料中以获得增大的回声性能。

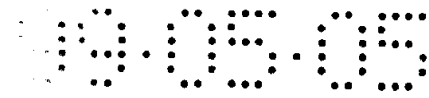
在另一种实施方式中，回声的活性涂层可以由一层或多层聚合物或混合的(杂合的)聚合物层组成，该聚合物层以一种在溶剂体系中包含聚合物的液体涂料的形式涂于底物或预涂层的底物。该聚合物层一旦涂上后，就可以被直接暴露于一种不是聚合物的溶剂的液体，从而引起聚合物成分沉淀。这可以通过使用一种包含聚合物的溶剂和一种不是聚合物的溶剂的液体的混合溶剂体系来完成。在这种情况下，可以选择比聚合物组分蒸发慢的这样的非溶剂液体。因此，溶剂体系可以从能溶解聚合物的体系变化到非溶剂组分含量足够高使得聚合物组分能在底物上沉淀的混合物。选择以这种方式沉淀的聚合物具有所要的特征，例如在沉淀过程中能截留空气或气体，或者能以其它方式提供回声活性层。

这样的沉淀层也可以通过浇铸聚合物层使其沉淀的办法产生。例如可以把一种溶解于有机溶剂中的不溶于水的聚合物浇铸到一个表面上，趁其还被溶剂润湿时把它浸入水中或暴露于气相水(例如水蒸气)，使聚合物层沉淀，或者用其它能使聚合物以不规则的形状从截留有气体空间的溶液中沉淀出来的手段。该不规则性是这种涂层与典型的、连续干燥的、通过从聚合物/溶剂溶液中蒸发溶剂而固化形成的透明清澈的聚合物涂层的不同之处。在这种实施方式中，固化过程被含水沉淀步骤所间隔，从而使聚合物组分形成一种具有不同的不规则结构的、白色的、并在所有的方向都反射光的固体。这种由于成形过程中聚合物涂层的沉淀而产生的截留气体不规则性提供了强的回声。

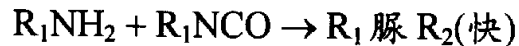
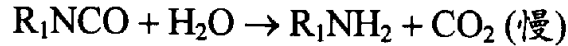
在第三种实施方式中，可以掺入在处理时能产生气泡的聚合物组分，然后可以把这种气泡截留在聚合物层中。也可以在浇铸层之前在液体聚合物溶液中产生气泡。发现所得的层具有与典型的身体组织显著不同的回声，使得用它们涂层的物体很容易与典型的身体组织区分。

一个例子包括：

- a) 提供一种回声涂料溶液，含有溶于一种有机溶剂中的异氰酸酯聚合物；
- b) 通过浸涂或喷涂把该回声涂料溶液涂到一种器械上；
- c) 在室温下把涂有回声涂料溶液的器械干燥几分钟，除去部分溶剂；
- d) 使涂层的器械暴露于水以便在原位产生气泡；以及
- e) 干燥涂层的器械，除去剩余的溶剂。



异氰酸酯的反应是:



该方法不同于现有技术 Lambert 的 US4, 585, 666 中用异氰酸酯形成水凝胶的方法。这里, 调节反应条件使得产气量以及在涂膜的固体基质中截留的气泡最大, 例如反应在室温下或接近室温下进行以防止气体散逸太快。在 Lambert 方法中, 反应典型地在较高的温度下和亲水的组分如聚乙烯基吡咯烷酮的存在下进行, 这样使得气体不能被截留。因此, 本发明的一个方面是在涂层膜内能产生并截留回声数量的气体的温度和湿度条件下, 并且在没有会干扰该过程的组分的条件下使活性组分反应。

叠氮盐与紫外线反应产生氮气是该方法的另一个例子。可以使用酸碱反应例如与碳酸氢钠的反应。其它在原位产生气体的方法对于普通技术人员来说将是显而易见的。

另一种实施方式包括制备一种粘稠的组合物例如丙烯酸乳胶聚合物、聚乙烯基吡咯烷酮、白蛋白或其它聚合物; 用具有足够能量的声处理, 产生一种含有直径为 5-20 微米的气泡的液体涂料; 立即用该回声的涂料溶液通过浸涂或其它本领域技术人员已知的手段涂覆器械; 然后在例如大约 80 °C 或更低的温度下干燥来硬化涂层而不破坏气泡的稳定性。对于给定的混合物, 时间和声处理的参数就可以容易地从经验确定, 例如通过在显微镜下观察样品, 而一旦确定了合适的条件, 这些条件就可以重复使用并再现。也可以使用其它的手段来生产气泡, 例如摇动、混合、共混等, 只要能得到所需的气泡尺寸。

