



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107405103 A

(43)申请公布日 2017. 11. 28

(21)申请号 201680012404.X

(22)申请日 2016.02.25

(30)优先权数据

62/120,584 2015.02.25 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.08.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/019594 2016.02.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/138282 EN 2016.09.01

(71)申请人 温伯格医学物理有限公司

地址 美国马里兰州

(72)发明人 欧文·N·温伯格

亚历山大·尼尔森·纳塞夫

拉马尔·奥德尔·梅尔

(74)专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理有限公司 11291

代理人 黄志华 何月华

(51)Int.Cl.

A61B 5/05(2006.01)

A61N 2/02(2006.01)

A61N 2/10(2006.01)

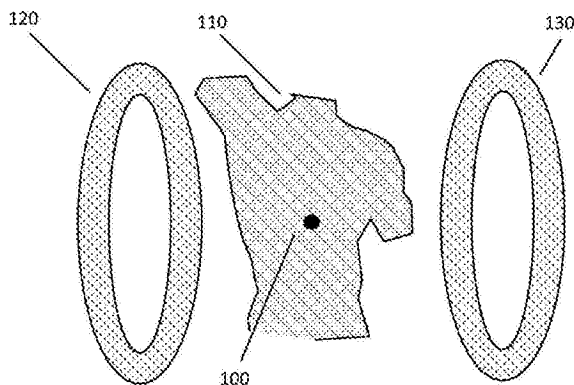
权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

在身体内的医学影像导引三维打印

(57)摘要

所公开的实施方式实现了被提供用于在体内位置上对体内组织的三维构造的装置和方法。



1. 一种用于将身体内的生物材料组装到功能性身体部分中或功能性身体部分上的装置,所述装置包括:

在所述身体外部的至少一个线圈结构,所述至少一个线圈结构在成像制导下将电磁场施加到所述身体内的所述生物材料,

其中,所述生物材料包含所述身体内的磁性材料或所述生物材料位于所述身体内的磁性材料附近。

2. 如权利要求1所述的装置,还包括控制器,所述控制器联接到所述至少一个线圈结构且控制所述至少一个线圈结构以控制由所述至少一个线圈结构产生的所述磁场随时间而变化。

3. 如权利要求1所述的装置,其中,产生的所述磁场受控制单元控制,以通过控制磁场梯度而在空间中变化。

4. 如权利要求1所述的装置,其中,所述生物材料在成像制导下,在所述身体内相继地被组装为功能结构。

5. 如权利要求1所述的装置,其中,所述生物材料部分地使用具有瞬态施加的磁场脉冲的临时抗磁推进聚焦效应来组装。

6. 如权利要求1所述的装置,其中,所述生物材料部分地使用通过交变磁场对磁性材料的加热来组装。

7. 如权利要求1所述的装置,其中,所述生物材料部分地使用所述身体内的磁性材料之间的磁吸引力来组装。

8. 如权利要求1所述的装置,其中,所述生物材料部分地使用在由所述身体外部的至少一个线圈结构发射的电磁场的影响下由所述生物材料释放的材料来组装。

9. 如权利要求1所述的装置,其中,组装的所述功能性身体部分在所述身体内输送物质。

10. 如权利要求1所述的装置,其中,组装的所述功能性身体部分在所述身体内提供结构支撑。

11. 如权利要求1所述的装置,其中,组装的所述功能性身体部分在所述身体内提供机械支撑。

12. 如权利要求1所述的装置,其中,组装的所述功能性身体部分在所述身体内提供感觉运动功能。

13. 一种用于将身体内的生物材料组装到功能性身体部分中或功能性身体部分上的方法,所述方法包括:

借助在所述身体外部的至少一个线圈结构,在成像制导下将电磁场施加到所述身体内的所述生物材料,

其中,所述生物材料包含所述身体内的磁性材料或所述生物材料位于所述身体内的磁性材料附近。

14. 如权利要求12所述的方法,还包括控制由所述至少一个线圈结构产生的所述磁场随着时间而变化。

15. 如权利要求12所述的方法,还包括在成像制导下、在所述身体内将所述生物材料相继地组装为功能结构。

16. 如权利要求12所述的方法,还包括部分地使用具有瞬态施加的磁场脉冲的临时抗磁推进聚焦效应来组装所述生物材料。

17. 如权利要求12所述的方法,还包括部分地使用通过交变磁场对磁性材料的加热来组装所述生物材料。

18. 如权利要求12所述的方法,还包括部分地使用所述身体内的磁性材料之间的磁吸引力来组装所述生物材料。

19. 如权利要求12所述的方法,其中,所述生物材料部分地使用在由所述身体外部的至少一个线圈结构发射的电磁场的影响下由所述生物材料释放的材料来组装。

20. 如权利要求12所述的方法,其中,组装的所述功能性身体部分在所述身体内输送物质。

21. 如权利要求12所述的方法,其中,组装的所述功能性身体部分在所述身体内提供结构支撑。

22. 如权利要求12所述的方法,其中,组装的所述功能性身体部分在所述身体内提供机械支撑。

23. 如权利要求12所述的方法,其中,组装的所述功能性身体部分在所述身体内提供感觉运动功能。

## 在身体内的医学影像导引三维打印

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请依赖于在2015年2月25日递交的名称为“MEDICAL APPLICATION OF CONTACTLESS IN SITU IMAGE GUIDED 3-D PRINTING”、序列号为62/120,584的美国临时专利申请的优先权,该美国临时专利申请的全部内容通过引用并入在本文中。

### 技术领域

[0003] 所公开的实施方式总体针对于医药治疗。

### 背景技术

[0004] “3D生物打印”为定义成在体外逐步组装器官或组织的术语。“原位3D打印”已被定义为生物打印到在外部可访问的作为身体部分的器官或组织上。

### 发明内容

[0005] 下文呈现简要概述以便提供对各个发明实施方式的一些方面的基本理解。该概述不是本发明的广泛综述。既不旨在标识本发明的关键或主要要素,也不旨在勾画本发明的范围。如下概述仅仅以简化形式呈现出本发明的一些概念,作为随后的更详细描述的前奏。

[0006] 根据所公开的实施方式,提供了用于在体内位置上对体内组织的三维构造的装置和方法。

### 附图说明

[0007] 可以通过参考鉴于附图的如下描述获得所公开实施方式及其效用的更全面理解,附图中,相同参考标记指示相同特征,以及其中:

[0008] 图1示出用于在由一个或多个线圈结构提供的成像制导和/或推进下将包含磁性材料的至少一个细胞或生物材料沉积在体内的装置,该一个或多个线圈结构中的至少一者至少部分地在体外。

[0009] 图2示出在由线圈结构提供的成像制导和/或推进下,邻近先前放置的细胞或生物材料沉积附加的细胞或生物材料的后续步骤。

### 具体实施方式

[0010] 具体实施方式的描述不意图进行限制。相反地,本领域的技术人员应当理解,存在可采用的多种变型和等效物,而不脱离本发明的范围。这些等效物和变型意图被本发明涵盖。

[0011] 在各个实施方式的如下描述中,参照形成本发明的一部分的附图,以及在附图中通过说明性方式示出了可以实践本发明的各个实施方式。应当理解,可以利用其它实施方式,以及可以进行结构和功能修改而不脱离本发明的范围和精神。

[0012] 此外,应当理解,在如下描述中,在元件之间提出各种连接;然而,除非另有说明,

否则这些连接通常可以为直接的或间接的、永久的或暂时的、和专用的或共享的,以及本说明书不意图在这方面进行限制。

[0013] 所公开的实施方式可以利用由Weinberg报告的各个先前发明和/或结合这些先前发明来实现,包括名称为“MRI-Guided Nanoparticle Cancer Therapy Apparatus and Methodology”、序列号为13/586489的申请;名称为“Equipment and Methodology for Magnetically-Assisted Delivery of Therapeutic Agents through Barriers”、序列号为13/761200的申请;名称为“System, Method and Equipment for Implementing Temporary Diamagnetic Propulsive Focusing Effect with Transient Applied Magnetic Field Pulses”、序列号为14/182488的申请;名称为“Apparatus and Method for Decreasing Bio-Effects of Magnetic Fields”的美国专利8,154,286;以及Aleksandar Nacev的名称为“Method and Apparatus for Manipulating Electropermanent Magnets for Magnetic Resonance Imaging and Image Guided Therapy”、序列号为62/292945的美国临时申请,以及与那些申请共享优先权声明的其它专利和申请(这些申请的全部内容通过引用并入在本文中)。

