

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017 年 11 月 2 日 (02.11.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/185695 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61M 31/00 (2006.01) *A61F 2/966* (2013.01)
A61F 2/90 (2013.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/103428
- (22) 国际申请日: 2016 年 10 月 26 日 (26.10.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610281636.7 2016 年 4 月 29 日 (29.04.2016) CN
- (71) 申请人: 中国科学院深圳先进技术研究院 (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 山东大学 (SHANDONG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国山东省济南市山大南路 27 号, Shandong 250100 (CN)。
- (72) 发明人: 蔡飞燕 (CAI, Feiyan); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 张鹏飞 (ZHANG, Pengfei); 中国山东省济南市山大南路 27 号, Shandong 250100

(CN)。 李飞 (LI, Fei); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 郑海荣 (ZHENG, Hairong); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 孟龙 (MENG, Long); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 严飞 (YAN, Fei); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 王辰 (WANG, Chen); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。

(74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100033 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,

(54) Title: IN-VIVO TARGETED DRUG ADMINISTRATION DEVICE AND OPERATING METHOD

(54) 发明名称: 体内定点给药装置及工作方法

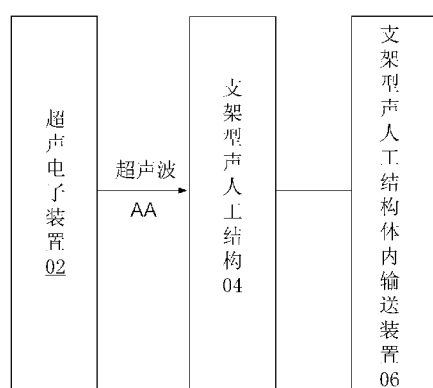


图 1

- 02 Ultrasonic electronic device
04 Stent-type artificial acoustic structure
06 Stent-type artificial acoustic structure in-vivo delivery device
AA Ultrasonic wave

(57) Abstract: An in-vivo targeted drug administration device and a operating method. The device comprises a stent-type artificial acoustic structure (04), a stent-type artificial acoustic structure in-vivo delivery device (06), and an ultrasonic electronic device (02), wherein the stent-type artificial acoustic structure in-vivo delivery device (06) is used for delivering the stent-type artificial acoustic structure (04) into a blood vessel of a target lesion, and the stent-type artificial acoustic structure (04) is dilated and attached to the inner wall of the blood vessel; the ultrasonic electronic device (02) is used for transmitting ultrasonic waves in vitro to stimulate the stent-type artificial acoustic structure (04) to generate a local strong field on the surface thereof; the stent-type artificial acoustic structure (04) is preinstalled in the stent-type artificial acoustic structure in-vivo delivery device (06) and used for gathering drug particles injected into the blood vessel to the inner wall of the blood vessel by means of the local strong field on the surface of the stent-type artificial acoustic structure (04) when the stent-type artificial acoustic structure (04) is delivered into the blood vessel of the target lesion. By the technical solution, the drug particles are gathered in a noninvasive and targeted manner in the blood vessel by means of the in-vitro ultrasonic waves, and the accuracy of targeted drug administration to the target lesion of a human body is improved.

NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA,
RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(57) 摘要: 一种体内定点给药装置及工作方法, 其中, 该装置包括: 支架型声人工结构(04)、支架型声人工结构体内输送装置(06)和超声电子装置(02); 其中, 支架型声人工结构体内输送装置(06), 用于将支架型声人工结构(04)输送至目标病灶的血管内, 并将支架型声人工结构(04)扩张, 贴附在血管的内壁; 超声电子装置(02), 用于在体外发射超声波激励支架型声人工结构(04)表面产生局域强场; 支架型声人工结构(04), 预装在支架型声人工结构体内输送装置(06)内, 用于在被输送至目标病灶的血管内时, 利用支架型声人工结构(04)表面的局域强场, 将注入血管内的药物颗粒聚集在血管的内壁。上述技术方案实现了利用体外超声在血管内无创定点聚集药物颗粒, 提高了为人体目标病灶定点给药的准确性。

体内定点给药装置及工作方法

技术领域

本发明涉及局部输送药物技术领域，特别涉及一种体内定点给药装置及工作方法。

5 背景技术

定点给药技术是近年来人们提出的一种新型局部输送药物技术，其主要是通过某种外力来聚集并释放药物于指定部位。这类技术能够有效提高人体目标病灶部位药物浓度，降低药物对全身正常组织的毒副作用，对治疗癌症、心血管等疾病具有重要作用。

10 超声具有波动效应，由此衍生的超声成像技术是当前临床医学一种重要的诊断手段，由于其具有无损、实时、经济等特征，已经广泛应用于多种疾病及常规检测中。超声具有动量和能量，处于声场中的微粒能够受到声辐射力作用，在一定物理条件下能够推动粒子运动。因此，超声还可以作为外力操控血管中微纳药物颗粒停驻并渗入病灶部位。目前，超声给药技术中主要存在两种定点给药的方法，下面对这两种方法的缺点和应用局限性进行介绍如下：

15 一、基于换能器产生的自由声场操控微粒技术：

由于人体组织对声场的散射，自由空间中能够被声场操控的微纳药物颗粒，注入血管中后，很难在体内（in vivo）被相同的声场操控。下面详细介绍基于换能器产生的自由声场操控微粒技术实现定点给药的原理及局限性。

20 声波操控粒子，主要是利用声场中的颗粒会对声波产生反射、折射、吸收等效应，导致声场携带的动量在声场与颗粒之间发生交换，颗粒受到力的作用使其运动被捕获。现有声捕获粒子主要是利用探头直接产生的聚焦声场或两个探头相向放置形成的驻波场。理论研究发现，处于聚焦声场中的物体会受到沿着声传播方向的散射力作用和沿着声场梯度增加方向的梯度力作用：当散射力大于梯度力，颗粒受到的合力沿着声传播方向；当梯度力大于散射力，颗粒受到的合力沿着聚焦声场的焦点位置，因此颗粒会抵达
25 聚集声场的焦点从而被捕获；驻波场存在波腹和波节位置，颗粒在声场中会根据其密度、声阻抗与周围介质的比例关系，稳定处于波腹或波节点位置。

然而，由探头直接产生的聚焦声场或驻波场都很难操控人体血管内微纳药物颗粒，其主要原因是人体组织对声场的散射，使得在自由空间中的聚集场或驻波场发生畸变，

声场焦点或波节点消失或偏移，从而微粒受到的声辐射力也发生改变，不能在指定位置操控或停驻，无法实现人体内精确地定点给药。

1991 年，美国 Vermont 大学 Junru Wu 首次在实验上实现了声镊效应，该实验采用两个相向放置的 3.5MHz 聚焦探头发射声波，在共同焦点处形成稳定势阱，从而捕获 270 μm 粒子。2006 年，美国 Southern California 大学 Jungwoo Lee, K. Kirk Shung 等人提出单个超声探头捕获小颗粒的声线理论模型，并在实验中实现 30MHz 单个聚焦超声探头捕获 40 μm 液滴。2009 年，美国 Pennsylvania 州立大学 Jinjie Shi 等人利用声表面驻波实现了 6 μm 细胞聚集效应。2011 年，有关学者利用电子延迟调控表面超声波的反射场和位相，在实验上观察到微泡、细胞的聚集、排列和精确移动效应。

上述方法可以实现利用超声操控和聚集颗粒，但是，由于人体组织对声场的散射，自由空间中能够被声场操控的微纳药物颗粒，注入血管中后，很难在人体内被相同的声场操控，无法实现人体内精确地定点给药。

二、基于超声换能器诱导声人工结构产生的声场操控微粒技术：

目前，有关学者利用声子晶体板结构（板子表面刻有周期栅格）在共振频率时表面形成的局域声场，实现了对微米粒子的捕获、排列、移动和释放。然而，该装置是在一块一面刻有周期性凸起板的平面操控微粒，该系统若植入血管内，药物颗粒仅能吸附在板表面，无法与血管壁直接接触，因此该结构限制了其在血管内的应用，无法实现人体内精确地定点给药。

发明内容

本发明实施例提供了一种体内定点给药装置，用以在血管内实现超声聚集药物颗粒，提高为人体目标病灶定点给药的准确性，该装置包括：支架型声人工结构、支架型声人工结构体内输送装置和超声电子装置；其中，

支架型声人工结构体内输送装置，用于将支架型声人工结构输送至目标病灶的血管内，并将支架型声人工结构扩张，贴附在血管的内壁；

超声电子装置，用于在体外发射超声波激励支架型声人工结构产生局域强场；

支架型声人工结构，预装在支架型声人工结构体内输送装置内，用于在被输送至目标病灶的血管内时，利用支架型声人工结构表面的局域强场，将注入血管内的药物颗粒聚集在血管的内壁。