还有一种实施方式是按照前一段落中所说的方法制备含有气泡的回声涂料溶液, 再把它涂到底物上, 然后在室温下或更低的温度下缓慢干燥涂层的器械。低温干燥的结果是气泡散逸和塌陷, 干燥后的涂层由 5-20 微米宽、长度不等的基质槽组成, 这种涂层示于图 4 中。这些槽可以包含截留的空气, 并且因此而增大了器械的回声性能。另外, 涂层的不规则形状也有助于增大声阻抗差和散射。

一种不同的实施方式涉及选择性的萃取。该方法涉及形成一个两组分的层, 一种基质组分在一种萃取溶剂中具有相对低的溶解度, 一种可萃取的组分在萃取溶剂中具有相对高的溶解度。基质组分在沉淀后必须与底物

有良好的粘合力。优选的是，基质组分是硝基纤维素，可萃取的组分是樟脑和邻苯二甲酸二丁基酯，而萃取溶剂是异丙醇。成膜后，可萃取的组分被选择性地萃取到萃取溶剂中，留下基质组分作为含有空穴的固体基质膜。干燥后，这种涂层膜能回声。通过对涂层表面进行化学或物理刻蚀可以

5

得到相似的结果。
 通过在合适的背景(水、组织)下给器械成象，然后估算象的光密度，可以测定回声性能。图 1A 和 1B 表示本发明的涂层导线增强的回声性能。该试验所使用的是浸水的“人体模型”，它能模拟各种组织的回声性能并将它设计成能再现被试验涂层器械的位置，这种成象是能定性再现的。

10

使用该人体模型时，把样品(例如针、导线、导管)插入一个钻入人体模型中并远离超声波束轴向的直径为 2mm 的孔中。用聚集在人体模型中的对照材料上的超声传感器来产生成象。

15

图 1A 表明，没有涂层的导线一点都看不到，因为声波从传感器反射掉了。位于象的下半部的亮区是一种模拟肝组织回声特征的塑性复合材料，位于象的上部的暗区是水，其回声性能与血液相似。导线斜插入人体模型中所钻的孔中。

20

图 1B 表示在同样的人体模型中，涂有本发明的异氰酸酯基础涂层的导线。含有本发明的涂层的导线在水相的背景下和人体模型背景下清晰可见。这种涂层在所试验的涂层中可见度最好。这些结果表明，该涂层在血液中和在超声性能与肝脏相似的组织中也将是可见的。没有涂层的导线(图 1A)在这些成象条件下完全不可见。

25

这些结果被胸部的人体模型和兔子肾脏的成象所证实。如图 6A 所示，没有涂层的探测针 22 在具有模拟囊包的胸部人体模型(参见“没有涂层的针”和“模拟的囊包”)中几乎不可见，而实施例 1 中的相似的针在同样的条件下确是很容易看见的(参见“涂有 ECHO-COAT™ 的针”)。当在兔子肾脏中对没有涂层和有涂层的针进行成象时，这些结果进一步被证实。见图 5。图 5 表示对每只兔子的一个肾脏成象时，3 个独立的观察者对每组 5 枚针的观察结果的平均值。没有涂层的针只有尖端可以被分辨出来，而有涂层的针几乎整个柄和尖端都是可见的。

30

成象是用 7.5MHz 的 Quantum Quad 2000 成象系统或者用 7.5Mhz 150 度的凸形探针的 Shimadzu SDU-350A 系统进行的，但也可以使用其它的器

械、更低的频率和其它条件设置。

5 本发明的含有气体的涂层的显微镜观察示于图 2 的放大倍率为 100X 的显微光谱和图 3 的放大倍率为 500X 的电子显微图谱中。涂层厚度为大约 5-20 微米。涂层在表面上有凸出的、直径为大约 30-70 微米的凹凸不平的空腔。这些空腔不是很深，而且涂层感觉很光滑。

10 电子显微图发现，这种涂层还含有大量的更小的(直径为 1-10 微米)的空腔和/或气泡，如图 3 所示。在不想限定本发明范围的前提下，相信这些更小的气体空间对增大回声性能作出的贡献更大，因为当器械被插入体液中时表面张力会排除它们被水填满的可能，而更大的空腔更容易被润湿和填满。对于如图 4 中所示的含有槽的本发明的一种实施方式，用上述的人体模型进行超声成象显示出比如图 1A 中所示的没有涂层导线的信号有改善。这种改善没有用异氰酸酯成形的涂层那样大。该第二种实施方式的涂层的显微镜观察发现了长的不规则形状的槽，据估计宽度大约为 30 微米，长度为 100-300 微米。由于涂层感觉很光滑，这些槽显然不深。这种涂层可以
15 通过用声波处理白蛋白溶液、涂覆并在室温下干燥而制成。