[0014] 所公开的实施方式可以提供用于在体内构造结构和/或身体部分(例如器官)的装置和方法。身体可以为人类的或其他动物的。应当理解,术语“身体部分”意指包括多种情况,例如,整个身体部分(例如,右肾)、身体部分的片段(例如,右肾的下极)、或身体中可能有用的新身体部分或结构(例如,用于减缓药物释放的储存器、电刺激器等)。

[0015] 还应当理解,身体部分的构造可以按逐步方式在基底上(例如,在隔膜上、在肠系膜上、在人造膜上等)或在现存部分(例如,形成的或损坏的肾)上或在先前通过所公开实施方式或通过其它方式沉积的生物材料上进行。

[0016] 要理解,待构造或添加的身体部分在体内的位置被称为“目标位置”。

[0017] 图1示出在由一个或多个线圈结构120和/或130提供的成像制导和/或推进下将包含磁性材料的细胞或生物材料100沉积在身体110内,该一个或多个线圈结构120和/或130中的至少一者至少部分地在体外。图2示出在由线圈结构120和线圈结构130提供的成像制导和/或推进下,邻近先前放置的细胞或生物材料100沉积附加的细胞或生物材料140的后续操作。

[0018] 应当理解,线圈结构120和/或线圈结构130可以为如图所示的简单线圈,或可以为更为复杂的线圈(无论由铜或超导体或其它材料制成)和/或永磁体或电永磁体或这类材料的组合的阵列(无论是否以线圈形式)。

[0019] 还应当理解,可以使用电源、计算机、电线、和其它电子部件来激活且控制由线圈结构120和/或线圈结构130或者其它附近线圈或电线产生的磁场和电场。应当理解,计算机可以为控制器的一部分,该控制器控制线圈结构120和/或线圈结构130的操作以及可以控制其它操作。

[0020] 应当理解,术语“线圈结构”包括这些结构的某部分可以用于接收或发送电能(例如在射频范围中)或磁能的可能性。

[0021] 应当理解,尽管线圈结构120和线圈结构130被示出为在身体的两侧上的两个不同结构,但是在至少一个实施方式中,可以的是,这类线圈结构的磁功能可以利用排列在身体的仅一侧上的一个或多个线圈(例如单独利用120)来实现。

[0022] 根据至少一个实施方式,生物材料可以被注入可磁化粒子。出于该描述的目的,术语“生物材料”应当被理解为包括非生命材料(例如蛋白质支架、生物聚合物、生物相容性电路)或生命材料(例如细胞)或生命材料与非生命材料的组合(例如生物膜)。一种执行这类注入的方式可以是使细胞在培养基中生长,该培养基的介质包含可磁化粒子或溶液。在生物材料已被注入可磁化粒子之后,可以将细胞引入身体中。出于本说明书的目的,术语“可磁化材料”可以包括含有可磁化元素或化合物的溶液和粒子二者。细胞的该引入可以发生在远离目标位置的位置上。该引入可以通过血管、原生孔、人工孔、皮肤、或一些其它方法进行。在替选实施方式中,磁性材料(例如,溶液中的可磁化粒子)可以被引入身体中以便引导、粘合、或以其他方式辅助生物材料在体内的组装。这类引入可以被实施为单独的操作、或临近将生物材料引入体内的时间。