本发明实施例还提供了一种体内定点给药装置的工作方法，用以在血管内实现超声聚集药物颗粒，提高为人体目标病灶定点给药的准确性，该工作方法包括：

支架型声人工结构体内输送装置将所述支架型声人工结构输送至目标病灶的血管内，并将所述支架型声人工结构扩张，贴附在所述血管的内壁；

5 超声电子装置在体外发射超声波激励支架型声人工结构表面产生局域强场；

预装在所述支架型声人工结构体内输送装置内的支架型声人工结构，在被输送至目标病灶的血管内时，利用所述局域强场，将注入血管内的药物颗粒聚集在所述血管的内壁。

与现有技术相比较，本发明实施例提供的技术方案，具有如下有益技术效果：

10 首先，与现有技术中探头直接产生的聚集声场或驻波场都很难操控人体血管内微纳药物颗粒，不能在指定位置操控或停驻相比较，本发明实施例提供的技术方案，通过支架型声人工结构体内输送装置将支架型声人工结构输送至目标病灶的血管内，将支架型声人工结构扩张，贴附在所述血管内壁，利用超声电子装置超声激励下产生的局域强场，将注入血管内的药物颗粒聚集在目标病灶的血管内壁，实现了药物的精确定点给
15 药；

其次，与现有技术中采用声子晶体板结构产生局域声场捕获微粒，药物颗粒仅能吸附在一块一面刻有周期性凸起板表面，无法与血管壁直接接触相比较，本发明实施例提供的技术方案，通过支架型声人工结构体内输送装置将支架型声人工结构输送至目标病灶的血管内，将支架型声人工结构扩张，贴附在所述血管内壁，这样，支架型声人工结构
20 直接与血管内壁接触，可以使注入血管内的药物颗粒定点聚集在血管内壁，使药物颗粒停驻并渗入目标病灶部位。

通过上述可知，本发明提供的技术方案实现了体内超声聚集药物颗粒，提高了为人体目标病灶定点给药的准确性。

25 附图说明

此处所说明的附图用来提供对本发明的进一步理解，构成本申请的一部分，并不构成对本发明的限定。在附图中：

图 1 是本发明实施例中体内定点给药装置的结构示意图；

图 2a 是本发明实施例中共振单元杆为实心杆的示意图，图 2b 是本发明实施例中共振单元杆为空心杆的结构示意图，图 2c 是本发明实施例中共振单元杆为层状杆的示意图；

图 3a 和 3b 是本发明实施例中支架型声人工结构的结构示意图；

5 图 4a、4b 和 4c 是本发明实施例中支架型声人工结构体内输送装置的结构示意图；其中，图 4a 为外鞘管的结构示意图，图 4b 为导管的结构示意图，图 4c 为外鞘管、导管、扩张器和支架型声人工结构的安装及工作状态结构示意图；

图 5 是本发明实施例中体内定点给药装置的工作流程示意图；

图 6 是本发明实施例中血管中含有支架型声人工结构和药物颗粒的截面示意图；

10 图 7 是本发明实施例中超声激励含有支架型声人工结构和药物颗粒后，药物颗粒富集在支架型声人工结构周围的截面示意图；

图 8 是本发明实施例中单个直径为 D 的实心杆在超声波产生的局域场强声场中的示意图；

图 9 是本发明实施例中单个 PLGA 实心杆在局域场强声场中的透射谱；

15 图 10 是本发明实施例中 PLGA 实心杆在共振频率时其表面压力场分布；

图 11 是本发明实施例中直径为 $0.01D$ 的药物颗粒在 PLGA 实心杆共振时受到的声辐射力强度和方向（箭头）分布；

图 12 是本发明一个实例中共振单元杆结构为钢包裹橡胶圆柱，在超声波产生的局域场强声场中的示意图；

20 图 13 是本发明实施例中钢包裹橡胶圆柱在局域场强声场中的透射谱；

图 14 是本发明实施例中钢包裹橡胶圆柱在共振频率时其表面压力场分布；

图 15 是本发明实施例中直径为 $0.01D$ 的药物颗粒在钢包裹橡胶圆柱共振时受到的声辐射力强度和方向（箭头）分布；

图 16 是本发明实施例中体内定点给药装置的工作方法的流程示意图。

25

具体实施方式

为使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚明白，下面结合实施方式和附图，对本发明做进一步详细说明。在此，本发明的示意性实施方式及其说明用于解释本发明，但并不作为对本发明的限定。

发明人在前期研究中采用声子晶体板结构产生局域声场捕获微粒，由于局域强场处于声子晶体结构表面，在支架型声人工结构外（约 1-2 个波长以外）的复杂环境对局域强场影响不大，可以实现在复杂环境下操控微粒。但是该系统是在一块一面刻有周期性凸起板的另一平面操控微粒，该系统若植入血管内，微纳药物颗粒仅能吸附在板表面，无法与血管壁直接接触，因此该结构限制了其在血管内的应用。针对这些缺点，本发明提出基于支架型声人工结构的植入式超声定点给药装置及工作方法，以实现血管内药物颗粒的操控和定点聚集。下面对该定点给药装置进行详细介绍。

图 1 是本发明实施例中体内定点给药装置的结构示意图，如图 1 所示，该装置包括：支架型声人工结构 04、支架型声人工结构体内输送装置 06 和超声电子装置 02；其中，

所述支架型声人工结构体内输送装置 06，用于将所述支架型声人工结构 04 输送至目标病灶的血管内，并将所述支架型声人工结构 04 扩张，贴附在所述血管的内壁；

所述超声电子装置 02，用于在体外发射超声波激励支架型声人工结构 04 产生局域强场；

所述支架型声人工结构 04，预装在所述支架型声人工结构体内输送装置 06 内，用于在被输送至目标病灶的血管内时，利用支架型声人工结构 04 表面的局域强场，将注入血管内的药物颗粒聚集在所述血管的内壁。

本发明实施例中体内定点给药装置，工作时，支架型声人工结构体内输送装置 06 将支架型声人工结构 04 输送至目标病灶的血管内，并将支架型声人工结构 04 扩张，贴附在血管的内壁；超声电子装置 02 在体外发射超声波激励支架型声人工结构 04 产生局域强场；支架型声人工结构 04 利用局域强场，在被输送至目标病灶的血管内时，利用局域强场，将注入血管内的药物颗粒聚集在血管的内壁。

与现有技术相比较，本发明提供的技术方案，具有如下有益技术效果：

首先，与现有技术中探头直接产生的聚集声场或驻波场都很难操控人体血管内微纳药物颗粒，不能在指定位置操控或停驻相比较，本发明实施例提供的技术方案，通过支架型声人工结构体内输送装置将支架型声人工结构输送至目标病灶的血管内，将支架型声人工结构扩张，贴附在所述血管内壁，利用超声电子装置产生的超声激励支架型声人工结构表面产生局域强场，将注入血管内的药物颗粒聚集在目标病灶的血管内壁，实现了药物的精确定点给药；

其次，与现有技术中采用声子晶体板结构产生局域声场捕获微粒，药物颗粒仅能吸附在一块一面刻有周期性凸起板表面，无法与血管壁直接接触相比较，本发明实施例提供的技术方案，通过支架型声人工结构体内输送装置将支架型声人工结构输送至目标病灶的血管内，将支架型声人工结构扩张，贴附在所述血管内壁，这样，支架型声人工结构直接与血管内壁接触，可以使注入血管内的药物颗粒定点聚集在血管内壁，使药物颗粒停驻并渗入目标病灶部位。

通过上述可知，本发明提供的技术方案实现了体内超声聚集药物颗粒，提高了为人体目标病灶定点给药的准确性。

下面首先对本发明实施例中的支架型声人工结构 04 进行介绍。

本发明实施例中，支架型声人工结构 04 可收缩或者扩张。下面对支架型声人工结构 04 进行详细介绍。

在一个实施例中，支架型声人工结构可以包括：多个共振单元杆编织成的网状结构，预装在支架型声人工结构体内输送装置 06 内，支架型声人工结构可以是图 6 或图 7 中网状结构被扩张后，共振单元杆均匀贴附在血管内壁 08 内，扩张后，多个共振单元可以是平行的。在该实施例中，多个共振单元杆自身构成网状结构，可扩张贴附在血管内壁。

另外，在本发明实施例中，共振单元杆的横波速度小于水或血液的纵波速度，这样实施的目的及原理是：横波速度小于水的共振单元杆在水中可以支持类 Scholte wave（斯东利波）模式，它是在固体和流体界面存在的界面波，其能量局域在界面上，在流体中其声场强度随着离界面距离增大成指数衰减。这个 scholte wave 的波速小于水和杆的纵波和横波速度，只有当杆的横波速度小于水的纵波速度的时候，这个 scholte wave 才有可能存在，且 scholte wave 的波长满足公式： $\lambda = \pi D / n$ ，其中， λ 为局域强场的波长， D 为共振单元杆的圆周直径， n 为大于或等于 2 的整数，即杆的圆周是 scholte wave 波长的整数倍，该模式即可在杆圆周表面存在。