沉淀的涂层还产生比没有涂层的导线更好的超声成象，如图 1A 所示。沉淀的涂层的显微镜观察看起来很光滑，但是出人意料地产生了改善的回声性能。

20 本发明的涂层是生物相容的、薄的、光滑的、能与底物强力地粘合。它们能稳定地在一段长的时间内保持回声性能，适用于各种医疗方法，保持时间优选至少 1 分钟、更优选至少 5 分钟、最优选至少 1 小时。它们优选可以被重复使用 2 小时或更多小时而回声性能没有实质上的损失。

25 这种涂层改善了许多方法的安全性和效率，例如医生可以准确地放置有涂层的心血管展幅器并通过超声成象来监测它的移动。有涂层的活体检测针较容易被准确地放置在囊肿中，提高所得样品的诊断值。将样品针和胎儿显影，可以更安全地进行羊膜穿刺术。在超声波的指导下可以更准确地放置切割器，从而改善腹腔镜外科手术。本发明还可以用于非医学领域，这对于熟悉超声用途的普通技术人员来说是明显的。

以下实施例用来说明本发明的方法，但是并不想限制本发明。

30 实施例 1

把一根钢制的导线浸入由丙烯酸聚合物、聚乙烯/丙烯酸共聚物和异氰

酸酯溶于四氢呋喃和环己酮的混合物中所组成的预涂层溶液中进行涂层并固化。然后把该导线浸入由纤维素酯、丙烯酸聚合物和聚氨酯树脂溶于包含环己酮、四氢呋喃、乙酸乙酯和苯甲醇的溶剂混合物中所组成的基础涂层溶液中进行涂层并固化。该器械然后用包含 20%的异氰酸酯预聚物的回声涂层溶液进行涂层，该异氰酸酯预聚物溶于 50%(w/w)的二甲基亚砜在四氢呋喃中的混合物中。然后使涂层在室温下部分干燥 3-5 分钟以蒸发掉一些 THF(THF 是较易挥发的溶剂)。异氰酸酯预聚物暴露于水后发生聚合，放出二氧化碳。在室温下把器械浸入水中 3 分钟使聚合反应快速发生，截留二氧化碳气泡并在涂层中形成直径大约为 1-70 微米的孔和陷坑，然后干燥涂层。与没有涂层的钢制导线相比，回声性能增加，如图 1A 和 1B 所示。

5 实施例 2

按照实施例 1 的方法，用预涂层和基础涂层给钢制导线涂层。该导线然后用溶于含有 1%表面活性剂(硅酮)的四氢呋喃中的 20%异氰酸酯预聚物涂层。通过向该涂层的器械喷施水蒸气 2 分钟来进行聚合，形成了气泡/空腔/孔型回声涂层。

15 实施例 3

回声涂层溶液包含 90%的丙烯酸聚合物的水溶液。该液体用声波处理 40 秒，得到所要的气泡尺寸。导线用该液体涂料涂层并在室温下在空气中干燥，形成了有槽的回声涂层。

20 实施例 4

象实施例 1 一样，对导线进行预涂层，涂布实施例 3 的涂料，形成了有槽的回声涂层。

实施例 5

象实施例 1 一样，先用预涂层和基础涂层对钢制导线进行涂层，然后用溶于丙酮、异丙醇和 3.4%(w/w)水中的含有 7.8%纤维素乙酸丁酸酯和 8%聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯基酯共聚物的回声涂层溶液进行涂层。在室温下干燥涂层溶液，形成沉淀。与相似的没有涂层的导线相比，涂层的器械回声性能增大了。

25 实施例 6

30 把器械浸入 5%的聚乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯基酯共聚物的乙醇溶液中进行涂层，并在 80 °C 下干燥 20 分钟。制备由 25%的血清白蛋白组成的

回声涂层溶液，用高强度的声波对一个 4ml 的体积处理 20-30 秒。然后用该回声涂料对预涂层的器械进行涂层，并在 80 °C 下干燥 20 分钟，最后用由 10% 的聚乙烯基丁醛组成的表层涂料对器械进行涂层，并在 80 °C 下干燥 20 分钟。与相应的没有涂层的器械相比，涂层器械的回声性能增大了 10-25 倍。

