



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103153392 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 09

(21) 申请号 201180041157. 3

(22) 申请日 2011. 08. 25

(30) 优先权数据

1000862-1 2010. 08. 25 SE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 02. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/064641 2011. 08. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/025596 EN 2012. 03. 01

(73) 专利权人 神经毫微股份公司

地址 瑞典卡尔斯港

(72) 发明人 J·舒恩伯格 G·林德 C·赫斯特

L-A·克莱门茨

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 张欣

(51) Int. Cl.

A61N 1/05(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2009/075625 A1, 2009. 06. 18,

WO 02/096482 A2, 2002. 12. 05,

CN 101583309 A, 2009. 11. 18,

WO 2010/035036 A2, 2010. 04. 01,

审查员 赵小娟

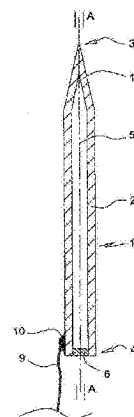
权利要求书2页 说明书10页 附图5页

(54) 发明名称

抗位移微电极、微电极束、和微电极阵列

(57) 摘要

医疗微电极具有前端、后端、和在 20° C 时从 0. 80 到 1. 15 的密度。该电极包括如下中的任意：导电的管状引导部，包括金属和 / 或导电聚合物或由其构成，该引导部具有外表面和被密封的腔体；导电的线状引导部，包括金属和 / 或导电聚合物或由其构成，该引导部具有表面和附连至该表面的密度小于 1. 0 的浮性构件。



1. 一种医疗微电极,用于植入人或动物的软组织内,能抵抗在所述组织内的由于惯性的位移,所述微电极具有前端、后端、和在 20℃ 时从 0.80 到 1.15 的密度,所述微电极包括如下中的任一:

导电的管状引导部,包括金属和 / 或导电聚合物,所述管状引导部具有外表面和被密封的腔体;

导电的线状引导部,包括金属和 / 或导电聚合物,所述线状引导部具有表面和附连至所述表面的密度小于 1.0 的浮性构件;

其中所述外表面或所述表面的部分分别是电绝缘的。

2. 如权利要求 1 所述的微电极,其特征在于,所述微电极的密度是从 0.90 到 1.07。

3. 如权利要求 1 所述的微电极,其特征在于,所述微电极的密度是从 0.95 到 1.03。

4. 如权利要求 1 所述的微电极,其特征在于,所述微电极的密度是 0.99 ± 0.02 。

5. 如权利要求 1 所述的微电极,其特征在于,所述腔体是空隙。

6. 如权利要求 1 所述的微电极,其特征在于,所述腔体包括被填充有填充物的一个或多个部分,和一个或多个空隙部分。

7. 如权利要求 6 所述的微电极,其特征在于,所述填充物的密度为 0.8 或更小。

8. 如权利要求 6 所述的微电极,其特征在于,所述填充物的密度为 0.6 或更小。

9. 如权利要求 6 所述的微电极,其特征在于,所述填充物包括多孔材料。

10. 如权利要求 6 所述的微电极,其特征在于,所述填充物包括聚合物。

11. 如权利要求 10 所述的微电极,其特征在于,所述聚合物是柔软的。

12. 如权利要求 10 所述的微电极,其特征在于,所述聚合物包括被封闭的小孔。

13. 如权利要求 12 所述的微电极,其特征在于,所述聚合物在 20℃ 时的密度小于 0.8。

14. 如权利要求 12 所述的微电极,其特征在于,所述聚合物在 20℃ 时的密度小于 0.6。

15. 如权利要求 1 所述的微电极,其特征在于,所述浮性构件包括:包含被封闭的小孔的聚合物。

16. 如权利要求 15 所述的微电极,其特征在于,所述聚合物在 20℃ 时的密度小于 0.8。

17. 如权利要求 15 所述的微电极,其特征在于,所述聚合物在 20℃ 时的密度小于 0.6。

18. 如权利要求 15 所述的微电极,其特征在于,所述聚合物是柔软的。

19. 如权利要求 1 所述的微电极,其特征在于,所述微电极被全部或部分地嵌入在可溶解于或可降解于体液中的矩阵内。

20. 如权利要求 1 所述的微电极,包括电子放大装置和 / 或微处理器装置,限制是微电极和电子放大装置和 / 或微处理器装置的组合在 20℃ 时具有 0.80 到 1.15 的密度。

21. 如权利要求 20 所述的微电极,所述微电极的密度是从 0.90 到 1.07。

22. 如权利要求 20 所述的微电极,所述微电极的密度是从 0.95 到 1.03。

23. 如权利要求 20 所述的微电极,其特征在于,所述微电极的密度是 0.99 ± 0.02 。

24. 如权利要求 20 所述的微电极,其特征在于,所述电子放大和 / 或微处理器装置被置于所述后端或靠近所述后端处。

25. 如权利要求 1 所述的微电极,在所述微电极的后端或在所述后端附近附连至超薄绝缘线,用于与被置于距离所述绝缘线一端距离处的电子放大装置和 / 或微处理器装置进行电通信。