[0023] 可以采用多种方式将生物材料运送到目标位置。在至少一个实施方式中,生物材料可以或多或少随机地在体内循环,以及在磁场的影响下被集中在目标位置(例如通过在目标位置附近或目标位置处建立最大磁场)。出于本说明书的目的,术语“磁场”包括一个或多个磁梯度。可替选地,可以借助有生物吸引力的手段(例如,粘合到目标位置处或目标位置附近的组织的生物材料的表面上的抗体)将生物材料吸引到目标位置或目标附近。可替选地,在目标位置附近或目标位置处的pH或化学环境改变时,可以激活生物材料(例如,经历适形变化),以便停留在该附近。可替选地,可以借助传统手术或导管将生物材料引入到目标位置或目标附近。可替选地,可以借助在成像制导下控制的磁场主动地将生物材料运送到目标,例如,如在Irving Weinberg的更早发明(名称为“MRI-Guided Nanoparticle Therapy Apparatus and Methodology”、序列号为13/586489的美国专利申请)中所公开,该更早发明的全部内容通过引用并入。粒子可以被推进,如在名称为“Method and Apparatus for Non-Contact Axial Particle Rotation and Decoupled Particle Propulsion”的国际申请PCT/US2015/058617中所公开的。或者,上述替选方式中的一者或多者可以组合使用以将生物材料带入目标位置的附近。

[0024] 一旦在目标位置的附近,则可以在来自线圈结构120和/或线圈结构130的成像制导下将生物材料集中或放置在目标位置上或目标位置附近,例如使用在Irving Weinberg的更早发明(名称为“System, Method and Equipment for Implementing Temporary Diamagnetic Propulsive Focusing Effect with Transient Applied Magnetic Field Pulses”、序列号为14/182488的美国专利申请)中所描述的手段,该更早发明的全部内容通过引用并入。这类集中方法可以用于在一个或多个区段内按需将生物材料组装在适合于组织修复、组织增长、或组织形成的位置上。如在3D生物打印的现有技术示例(这不在体内执行)中,可以以连续方式执行将生物材料集中在基底上或在先前沉积的生物材料上,以便形成功能结构,例如肾。

[0025] 应当理解,术语“功能”可以包括结构性作用(例如,支撑或更换塌陷的脊椎)、输送作用(例如,在体内产生荷尔蒙、药物、或其它物质)、机械性作用(例如,泵送或传输血液、淋巴、或其它物质)、感觉运动作用(例如,传输去往或来自神经或肌肉的电脉冲)、或上述作用中的一者或多者的组合。

[0026] 如在现有的Weinberg发明中所公开,成像可以通过应用在用于推进粒子的磁场脉冲之间或期间传送的射频(PF)和/或磁梯度脉冲来完成。可以通过装置将能量从RF传输线

圈或从磁脉冲传送到生物材料中的粒子,以便辅助生物材料的组装或凝聚。将生物材料凝聚到基底或先前沉积的生物材料可以至少部分地通过至少部分地在由线圈结构120和/或线圈结构130供应的外部磁场的影响下、生物材料的磁组分彼此间的磁吸引来完成。凝聚可以通过加热生物材料来完成,例如通过采用由线圈结构120和/或线圈结构130或者身体内或身体附近的其它线圈结构或电线所发射的交变磁场。可替代地,凝聚可以通过由线圈结构120和/或线圈结构130或者身体内或身体附近的其它线圈结构或电线发射的磁场所引起的生物材料的一个或多个部分的运动来完成,其中,该运动导致附着的物质脱离生物材料(例如,巢蛋白或其它细胞外基质蛋白)。

[0027] 要理解,当线圈结构120和/或线圈结构130可以磁性地被激活以便完成磁共振成像以及然后被去激活以便不影响组装的生物材料的配置时,可以更容易地完成生物材料的组装。这个变化的磁激活状态可以使用在Aleksandar Nacev的名称为“Method and Apparatus for Manipulating Electropersistent Magnets for Magnetic Resonance Imaging and Image Guided Therapy”的临时专利申请62/292945(该临时专利申请的全部内容通过引用并入在本文中)中所描述的电永磁方式而经济地完成。改变磁场的的能力允许该装置交替地充当磁共振成像设备、磁粒子成像设备、和粒子推进设备。可替代地,磁性材料的推进可以在存在静态磁场的情况下来完成,如在Nacev的名称为“Pulsed Gradient Field Method to Counteract a Static Magnetic Field for Magnetic Particle Focusing”的专利申请14/873,738(该专利申请的全部内容通过引用并入在本文中)中所教导的。应当理解,生物材料可以包括允许通过除了磁共振成像以外的方式而可视化的物质,例如,这些物质可以包括放射性或荧光物质。