综上，当共振单元杆的横波速度小于水或血液的纵波速度时，才会存在支持类 Scholte wave 模式，产生共振局域声场，聚集药物等颗粒。

在一个实施例中，共振单元杆的圆周外直径与局域强场的波长的关系可以为： $\lambda = \pi D / n$ ；其中， λ 为局域强场的波长， D 为共振单元杆的圆周外直径， n 为大于或等于 2 的整数。

具体实施时，可以按照上述提到的共振单元杆的圆周外直径与局域强场的波长的关系 $\lambda=\pi D/n$ ，进行选择共振单元杆的尺寸和入射声源频率，这样有利于实际工作时，有效地聚集药物等颗粒。

在一个实施例中，如图 2c 所示，共振单元杆为层状杆，层状杆可以包括：硬材料杆 0431 和涂覆在硬材料杆的圆周外表面的软材料层 0432。

具体实施时，共振单元杆为上述层状杆的优点为：首先，上述结构的层状杆，内层为硬材料杆，可以满足工作时被扩张贴附在血管内壁，可以起到很好的支撑作用；其次，在硬材料杆的圆周外表面涂覆的软材料层，可以有效聚集药物等颗粒；另外，这样的层状杆结构既能满足上述支持类 Scholte wave 模式，产生共振聚集药物等颗粒，在实施中又便于制作和设计。

在一个实施例中，如图 2b 所示，共振单元杆可以为硬材料制成的空心杆。硬材料制成的空心杆既能满足上述支持类 Scholte wave 模式，产生共振，聚集药物等颗粒，在实施中又可以起到很好的支撑作用。

在一个实施例中，上述空心杆的内直径取值范围可以为：0.005 毫米至 4.95 毫米，空心杆的外径取值范围可以为：0.01 毫米至 5 毫米。发明人经过大量的实验证明，上述取值范围可以有效满足上述支持类 Scholte wave 模式，产生共振，聚集药物等颗粒。

在一个实施例中，上述空心杆的内直径取值可以为：0.09 毫米，空心杆的外径取值可以为：0.1 毫米。发明人经过大量的实验证明，上述取值可以更好地满足上述支持类 Scholte wave 模式，产生共振，聚集药物等颗粒。

在一个实施例中，上述空心杆可以为不锈钢空心杆。

具体实施时，不锈钢空心杆为生物兼容性材料，不会对人体造成伤害。当然，空心杆还可以选择其它生物兼容性材料制成的空心杆，例如：镁合金制得的空心杆。另外，空心杆可由单一材料，或者多种材料复合而成，杆的横截面可为任意形状，如圆形、三角形、矩形等。

在一个实施例中，支架型声人工结构可以包括：血管支架基体和多个共振单元杆；多个共振单元杆连接在血管支架基体上；在该实施例中，多个共振单元均匀地连接在血管支架基体上，随着血管支架基体的扩张，均匀地贴附在血管内壁。另外，此处共振单元杆的横波速度小于水或血液的纵波速度的目的及原理，请参见上述共振单元杆的横波速度小于水或血液的纵波速度的目的及原理。

在一个实施例中，如图 2a 所示，共振单元杆可以为软材料制成的实心杆。软材料既可以产生共振，聚集药物等颗粒，由于又是实心的，还可以起到良好的支撑作用，扩张后，贴附在血管内壁，将药物等颗粒有效地聚集在血管内壁。

在一个实施例中，实心杆可以为聚乳酸-羟基乙酸共聚物 PLGA 实心杆。

5 具体实施时，实心杆由聚乳酸-羟基乙酸共聚物 PLGA 制得，由于 PLGA 微杆直径为 0.1 毫米，理论预测其产生局域模式的工作频率为 2.578MHz，该频率与本发明一个实施例中选用的单阵元超声换能器十分相近，有利于后续产生共振以聚集药物颗粒。当然，实心杆的材料不局限于 PLGA，还可以为聚二甲基硅氧烷 PDMS、聚乳酸 PLA、聚 ϵ -己内酯 PCL 等材料，只要有利于后续产生共振以聚集药物颗粒即可。

10 在一个实施例中，支架型声人工结构可以包括：血管支架基体和薄膜筒，其中，薄膜筒连接在血管支架基体上，如图 3a 和 3b 所示，薄膜筒 041 上设置有多个均匀分布的微孔 0411。工作时，薄膜筒 041 被扩张后也贴附在血管内壁，均匀分布的微孔 0411 共振聚集药物颗粒。

具体实施时，微孔的截面可为任意形状，图 3a 中显示的圆形，图 3b 中显示的矩形，但不局限于圆形和矩形，还可以是三角形等，薄膜可由单一材料或者多种材料复合而成。

具体实施时，微孔的排列方式可以是周期排列、准周期排列、缺陷排列。周期排列可以是一维线排列，二维正方排列、三角排列、六角排列；准周期排列可以是一维准周期和二维准周期排列；缺陷排列可以是一维周期排列中植入一个或多个非相同结构，二
20 维周期排列中植入一个或多个非相同结构。

通过上述可知，共振单元杆可以自身构成网状结构，扩张后的截面状态如图 6 或图 7 所示；也可以连接在现有的血管支架基体上，扩张后共振单元杆的截面状态也如图 6 或图 7 所示；也可以是薄膜筒连接在血管支架基体上；或者还可以利用激光刻蚀技术在血管支架基体上的预留薄膜区域雕刻微孔等结构。

25 具体实施时，支架型声人工结构可以是：在医用血管支架上涂覆一层软材料，在直径上做些精确设计即可，加载外超声，即可吸附微粒；或者是在医用血管支架的部分位置上镶嵌声人工结构圆柱（上述实心杆、空心杆或层状杆）或者薄膜筒等，加载外超声，声人工结构圆柱（上述实心杆、空心杆或层状杆）或者薄膜筒即可吸附药物微粒。

在一个实施例中，支架型声人工结构可以为生物兼容材料制成的支架型声人工结
30 构。

具体实施时，支架型声人工结构由生物兼容材料制成，生物兼容材料在人体内无不良反应，与人体血液和组织相容，不会引起凝血、溶血现象，活体组织不会发生炎症、排拒、致癌等现象。

在一个实施例中，支架型声人工结构可以为可降解聚合物材料制成的支架型声人工结构。

在一个实施例中，本发明实施例中的软材料具备药物负载缓释作用，这样可以利于提高药物的生物利用度。

具体实施时，支架型声人工结构采用可降解聚合物材料的目的是：如果支架型声人工结构安装在狭窄的血管内，可降解聚合物材料的支架型声人工结构可以不取出来，局部用药后可以自动降解。但是，后续在使用过程中要调节超声电子装置的入射频率，因为材料降解，直径和性能就会随之改变。

在本发明实施例中，软材料的含义是：软材料的横波速度小于水或血液的纵波速度；硬材料的含义是：硬材料的横波速度大于水或血液的纵波速度。

下面再对本发明实施例中的超声电子装置 02 进行介绍。

在一个实施例中，超声电子装置可以包括：

信号发生器，用于产生任意波形（包含正弦连续）信号；

功率放大器，用于将任意波形信号放大，获得放大的任意波形信号；

超声换能器，用于在放大的任意波形信号激励下产生超声波。

具体实施时，超声电子装置 02 工作时，信号发生器产生的特定信号经功率放大器放大后，激励超声换能器发射超声波。

具体实施时，信号发生器的发射任意波形信号可以是宽频脉冲信号，连续正弦信号，或是脉冲正弦信号，其中信号的频谱范围包含声人工结构的共振频率。信号发生器可以是可编程信号发生器（AFG3021，Tectronix），功率放大器可以是 50dB 的线性功率放大器（325LA，ENI）。信号发生器产生任意波形信号，任意波形经功率放大器后激励超声换能器产生超声波。

下面对本发明实施例中两种主要结构的超声换能器进行介绍如下。

第一种结构：单探头结构，即上述超声换能器可以包括：

第一探头，用于在体外发射超声波激励支架型声人工结构表面产生局域强场，即用于操控药物微粒，该第一探头的中心频率为 2.5MHz。

具体实施时，由于在本发明一个实施例中，支架型声人工结构 04 采用 PLGA 实心杆，其直径为 0.1 毫米，理论预测其产生的局域场强的工作频率为 2.578MHz，因此，在本发明一个实施例中，超声换能器的第一探头的中心频率采用 2.5MHz，这样可以使得超声换能器发射支架型声人工结构 04 的工作频率的超声波，进而保证后续对药物颗粒的良好聚集。

具体实施时，所述超声换能器可以为单阵元超声换能器。单阵元超声换能器的中心频率为 2.5MHz，当然，还可以使用其它类型的超声换能器，只要保证其中心频率在 2.5MHz 左右，可以发射支架型声人工结构 04 的工作频率的超声波即可。