5 实施例 7

按照实施例 1 的方法对器械进行预涂层。然后把 1 份的 2%w/v 的肝素-三(十二烷基)甲基铵盐的甲苯溶液稀释到 3 份的 10% 的聚乙烯基丁醛的乙醇溶液中，通过旋涡混合器混合来导入空气并形成被该聚合物稳定的气泡。立即用该溶液对预涂层的器械进行涂层，在 80 °C 下干燥 20 分钟，发现其回声性能将近是没有涂层的器械的两倍。

10 实施例 8

按照实施例 1 的方法对器械进行预涂层，然后用 45% 的丙烯酸聚合物的水分散液进行涂层，用高强度的声波对每 ml 的回声涂层处理 12 秒，在室温下干燥 20 分钟。这些涂层器械的回声性能比没有涂层的器械大 6-7 倍。

15 实施例 9

象实施例 1 一样，对导线进行预涂层和基础涂层。把 20% 的异氰酸酯预聚物溶解于由 49.5% 的四氢呋喃、49.5% 的 DMSO、1% 的水组成的混合物中。给器械涂层，使它在室温下空气干燥，形成了含有尺寸为 30-70 微米的气泡和空腔的涂层。

20 实施例 10

涂层材料和步骤与实施例 1 中一样。试验导线的回声性能，浸入水中 60 分钟后再次试验回声性能。回声涂层保留了其回声性能，证明了在一个长的期间内回声涂层的稳定性。

25 实施例 11

聚乙烯底物先用由丙烯酸和纤维素聚合物组成的预涂层进行涂层，然后用含有 20% 的溶于 50:50 的二甲基亚砷和四氢呋喃混合物中的异氰酸酯预聚物的回声涂料溶液进行涂层，然后在室温下部分干燥该涂层 3-5 分钟，然后在室温下浸入水中 3-5 分钟，使聚合反应快速发生，形成了回声涂层。

30 实施例 12

一种聚酰胺底物用含有 20% 的溶于 50:50 的二甲基亚砷和四氢呋喃混

合物中的异氰酸酯预聚物的回声涂料溶液进行涂层，然后在室温下部分干燥该涂层 3-5 分钟，然后在室温下浸入水中 3-5 分钟，使聚合反应快速发生，形成了回声涂层。

实施例 13

- 5 象实施例 12 一样，对聚氨酯底物进行涂层，也形成了回声涂层。

实施例 14

象实施例 1 一样，对导线进行涂层，然后用聚乙烯基丁醛溶于乙醇中而得的表层涂料溶液进行涂层，虽然该回声涂层被另一涂层所覆盖，但是该导线仍然是回声的。

- 10 实施例 15

象实施例 1 一样，用含有 20%的、溶于 48%的二甲基亚砷、32%的四氢呋喃溶剂混合物中的异氰酸酯预聚物对涂有预涂层和基础涂层的导线进行涂层。涂层的导线在室温下暴露于水 10 分钟，然后在 85 °C 下干燥 15 分钟，先试验涂层导线的回声性能，10-30 分钟后，在肝模型中进行试验。在 15 30 分钟的试验期间内，涂层保持了回声性能。

实施例 16

- 20 象实施例 15 中一样对导线进行涂层，然后用 3%的聚乙烯基丁醛溶于乙醇中而得的表层涂料进行涂层。象实施例 15 中一样，在肝模型中试验涂层导线的回声性能，形成了可在 30 分钟的试验期间保持回声性能的光滑的回声涂层。

实施例 17

象实施例 15 中一样对导线进行涂层，然后用含有聚乙烯基吡咯烷酮 (K-90)和纤维素酯溶于乙醇和 4-丁内酯混合溶剂中而得的表层涂料进行涂层。形成了用水润湿时仍然光滑的光滑的回声涂层。

- 25 实施例 18

象实施例 1 一样，对导线进行预涂层和基础涂层。然后用含有 40%的溶于 50:50 的二甲基亚砷和四氢呋喃混合溶剂中的异氰酸酯预聚物的溶液进行涂层。涂层的导线在室温下暴露于水 10 分钟，然后在 85 °C 干燥 15 分钟，形成了回声涂层。