[0028] 磁性材料可以利用装置、通过使用磁性粒子成像或替代地通过使用在名称为“Method and Apparatus for high slew rate single point magnetic resonance imaging of magnetizable nanoparticles”的临时专利申请USA 62/255843(该临时专利申请的全部内容通过引用并入在本文中)中教导的方法而可视化。

[0029] 应当理解,利用很高的空间分辨率可以更容易实现生物材料的组装,这可以通过使用由名称为“Apparatus and Method for Decreasing Bio-Effects of Magnetic Fields”的美国专利8,154,286(该美国专利的公开内容通过引用并入在本文中)所实现的非常快的脉冲序列和/或梯度来实现。这些快的脉冲序列允许许多数据收集发生达给定获取时段,从而提高了用于小体素的信噪比以及允许高空间分辨率。

[0030] 应当理解,旋转和/或平移运动可以应用于磁性生物材料或生物材料附近的磁性材料,再次例如,如在名称为“Method and Apparatus for Non-Contact Axial Particle Rotation and Decoupled Particle Propulsion”的PCT/US2015/058617申请(该申请的全部内容通过引用并入在本文中)中所记载的。

[0031] 应当理解,成像与组装一起使用可以构造闭环反馈以有助于组装生物材料所需的磁场的用户控制,以及从而有助于促进高效组装。

[0032] 应当理解,上文公开的实施方式可以结合其它医疗器械一起使用,例如,超声波或x射线计算机断层摄影术或核医学,以便更好地实现生物材料的成像制导或推进或组装。

[0033] 根据至少一些公开的实施方式,系统可以提供接收对系统的打印能力的反馈和/或提供优化的能力。例如,可以按照用户的请求检查和/或改变打印的“部分”的结构和预期

功能。

[0034] 根据至少一些公开的实施方式,系统可以提供泵送流体、组装电子部件/电路、吸收毒素、吸引特定类型的细胞、或以其它方式使用公开的实施方式来影响患者、人类和其它内的原位环境的能力。

[0035] 尽管已经结合上述具体实施方式描述了所公开的实施方式,但是很明显,许多替换、修改和变型对于本领域的技术人员来说将是显而易见的。因此,如上所述的本发明的各个实施方式意图为说明性的而非限制性的。可以进行各种改变而不脱离本发明的精神和范围。

[0036] 另外,应当理解,结合各个实施方式的各个描述部件所描述的功能可以按如下方式彼此组合或彼此分离:形成的系统的架构略微不同于本文中明确公开的架构。此外,应当理解,除非另有指示,否则对以图示次序执行方法操作没有基本要求;因此,本领域的技术人员将领会到,可以按一种或多种备选次序和/或同时执行一些操作。

[0037] 本发明的各个部件可以按在各个不同实体或个体的控制下或代表各个不同实体或个体所操作的备选组合来提供。

[0038] 另外,应当理解,根据本发明的至少一个实施方式,系统部件可以一起或单独来实施,以及可以存在任何或所有的所公开的系统组件中的一者或多者。另外,系统部件可以为专用系统,或这类功能可以被实现为借助软件实现方式被实施在通用设备上的虚拟系统。