超声换能器还可以是以下装置中任一种：单阵元超声换能器，相控阵超声换能器，线阵超声换能器，凸阵超声换能器，叉指换能器，气体基质压电换能器、CMUT（电容式微加工超声换能器），只要满足可以产生发射支架型声人工结构 04 工作频率的超声波，使得支架型声人工结构 04 对药物颗粒的精确操控聚集即可。

第二种结构：双探头结构，即该超声换能器除了包括上述第一探头，还可以包括：

第二探头，用于在体外提供实现血管及支架型声人工结构超声成像的频率，即用于实现成像，其中心频率可以根据血管及支架型声人工结构尺度获得准确超声影像确定。

具体实施时，所述超声换能器还设计了第二探头，该第二探头可以发射体表血管超声成像频率，该频率适用于体表血管超声成像，利于足够清晰地成像，便于定位支架型声人工结构。

具体实施时，上述超声换能器可以为：双模超声换能器。当然，在本发明实施例中，还可以使用其它类型的超声换能器，只要可以实现双探头工作即可。

接着，对本发明实施例中的支架型声人工结构体内输送装置 06 进行介绍。

图 4a、4b 和 4c 是本发明实施例中支架型声人工结构体内输送装置的结构示意图；其中，图 4a 为外鞘管的结构示意图，图 4b 为导管的结构示意图，图 4c 为外鞘管、导管、扩张器和支架型声人工结构的安装及工作状态结构示意图。

在一个实施例中，如图 4a、4b 和 4c 所示，支架型声人工结构体内输送装置 06 可以包括：

外鞘管 061；支架型声人工结构预装在外鞘管 061 中；

导管 062，与外鞘管 061 连接，用于将扩张器 063 输送到目标病灶部位的血管内；

扩张器 063，设置在导管 063 外，用于在到达目标病灶的血管内时，将外鞘管 061 推出的支架型声人工结构 04 扩张，贴附在血管内壁。

具体实施时，扩张器 063 可以是球囊，导管 062 可以是球囊导管，支架型声人工结构 04 被预装在外鞘管 061 中，支架型声人工结构 04 设置在球囊外。工作时，导管 062 到达血管内的感兴趣区域（目标病灶处）时，外鞘管 061 推出支架型声人工结构 04 和球囊，然后，球囊充气使支架型声人工结构 04 扩张，紧贴在血管壁上。安装完成后，撤出
5 导管 062，完成支架型声人工结构 04 的释放过程。

基于同一发明构思，本发明实施例中还提供了一种上述体内定点给药装置的工作方法，如下面的实施例所述。由于体内定点给药装置的工作方法解决问题的原理与体内定点给药装置相似，因此体内定点给药装置的工作方法的实施可以参见体内定点给药装置的实施，重复之处不再赘述。以下所使用的，术语“单元”或者“模块”可以实现预定功能的软件和/或硬件的组合。尽管以下实施例所描述的装置较佳地以软件来实现，但是硬
10 件，或者软件和硬件的组的实现也是可能并被构想的。

图 16 是本发明实施例中体内定点给药装置的工作方法的一种流程示意图，如图 16 所示，该工作方法包括如下步骤：

步骤 101：支架型声人工结构体内输送装置将所述支架型声人工结构输送至目标病
15 灶的血管内，并将所述支架型声人工结构扩张，贴附在所述血管的内壁；

步骤 102：超声电子装置在体外发射超声波激励支架型声人工结构表面产生局域强场；

步骤 103：预装在所述支架型声人工结构体内输送装置内的支架型声人工结构，在被输送至目标病灶的血管内时，利用所述局域强场，将注入血管内的药物颗粒聚集在所
20 述血管的内壁。

本发明实施例中体内定点给药装置，工作时，支架型声人工结构体内输送装置 06 将支架型声人工结构 04 输送至目标病灶的血管内，并将支架型声人工结构 04 扩张，贴附在血管的内壁；超声电子装置 02 在体外发射超声波激励支架型声人工结构产生局域强场；支架型声人工结构 04 利用局域强场，在被输送至目标病灶的血管内时，利用局域强
25 场，将注入血管内的药物颗粒聚集在血管的内壁。

下面结合图 5、6 和 7，对本发明实施例提供的定点给药装置的工作过程进行介绍，以说明本发明如何实施。

首先，要对支架型声人工结构 04 的工作频率进行确定。以支架型声人工结构的共振单元 042 为 PLGA 实心杆为例进行说明。根据 PLGA 实心杆的直径、材料参数，理论预
30 测并实验测量其表面产生局域场模式的超声工作频率。实验工作可以将支架型声人工结

构放在水中，通过测量透射频谱获得共振频率。本具体实施方案中，PLGA 微杆直径为 0.1 毫米，经过试验后，理论预测其产生局域模式的工作频率为 2.578MHz。

其次，对支架型声人工结构在体聚集药物颗粒的过程进行介绍，如图 5、6 和 7 所示。将支架型声人工结构 04 通过支架型声人工结构体内输送装置 06 植入血管中，并在血管内注入药物颗粒 07，在体外利用超声电子装置 02 发射超声波激发支架型声人工结构 04 的工作频率的超声场，使得支架型声人工结构表面产生局域声场强，从而吸附其周围药物颗粒聚集，将药物颗粒 07 聚集在血管壁 08 内壁。

本发明实施例提供的定点给药装置已经经过数值模拟验证其可行性，下面结合图 8 至 11 说明其结果和有益技术效果。

1) 以单个直径为 D 的 PLGA（聚乳酸-羟基乙酸共聚物）圆柱（实心杆）在声场中为例（如图 8 所示），通过一个宽频脉冲激励 PLGA 实心杆；

2) PLGA 的频率响应如图 9 所示，在频率为 $0.173 (c/D)$ 的位置处（ c 为水中声速， D 为圆柱（实心杆）直径）有一个共振极值峰，该频率为共振频率；

3) 在共振频率时的声压场强度分布如图 10 所示，声场局域在杆表面，远离表面，声压衰减；

4) 图 11 为共振频率时，密度为 1100kg/m^3 ，声速为 2350m/s 粒径为 1 微米粒子在 PLGA 实心杆周围的力分布，其中箭头表示受力方向，颜色代表受力强度。该图表明，在外声场作用下，由于 PLGA 实心杆的共振产生的局域声场，可以使得小微粒（药物颗粒）在 PLGA 实心杆周围受到吸引力的作用，聚集在 PLGA 的周围。由于这是 PLGA 的单体效应，因此，PLGA 实心杆组成其他的结构（如支架型声人工结构的网状结构等）不会影响到其本身的局域场强（声场），也不会影响到对微粒的操控效果。

另外，通过图 12 至图 15 记载的实验结果和有益技术效果，也可以说明本发明实施例提供的定点给药装置已经经过数值模拟验证了其可行性。图 12 是本发明一个实例中共振单元杆结构为钢包裹橡胶圆柱，在超声波产生的局域场强声场中的示意图；图 13 是本发明实施例中钢包裹橡胶圆柱在局域场强声场中的透射谱；图 14 是本发明实施例中钢包裹橡胶圆柱在共振频率时其表面压力场分布；图 15 是本发明实施例中直径为 $0.01D$ 的药物颗粒在钢包裹橡胶圆柱共振时受到的声辐射力强度和方向（箭头）分布。

最后，对本发明实施例中涉及到的技术术语和结构等进行补充解释如下：

1) 本发明实施例中的声场是可以激励血管内支架型声人工结构共振的任意声场，声场形态不限。

2) 支架型声人工结构的材料是一种超声激励下可以产生共振声场的材料, 即: 声场能量局域在材料表面, 在血液等流体中其声场强度随着离表面距离增大成指数衰减, 共振单元的单体性质不限于柱状体, 可以是实心、空心、多种材料组成的层状结构等, 支架型声人工结构可以是表面含微结构、内部含微结构等, 只要能在声场激励下产生表面局域共振场即可。

3) 产生局域声场的材料包含其他各类结构和材料, 其为可以在外声源激励下能够产生可操控微粒声场的材料。

4) 操控的微粒(例如药物颗粒)不限于为粒径为 $0.01D$ 的微粒。

5) 操控的微粒和支架型声人工结构的材料可以进行化学或生物修饰, 增加其粘附效率和靶向性。

6) 本发明实施例提供的技术方案包括但不限于血管内药物聚集, 也可扩展到其他环境下, 如, 利用声人工结构在肿瘤或者皮肤外表面药物聚集, 人工结构产生的声场操控聚集微粒等应用。

另外, 本发明实施例提供的定点给药装置不限用在狭窄血管内, 例如: 也可以用于对人体支气管的局部给药, 人体直肠的局部给药。

本发明实施例实现了如下技术效果:

本发明实施例利用支架型声人工结构作为产生局域声场的“二次声源”装置, 实现对血管内药物颗粒的聚集。本发明实施例包括支架型声人工结构、超声电子装置、支架型声人工结构体内输送装置。与传统血管支架相比, 本发明提出的支架型声人工结构可以由血管支架基体和新技术特征共振单元构成, 血管支架基体完成传统血管支架的功能, 共振单元用于被送入目标病灶血管时, 产生局域场操控颗粒; 另外, 与传统血管支架相比, 本发明的新技术特征为需要超声电子装置发射超声波激励支架型声人工结构, 以实现药物颗粒的定点聚集给药; 与先前基于人工结构的操控技术相比, 本发明的新技术特征为需要支架型声人工结构体内输送装置将人工结构安置于血管内, 并且本发明实施例提供的支架型声人工结构可以收缩和扩张。

本发明实施例利用植入式支架型声人工结构产生的局域声场在体聚集药物颗粒; 利用植入式支架型声人工结构振动产生的声场在体操控比结构小很多的微粒; 因此, 该技术可以用于实现血管内药物颗粒的靶向递送, 也可以用于扩展到利用物体共振产生的局域声场操控微纳米颗粒的聚集、检测等应用。

显然, 本领域的技术人员应该明白, 上述的本发明实施例的各模块或各步骤可以用

通用的计算装置来实现，它们可以集中在单个的计算装置上，或者分布在多个计算装置所组成的网络上，可选地，它们可以用计算装置可执行的程序代码来实现，从而，可以将它们存储在存储装置中由计算装置来执行，并且在某些情况下，可以以不同于此处的顺序执行所示出或描述的步骤，或者将它们分别制作成各个集成电路模块，或者将它们中的多个模块或步骤制作成单个集成电路模块来实现。这样，本发明实施例不限制于任何特定的硬件和软件结合。

以上所述仅为本发明的优选实施例而已，并不用于限制本发明，对于本领域的技术人员来说，本发明实施例可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内，所作的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

权利要求书

1、一种体内定点给药装置，其特征在于，包括：支架型声人工结构、支架型声人工结构体内输送装置和超声电子装置；其中，

所述支架型声人工结构体内输送装置，用于将所述支架型声人工结构输送至目标病灶的血管内，并将所述支架型声人工结构扩张，贴附在所述血管的内壁；

所述超声电子装置，用于在体外发射超声波激励支架型声人工结构表面产生局域强场；

所述支架型声人工结构，预装在所述支架型声人工结构体内输送装置内，用于在被输送至目标病灶的血管内时，利用所述局域强场，将注入血管内的药物颗粒聚集在所述血管的内壁。

2、如权利要求 1 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述支架型声人工结构包括：多个共振单元杆编织成的网状结构；所述共振单元杆的横波速度小于水或血液的纵波速度。

3、如权利要求 2 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述共振单元杆的圆周外直径与所述局域强场的波长的关系为： $\lambda=\pi D/n$ ；其中， λ 为局域强场的波长， D 为共振单元杆的圆周直径， n 为大于或等于 2 的整数。

4、如权利要求 3 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述共振单元杆为层状杆，所述层状杆包括：硬材料杆和涂覆在所述硬材料杆的圆周外表面的软材料层。

5、如权利要求 3 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述共振单元杆为硬材料制成的空心杆。

6、如权利要求 5 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述空心杆的内直径取值范围为：0.005 毫米至 4.95 毫米，所述空心杆的外直径取值范围为：0.01 毫米至 5 毫米。

7、如权利要求 6 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述空心杆的内直径取值为：0.09 毫米，所述空心杆的外直径取值为：0.1 毫米。

8、如权利要求 5 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述空心杆为不锈钢空心杆。

9、如权利要求 1 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述支架型声人工结构包括：血管支架基体和多个共振单元杆；多个共振单元杆连接在所述血管支架基体上；所述共振单元杆的横波速度小于水或血液的纵波速度。

10、如权利要求 9 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述共振单元杆为软材料制成的实心杆。

11、如权利要求 10 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述实心杆为聚乳酸-羟基乙酸共聚物 PLGA 实心杆。

5 12、如权利要求 1 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述支架型声人工结构包括：血管支架基体和薄膜筒，其中，所述薄膜筒连接在所述血管支架基体上，所述薄膜筒上设置有多个均匀分布的微孔。

13、如权利要求 1 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述支架型声人工结构为生物兼容材料制成的支架型声人工结构；或，所述支架型声人工结构为可降解聚合物材料制成的支架型声人工结构。

14、如权利要求 1 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述支架型声人工结构体内输送装置包括：

外鞘管；所述支架型声人工结构预装在所述外鞘管中；

导管，与所述外鞘管连接，用于将扩张器输送到目标病灶的血管内；

15 扩张器，设置在所述导管外，用于在到达目标病灶的血管内时，将所述外鞘管推出的支架型声人工结构扩张，贴附在所述血管内壁。

15、如权利要求 1 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述超声电子装置包括：

信号发生器，用于产生任意波形信号；

20 功率放大器，用于将所述任意波形信号放大，获得放大的任意波形信号；

超声换能器，用于在所述放大的任意波形信号激励下产生超声波，且任意波形频率包含支架型声人工结构的共振频率。

16、如权利要求 15 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述超声换能器包括：

第一探头，用于在体外发射超声波激励支架型声人工结构表面产生局域强场，所述

25 第一模式探头的中心频率为 2.5MHz。

17、如权利要求 16 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述超声换能器为单阵元超声换能器。