- 30 实施例 19

象实施例 1 一样，对导线进行预涂层和基础涂层。然后用含有 20%的

异氰酸酯预聚物和 2%硅酮表面活性剂溶于二甲基亚砷和四氢呋喃混合溶剂中的溶液进行涂层，形成了回声涂层。

实施例 20

5 导线用含有溶于二甲基亚砷和四氢呋喃混合溶剂中的聚乙烯/丙烯酸共聚物和环氧树脂的预涂层进行涂层，然后用 20%的、溶于 48%二甲基亚砷和 32%四氢呋喃混合溶剂中的异氰酸酯预聚物的溶液进行涂层。涂层的导线在室温下暴露于水 10 分钟，然后在 85 °C 干燥 15 分钟，形成了回声涂层。

实施例 21

10 按照实施例 15 中所说的方法，用预涂层、基础涂层和回声涂层给不锈钢探测针 22 涂层，把针插入新西兰白兔的肾脏中，用 Shimadzu SDU-350A 超声成象体系、使用 150 度的凸形探针在 7.5MHz 下成象。5 根针有涂层，5 根针没有涂层。通过超声耦合凝胶把每根针插入兔子的皮肤和两只兔子的 4 个肾脏中。与没有涂层的针相比，有回声涂层的针的可见度增大，如图 5 所示。即使在 4 个肾脏中使用后以及用耦合凝胶进行了大约 2 小时的涂层后，有回声涂层的针依然几乎保留了其全部的增强的回声性能。

实施例 22

20 玻璃滑片用含有乙烯丙烯酸共聚物和环氧树脂溶于四氢呋喃和环己酮中的组合物涂层，并在 85 °C 干燥 30 分钟。然后该涂层的玻璃滑片用含有硝基纤维素、樟脑和邻苯二甲酸二丁基酯在四氢呋喃、甲苯、乙酸丁酯、乙酸乙酯和乙醇中的组合物再次涂层，并在 85 °C 干燥 30 分钟。然后，该涂层的玻璃滑片在异丙醇中浸泡 10 分钟以萃取掉易溶于醇中的樟脑和邻苯二甲酸二丁基酯，留下不溶于异丙醇中的多孔的硝基纤维素基质膜，样品有回声性。

实施例 23

25 聚氨酯管用含有聚乙烯基吡咯烷酮(K-90)、聚酰胺树脂和环氧树脂溶于 n-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、二甲基乙酰胺、乙醇和二甲苯的混合溶剂中的溶液进行涂层，在 85 °C 干燥 45 分钟，形成了含有气泡的涂层。

实施例 24

30 用各种浓度的溶剂和其它化合物制备大量的以异氰酸酯为基材的涂料。对于 47 个样品中的每一个，按照实施例 1 的方法，用预涂层和基础涂层给导线涂层，然后把导线浸入含有相应的加或没加表面活性剂的回声涂

料溶剂混合物中，然后暴露于水 10 分钟，在 85 °C 干燥 15 分钟。与没有回声响应的没有涂层的导线相比，所有的涂层都有回声响应，这证实了实施本发明方法的条件范围。

使用了下列材料:

- | | | |
|----|---------------------|-----------------------|
| 5 | A : 异氰酸酯预聚物, 20-30% | H : 二甲苯, 0-20% |
| | B : 二甲基亚砷, 16-48% | I : 乙酸乙酯, 0-20% |
| | C : 四氢呋喃, 0-35% | J : 二氯甲烷, 0-32% |
| | D : 甲苯, 0-30% | K : 1,1,1-三氯甲烷, 0-16% |
| | E : 环己酮, 0-32% | L : n-甲基吡咯烷酮, 0-20% |
| 10 | F : 己烷, 0-16% | M : 乙酸正丁酯, 0-16% |
| | G : 2-丁酮, 0-20% | N : 硅酮表面活性剂, 0-2% |

实施例 25

象实施例 1 一样，用预涂层和基础涂层溶液导线涂层。然后把导线浸入由碳酸氢钠(25%w/w)、纤维素酯、丙烯酸聚合物和聚氨酯树脂溶于含有环己酮、四氢呋喃、乙酸乙酯和苯甲醇的混合溶剂中而构成的溶液中进行涂层。然后把该导线在 85 °C 干燥 60 分钟，然后浸入冰乙酸和水中，形成了回声表面。

在本说明书中所说明和讨论的实施方式目的仅仅是告诉本领域技术人员本发明人所知的完成和使用本发明的最好方式，不应当把本说明书中任何内容看成是对本发明的限制，本领域的技术人员在上述说明的指引下，可以对本发明的上述实施方式作修改和变化而不偏离本发明。因此，应当明白，本发明可以在权利要求书及其等同物的范围内而不是在具体描述的范围