26. 如权利要求 25 所述的微电极,其特征在于,所述超薄绝缘线与所述微电极是成整体的。

27. 如权利要求 20 所述的微电极,其特征在于,所述电子放大装置和/或微处理器装置被置于所述人或动物的软组织内。

28. 如权利要求 20 所述的微电极,其特征在于,所述电子放大装置和/或微处理器装置包括电能量源。

29. 如权利要求 20 所述的微电极,其特征在于,所述电子放大装置和/或微处理器装置包括用于发送辐射至置于患者或动物外部的控制单元和/或从所述控制单元接收辐射的装置。

30. 如权利要求 1 所述的微电极,包括置于所述微电极前端或靠近所述微电极前端的锚定装置。

31. 如权利要求 1-30 中任一项所述的微电极,其特征在于,包括被密封的多孔材料。

32. 一种电极束,包括两个或更多个如权利要求 1-30 中任一项所述的微电极。

33. 如权利要求 32 所述的电极束,其特征在于,所述电极束被全部或部分地封在可溶解于或可降解于体液中的材料内。

34. 如权利要求 32 所述的电极束,其特征在于,包括被密封的多孔材料。

35. 如权利要求 33 所述的电极束,其特征在于,包括被密封的多孔材料。

36. 一种电极阵列,包括两个或更多个如权利要求 1-30 中任一项所述的微电极。

37. 如权利要求 36 所述的电极阵列,其特征在于,包括被密封的多孔材料。

38. 一种电极阵列,包括两个或更多个如权利要求 32 所述的电极束。

39. 一种电极阵列,包括两个或更多个如权利要求 33 所述的电极束。

40. 如权利要求 39 所述的电极阵列,其特征在于,所述电极阵列被部分或全部地封在可溶解于或可降解于体液中的材料内。

抗位移微电极、微电极束、和微电极阵列

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗微电极、涉及微电极束、且涉及微电极和 / 或微电极束的阵列。本发明的微电极、微电极束、和微电极和 / 或微电极束的阵列意在插入诸如脑部、脊髓、内分泌器官、肌肉、和结缔组织之类的软组织中。医疗微电极、微电极束、和微电极和 / 或微电极束的阵列被设计为抵抗组织中的位移。

[0002] 发明背景

[0003] 可长期植入中枢神经系统(CNS)的微电极具有广泛的应用范围。原则上,可通过这样的电极记录或刺激所有的脑核组织,并监测它们的功能。特别重要的是在脑核刺激中使用多通道设计。在这样的设计中,电极组或甚至独立的电极可被分立地寻址。这允许用户选择其刺激相比没有选择性的刺激产生经改进的医疗效果的那些电极。脑或脊髓的刺激在脑核变性或受损的情况下特别有价值。在特定情况下,还有用于能组合受控的电刺激和局部化的基因转移。多通道设计还可允许用户有效地测量在系统性或局部性药物监管或基因转移之后在多个神经元和其他细胞上的效果。特别令人感兴趣的是同时测量多个候选药物在神经元功能上的效果。如果用于控制局部地或系统地给药或诸如脑核的电刺激之类的其他治疗方法,通过所植入的电极监测脑部活动也是有用的。还可使用多通道电极,在由来自电极的记录已检测到异常脉冲活动后,用于组织中的损伤特定和局限性部位。

[0004] 为了记录并刺激脑部结构,已经研发了各种形式的植入性电极(US6, 253, 110B1, US5, 957, 958, US4, 573, 481, US7, 146, 221B2, US5, 741, 319, US4, 920, 979, US5, 215, 008, US5, 031, 621, US6, 993, 392B2, US6, 032, 062, US4, 852, 573, US3, 995, 560, US7, 041, 492, US6, 421, 566B1, US4, 379, 462, US5, 417, 719, US3, 822, 708, US5, 501, 703, US7, 099, 718B1, US3, 724, 467; US2007/0197892A1)。

[0005] 对于电极植入物的功能,重要的是在植入物和测量的实体上的记录 / 刺激部位之间具有固定的空间关系。在日常生活中,身体表现出显著的移动,因此组织也是。移动是由例如呼吸、心跳、肠内活动、诸如相对于身体旋转头部之类的骨骼活动所引起的。移动也可由身体上的外力引起。组织和电极之间的相对移动可因此致使诸如传递质之类的诸如电或化学信号之类的所记录的生理学信号中的变化。例如,动作电位对应于在神经元薄膜上100mV 数量级的电压变化。随着与细胞之间的距离,这个电位变化快速消逝。因此,电极相对所测量细胞的移动可导致在所测得的动作电位的幅值上的显著变化。类似地,当电极被用于电刺激时,电极相对于组织的位置的变化可导致所刺激的神经元的变化。因此,在医疗电极上的部位(在此进行组织中的记录或刺激)尽可能如实地可跟随被嵌入医疗电极的组织移动,是非常重要的。除了削弱所记录的信号或刺激的效果,植入物和组织之间的移动可引起对于组织的损伤,其继而可触发组织反应和植入物的功能的丢失。电极和组织之间的机械稳定性对于细胞内记录是非常重要的,因为电极相对于细胞的移动可易于损伤薄膜并使得细胞外液体泄漏进入细胞以及反之。如今,还没有已知电极植入物被设计为或适于在自由移动的动物或人体中在诸如数天、数周、或数月的较长时间段内在很多神经元中同时进行细胞内记录。