18、如权利要求 16 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述超声换能器还包括：

30 第二探头，用于在体外提供实现血管及支架型声人工结构超声成像的频率。

19、如权利要求 18 所述的体内定点给药装置，其特征在于，所述超声换能器为双模超声换能器。

20、一种如权利要求 1 所述的体内定点给药装置的工作方法，其特征在于，包括：

5 支架型声人工结构体内输送装置将所述支架型声人工结构输送至目标病灶的血管内，并将所述支架型声人工结构扩张，贴附在所述血管的内壁；

超声电子装置在体外发射超声波激励支架型声人工结构表面产生局域强场；

预装在所述支架型声人工结构体内输送装置内的支架型声人工结构，在被输送至目标病灶的血管内时，利用所述局域强场，将注入血管内的药物颗粒聚集在所述血管的内壁。

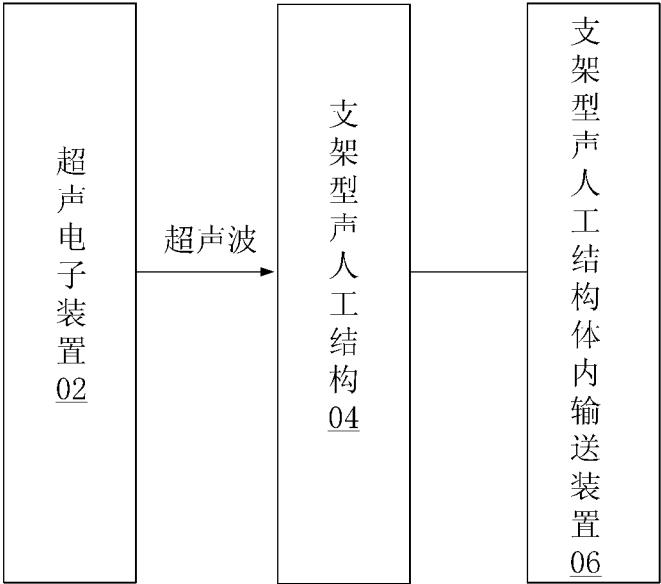


图 1

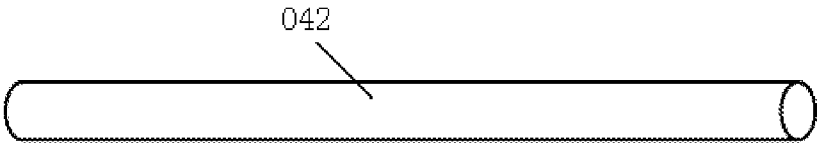


图 2a

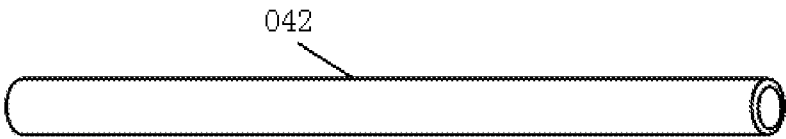


图 2b

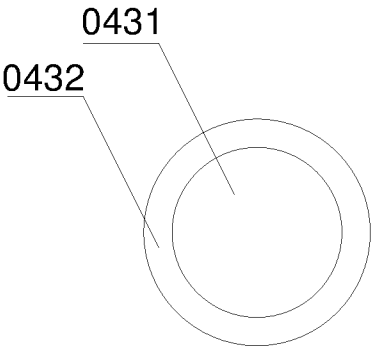


图 2c

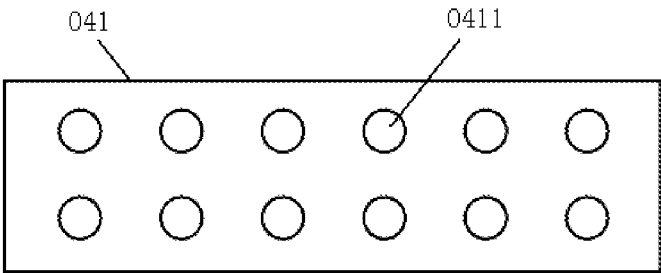


图 3a

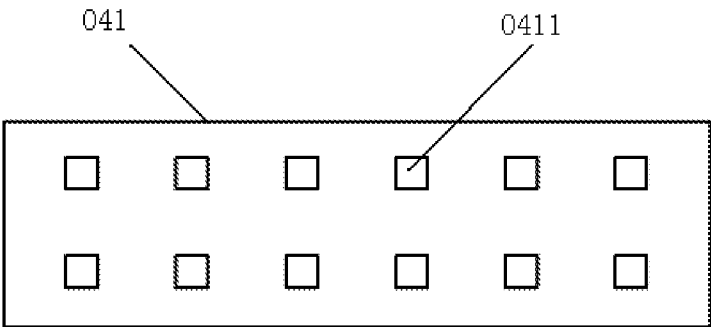


图 3b

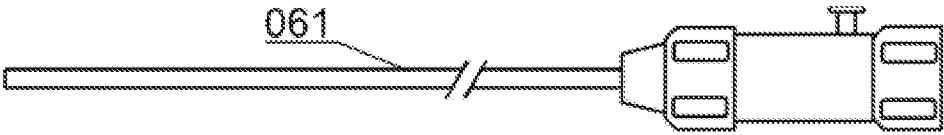


图 4a

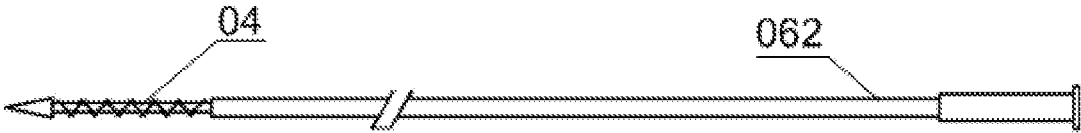


图 4b

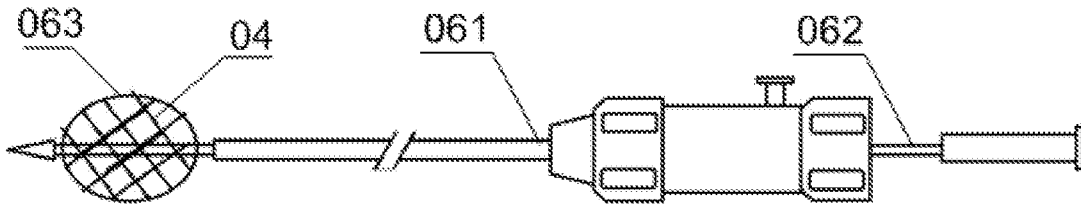


图 4c

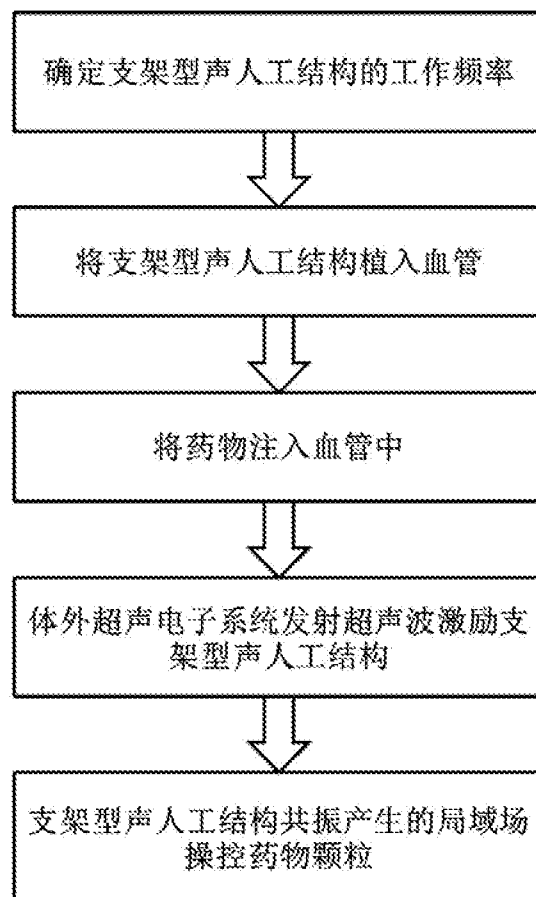


图 5

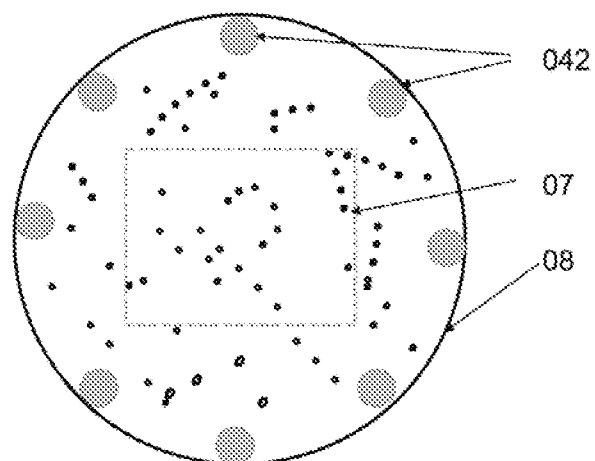


图 6

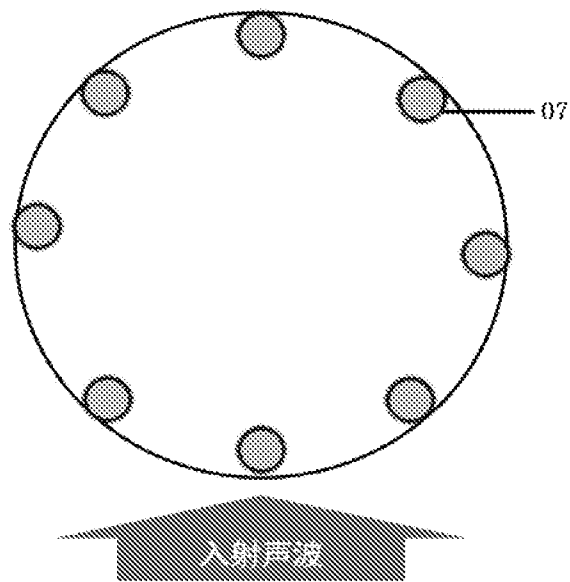


图 7

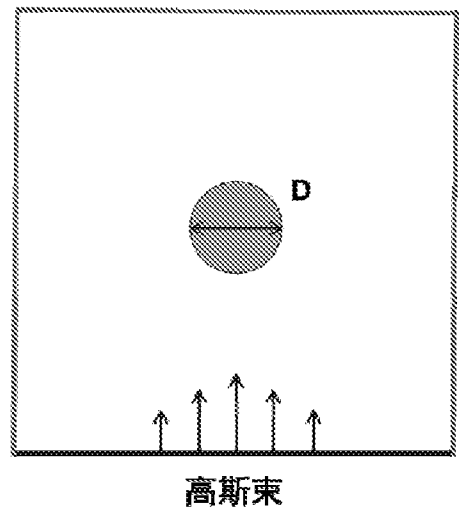


图 8

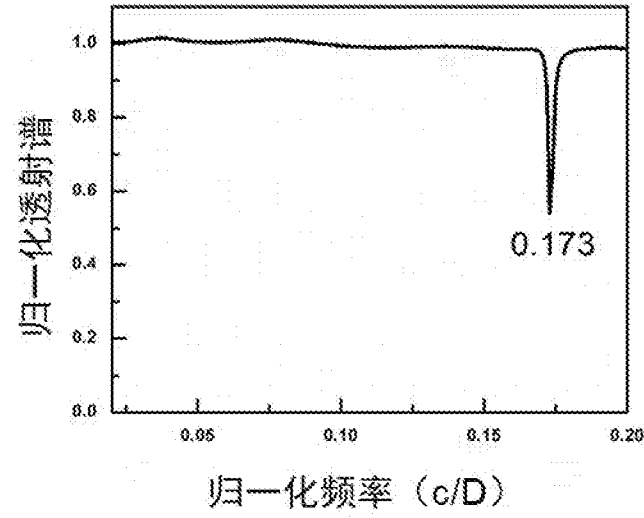


图 9

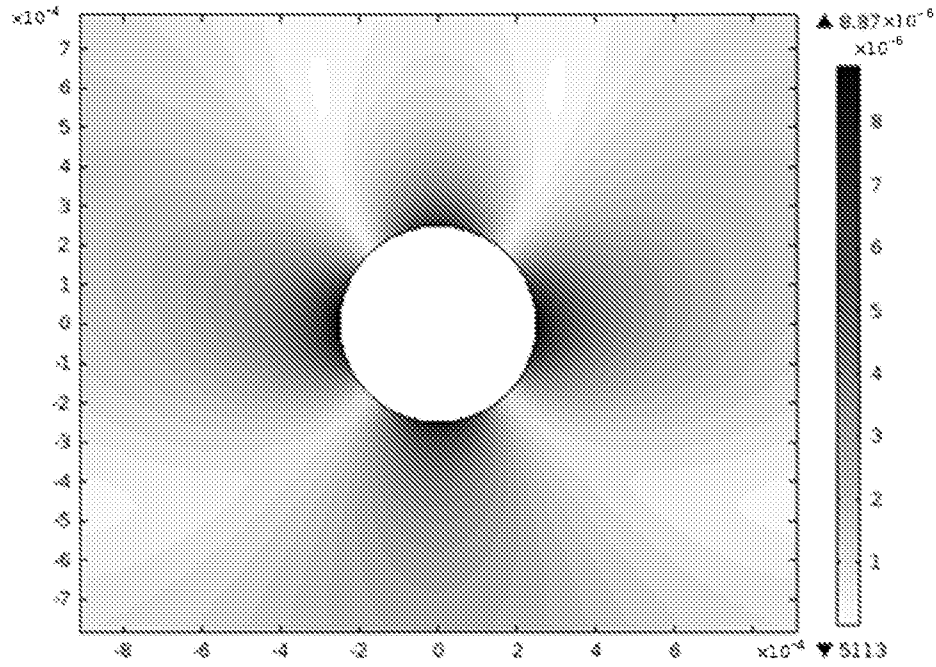


图 10

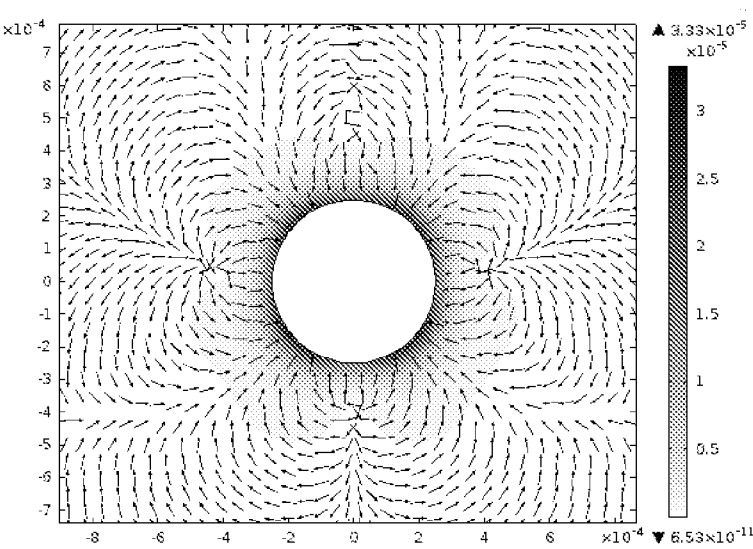


图 11

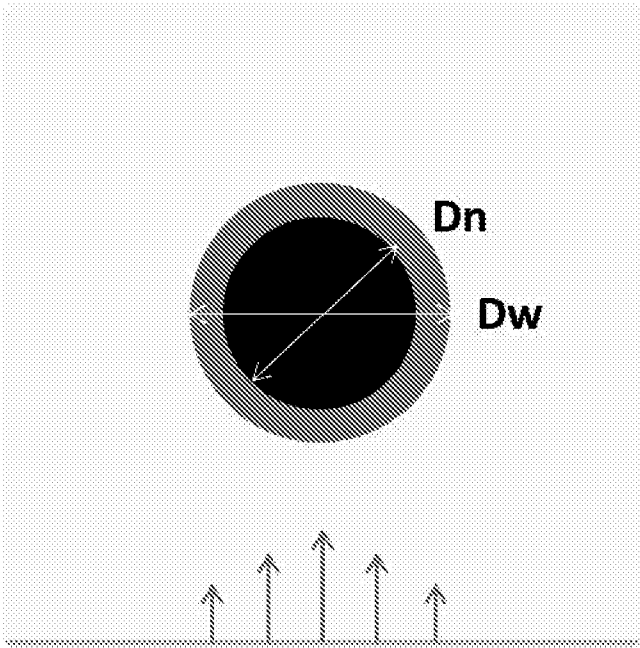


图 12

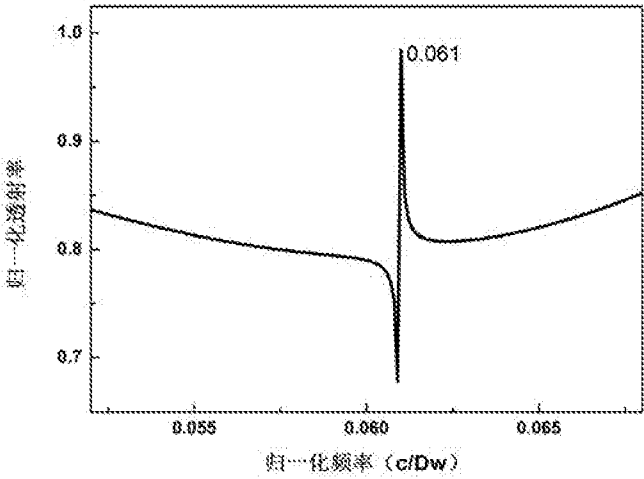


图 13

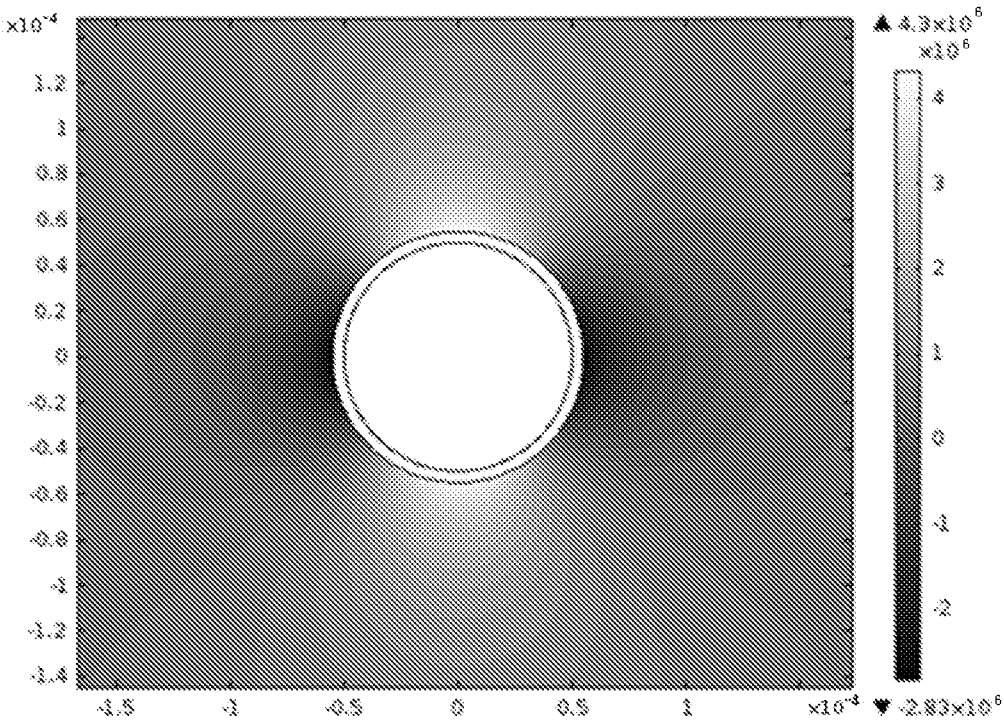


图 14

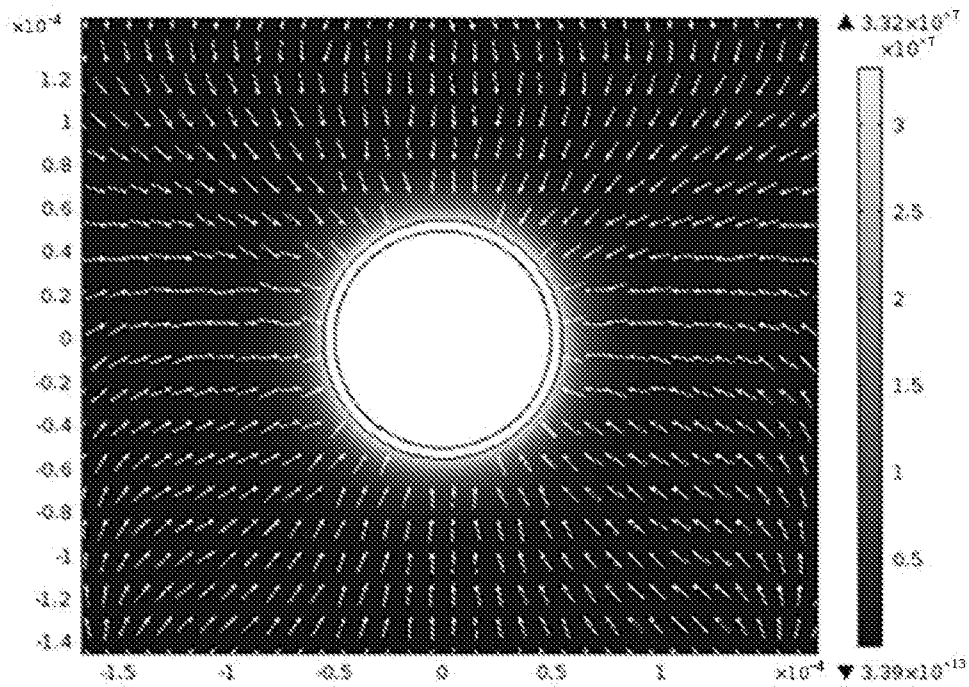


图 15

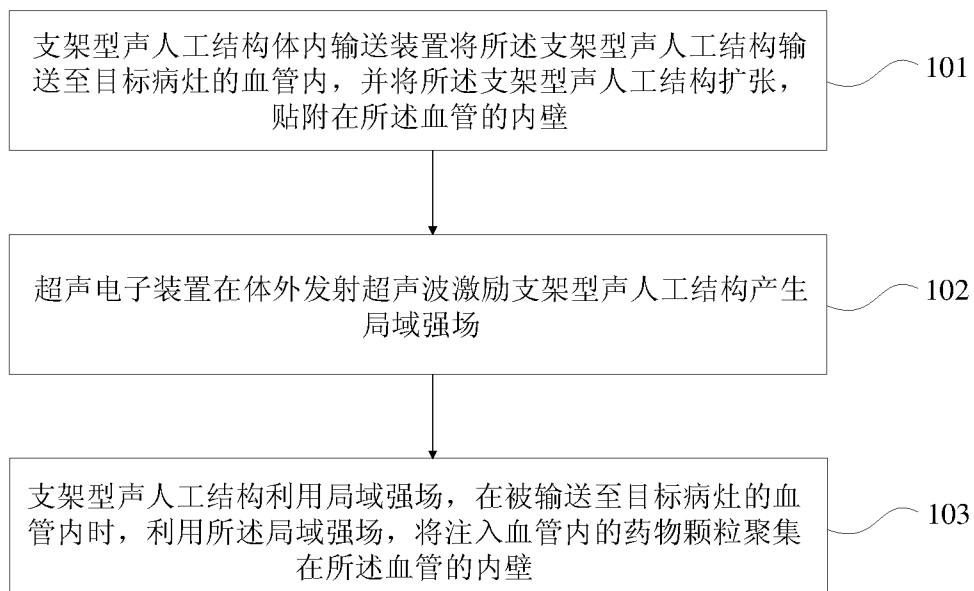


图 16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/103428

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] the features “a transport apparatus in a stent-type sound artificial structure body transporting the stent-type sound artificial structure into a blood vessel of a target lesion” and “gathering drug particles injected into a blood vessel onto an inner wall of the blood vessel” in claim 20 relate to a method for disposing a human body or an animal body by means of a surgery or treatment, not complying with PCT Rule 39.1.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/103428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61M 31/00 (2006.01) i; A61F 2/90 (2013.01) i; A61F 2/966 (2013.