说明书附图

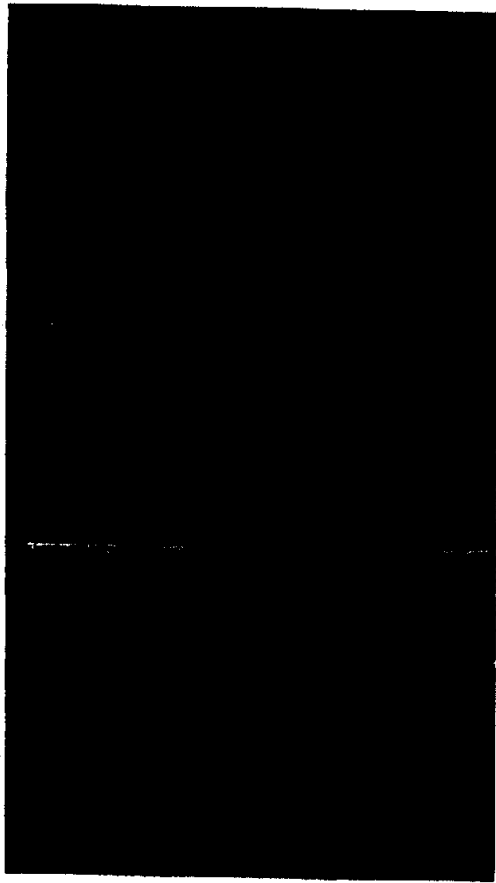


图 1A

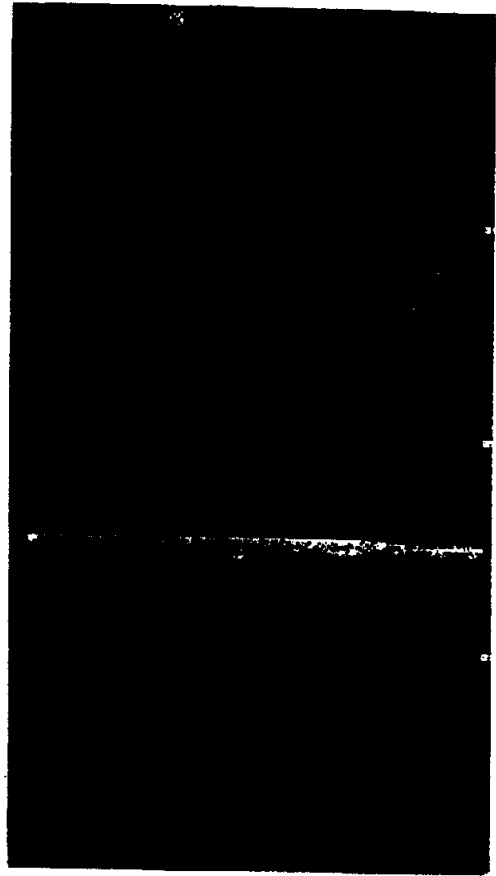


图 1B



图 2