[0039] 因此,对于本领域的技术人员来说将清楚,所描述的说明性实施方式仅为示例以及可以在如所附权利要求中限定的本发明的范围内进行各种修改。



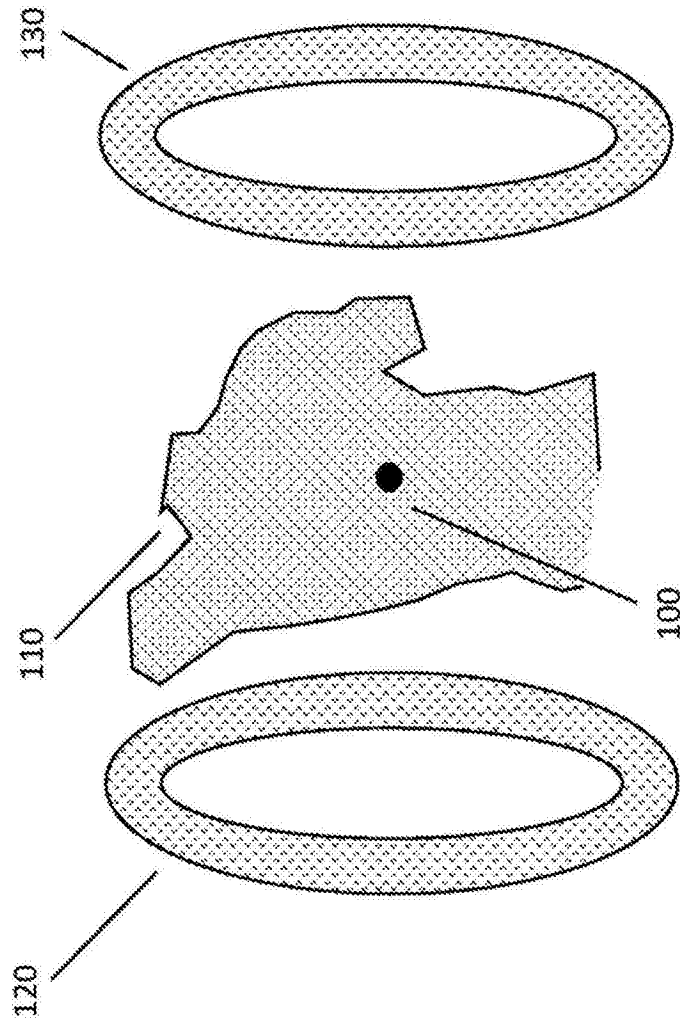


图1

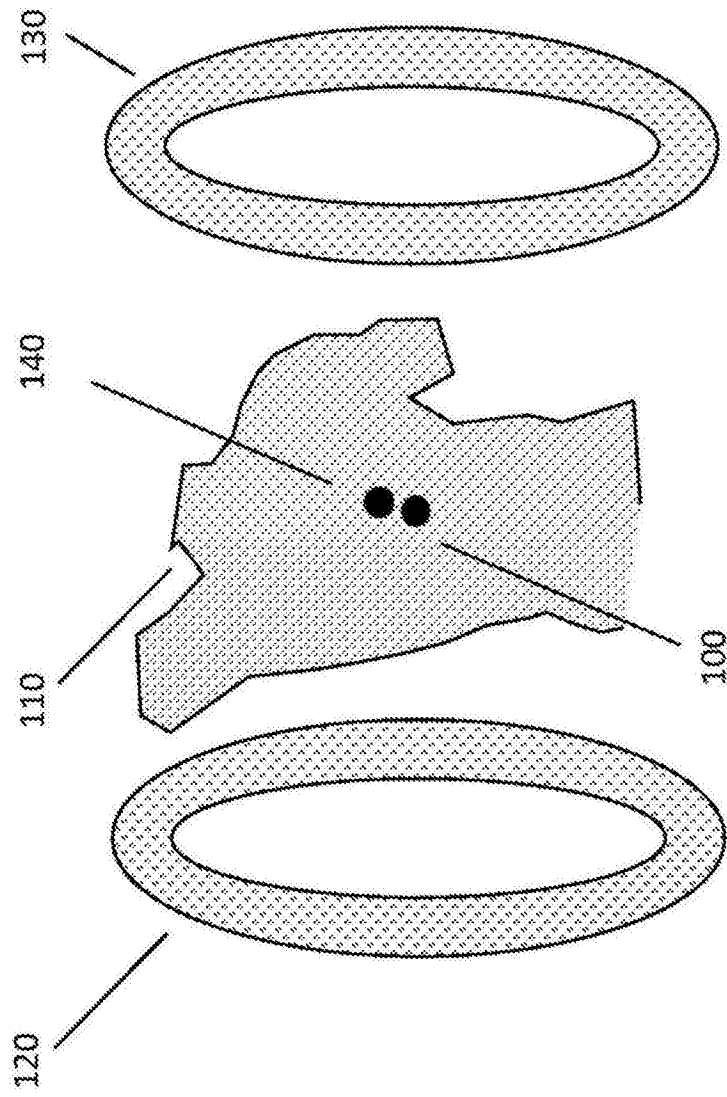


图2