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M; A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC: SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES; SHANDONG UNIVERSITY; CAI, Feiyan; ZHANG, Pengfei; LI, Fei; ZHENG, Hairong; MENG, Long; YAN, Fei; WANG, Chen; ultrasonic wave, sound wave, fixed point, local area strong field, local area field strength, local area field, transverse wave, longitudinal wave, wavelength, resonance, sheath tube, ultrasonic, sound, wave, fixed, point, dose, blood, vessel, transport, stent, net, transverse, longitudinal, speed, wave, length, balloon, sympathetic, vibration, tube, expand, transducer, probe, scholte wave

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 105854165 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.), 17 August 2016 (17.08.2016), claims 1-22	1-19
E	CN 205729963 U (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.), 30 November 2016 (30.11.2016), claims 1-14 and 16-21	1-19
X	US 2008097281 A1 (SONANCO, LTD.), 24 April 2008 (24.04.2008), description, paragraphs [0058] and [0111]-[0117], claims 31-33, and figures 2A and 6B	1-19
A	CN 105214742 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES), 06 January 2016 (06.01.2016), the whole document	1-19
A	CN 203861768 U (INSTITUTE OF ACOUSTICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES), 08 October 2014 (08.10.2014), the whole document	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 January 2017 (06.01.2017)

Date of mailing of the international search report
24 January 2017 (24.01.2017)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

LI, Hui

Telephone No.: (86-10) **61648423**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/103428

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 202497168 U (ZHOU, Yufeng et al.), 24 October 2012 (24.10.2012), the whole document	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/103428

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105854165 A	17 August 2016	None	
CN 205729963 U	30 November 2016	None	
US 2008097281 A1	24 April 2008	AU 2004296636 A1	23 June 2005
		JP 2007513729 A	31 May 2007
		EP 1703939 A2	27 September 2006
		WO 2005056104 A2	23 June 2005
		CA 2549953 A1	23 June 2005
		INCHENP2006025 E	08 June 2007
CN 105214742 A	06 January 2016	None	