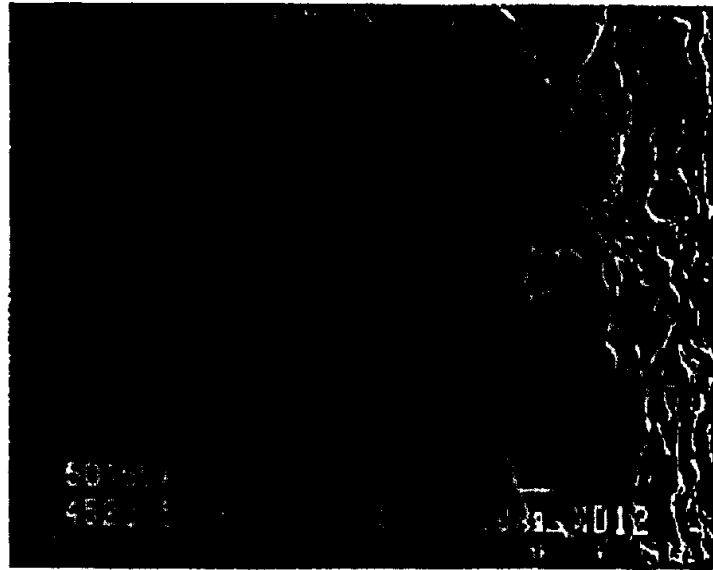


图 3

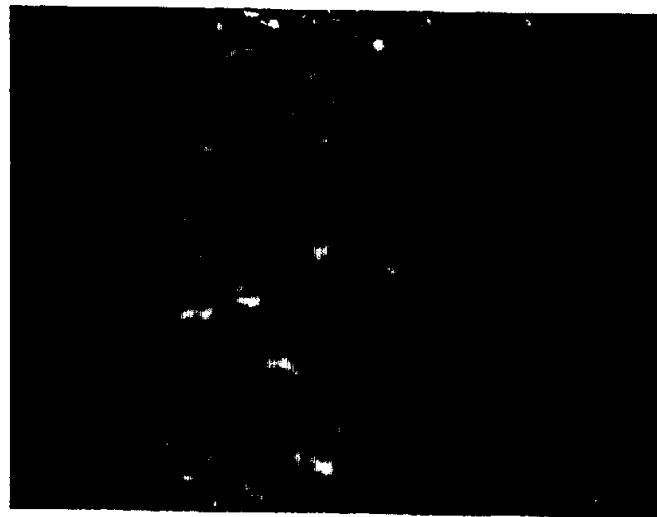


图 4

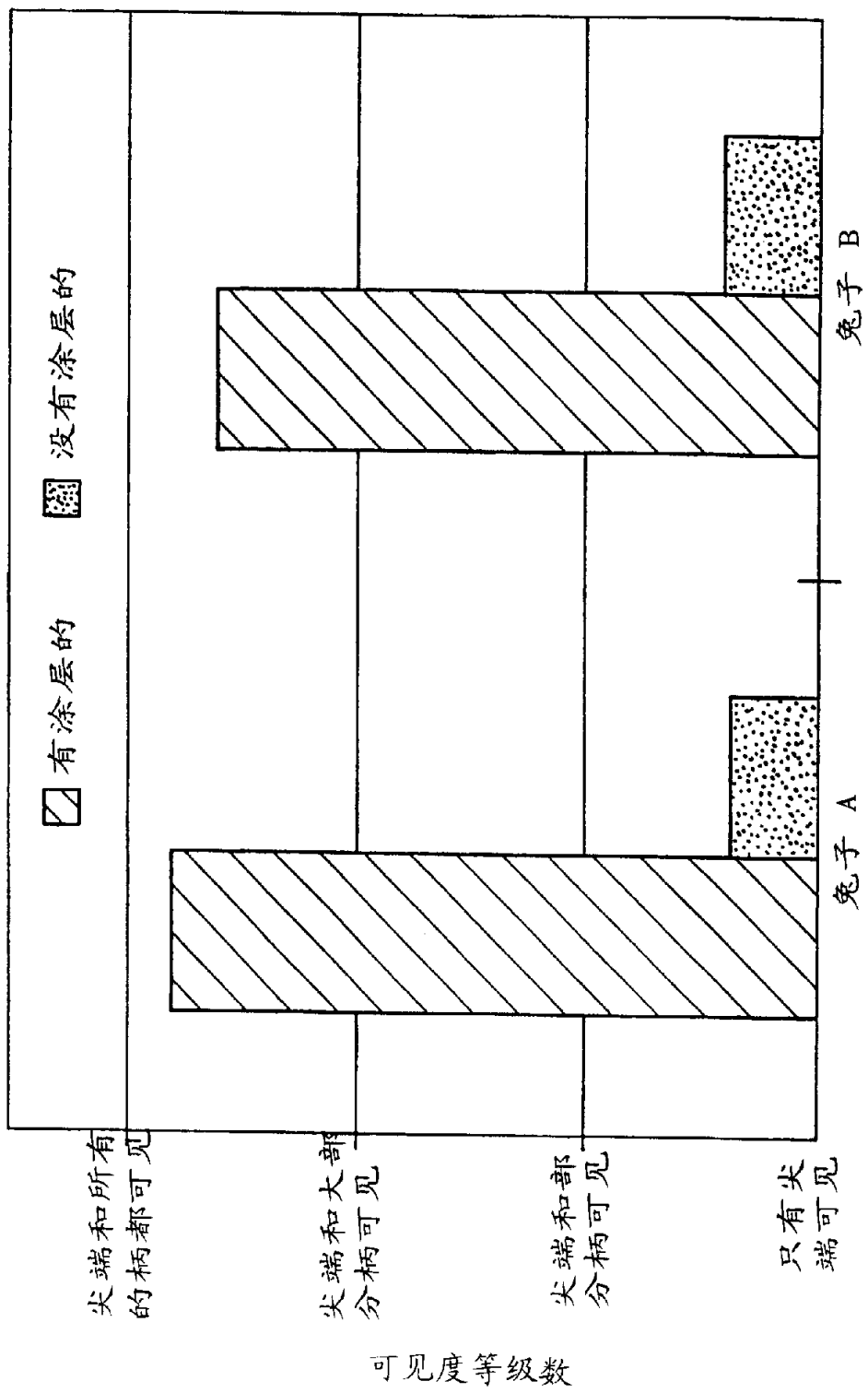