CN 203861768 U	08 October 2014	None	
CN 202497168 U	24 October 2012	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/103428

A. 主题的分类

A61M 31/00(2006.01)i; A61F 2/90(2013.01)i; A61F 2/966(2013.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61M; A61F

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC: 中国科学院深圳先进技术研究院, 山东大学, 蔡飞燕, 张鹏飞, 李飞, 郑海荣, 孟龙, 严飞, 王辰, 超声, 超声波, 声波, 定点, 给药, 血管, 输送, 局域强场, 局域场强, 局域场, 支架, 网状, 横波, 纵波, 速度, 波长, 球囊, 共振, 鞘管, 扩张, 换能器, 探头, 斯东利波, ultrasonic, sound, wave, fixed, point, dose, blood, vessel, transport, stent, net, transverse, longitudinal, speed, wave, length, balloon, sympathetic, vibration, tube, expand, transducer, probe, scholte w wave

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 105854165 A (中国科学院深圳先进技术研究院 等) 2016年 8月 17日 (2016 - 08 - 17) 权利要求1-22	1-19
E	CN 205729963 U (中国科学院深圳先进技术研究院 等) 2016年 11月 30日 (2016 - 11 - 30) 权利要求1-14, 16-21	1-19
X	US 2008097281 A1 (SONANCO, LTD.) 2008年 4月 24日 (2008 - 04 - 24) 说明书第[0058]、[0111]-[0117]段, 权利要求31-33, 图2A, 6B	1-19
A	CN 105214742 A (中国科学院深圳先进技术研究院) 2016年 1月 6日 (2016 - 01 - 06) 全文	1-19
A	CN 203861768 U (中国科学院声学研究所) 2014年 10月 8日 (2014 - 10 - 08) 全文	1-19

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2017年 1月 6日

国际检索报告邮寄日期

2017年 1月 24日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

李慧

电话号码 (86-10)61648423

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 202497168 U (周宇峰 等) 2012年 10月 24日 (2012 - 10 - 24) 全文	1-19

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 20
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求20中“支架型声人工结构体内输送装置将所述支架型声人工结构输送至目标病灶的血管内”“将注入血管内的药物颗粒聚集在所述血管的内壁”涉及通过外科手术或治疗对人体或动物体进行处置的方法，不符合PCT细则39.1的规定。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/103428

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105854165	A	2016年 8月 17日	无			
CN	205729963	U	2016年 11月 30日	无			
US	2008097281	A1	2008年 4月 24日	AU	2004296636	A1	2005年 6月 23日
				JP	2007513729	A	2007年 5月 31日
				EP	1703939	A2	2006年 9月 27日
				WO	2005056104	A2	2005年 6月 23日
				CA	2549953	A1	2005年 6月 23日
				INCHENP2006025		E	2007年 6月 8日
				55			
CN	105214742	A	2016年 1月 6日	无			
CN	203861768	U	2014年 10月 8日	无			
CN	202497168	U	2012年 10月 24日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)