图 5

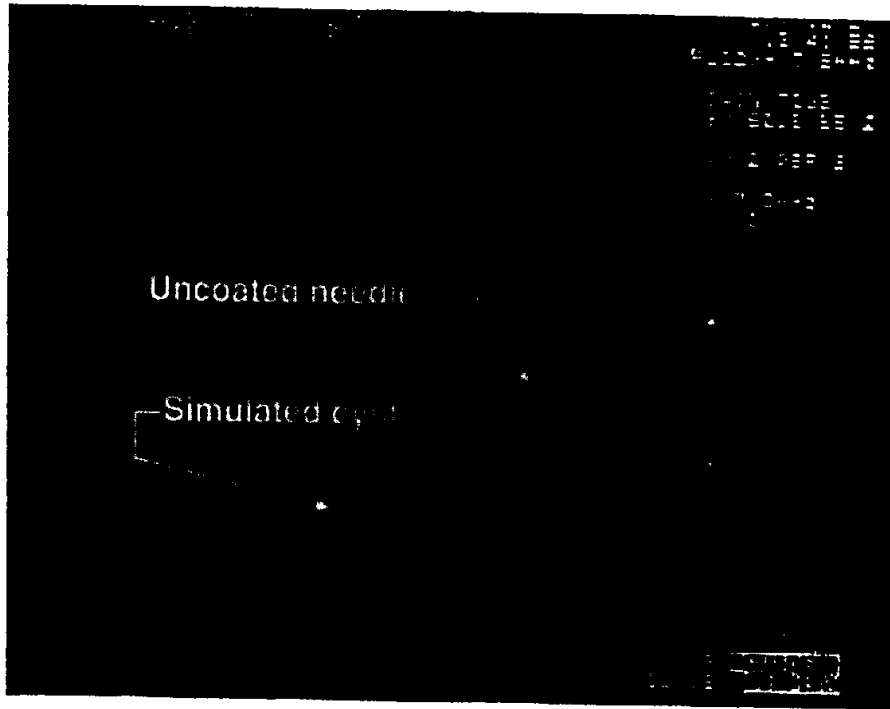


图 6A

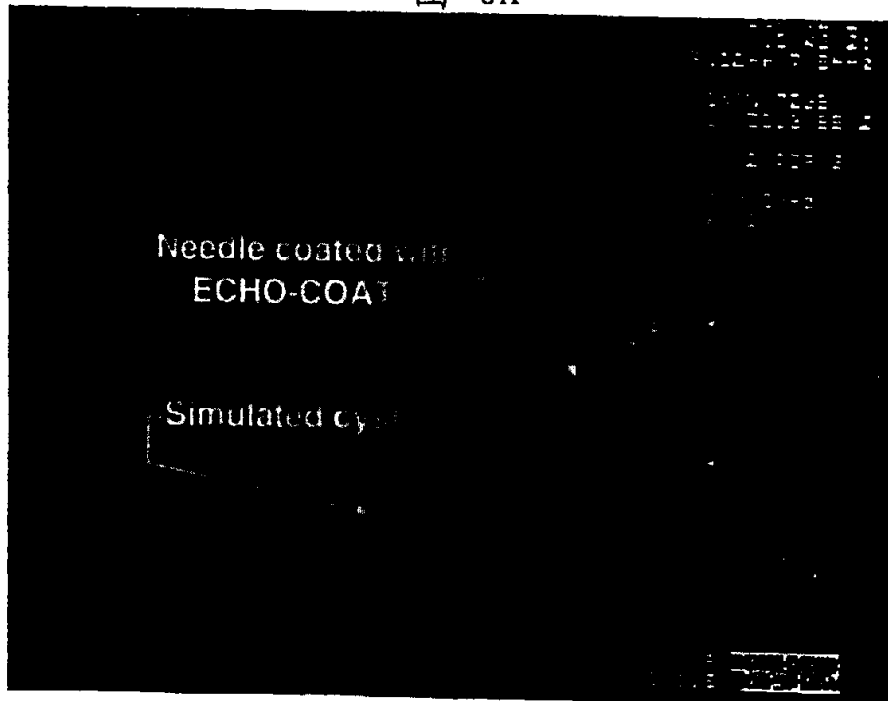


图 6B