[0006] 现有技术中(W02007/040442)已知有灵活的且藉此克服与组织和电极间移动相关的一些问题的超薄电极。通过将这样的电极嵌入在可溶性硬矩阵中,可能将它们植入软组织内,而不需要诸如注射器之类的任何额外支承。这样的超薄电极应由不被组织降解或轻易氧化的材料制成,这导致高电阻和由此引起的降低的信号噪声比。合适的导体的示例是诸如金和铂之类的贵金属。一般而言,铂和铱的合金被用作用于刺激的植入物的材料。

[0007] 为了在神经系统中实现与细胞的物理稳定的接触,电极被锚定在组织中接近所测量或刺激的组织也是重要的。在现有技术(W02007/040442;W02008/091197;W02009/075625)中已知具有导电倒钩的电极和配备有孔洞(通过该孔洞组织可生长且藉此牢固地附连至电极)的电极片。然而,植入物可导致慢性炎症甚至感染且可能必须被移除。在其中电极从诸如倒钩或特定地允许组织在其中生长的电极本体中的孔洞之类的现有技术已知的组织锚定设备被退出时,可导致对于组织的扩大的损伤。因此,期望的是解决如何在软组织中锚定医疗电极,使得该医疗电极物理地稳定在组织中且还可在减少的组织损伤的情况下从组织中退出的问题。

[0008] 发明目的

[0009] 本发明的目的在于提供一微电极,其被稳定化在被植入的组织中抵抗位移。

[0010] 本发明的另一个目的在于提供包括这样的电极(多个)的微电极束。

[0011] 本发明的又一个目的在于提供包括这样的电极(多个)的微电极阵列和微电极束阵列。

[0012] 根据下文的本发明的概述、附图中说明的多个优选实施方式和所附权利要求书,将明显看出本发明的其它目的。

发明内容

[0013] 本发明是基于这样的观察,为了最佳地抵抗在其被植入的软组织内的位移,微电极应该近似该组织的特定重量。通过这样的近似,电极“浮动”在组织中,且可被称为浮动微电极。当组织被加速或减速时,电极的浮动性质使其跟随着周围组织的位移。因此根据本发明的稳定化是抵抗组织内位移的稳定化,而不是通过机械锚定装置(诸如倒钩、尖刺等)抵抗从组织中被退出的稳定化。当然,向本发明附加地提供抵抗从组织中被退出的这样的装置是可行的。根据本发明的稳定化对于被植入脆弱的非纤维性软组织(诸如脑部、脊柱管和骨髓的组织)内的电极是特别有用的。

[0014] 本发明的微电极意在记录在组织中(特别是神经组织中)引起的电信号,但还可被用于组织的电刺激。

[0015] 因此,根据本发明所公开的是抵抗软组织中的由于惯性的位移的医疗微电极。

[0016] 该电极包括导电的管状引导部,包括导电聚合物或由金属和/或导电聚合物构成。管状引导部具有外部面和内部面。该管状引导部的外部面可以是多孔的但并不是允许外部体液穿透进入内腔的形式。因此,该小孔不穿透外部面或是在期望的深度处被密封(例如通过在管状引导部的内腔表面中施加聚合物涂层)。该管状引导部具有前或远端、后或近端、以及设置于前端和后端之间的密封的腔体。管状引导部的腔体是空的或包括一个或多个空隙以及部分地或全部地填充有填充物的一个或多个部分。在 20° C 时该填充物的密度优选为 0.8 或更少、特定地为 0.6 或更少。有利地该填充物包括多孔材料(特定地是具有封

闭的小孔的多孔材料)或由其构成。优选的是,填充物由聚合物构成或包括聚合物,特定地由具有封闭小孔的聚合物构成。该聚合物优选是柔软的,特定地是弹性地柔软的。

[0017] 可选地,该电极包括线状引导部或由其构成。该线状引导部可以是多孔的或无孔的。在其中引导部是线状引导部的实施例中,引导部上的绝缘可以是包括密封小孔(即,不吸收体液的小孔)的多孔聚合物材料。可选地,在线状引导部上的薄的、无孔的绝缘层上设置有包括密封小孔的多孔聚合物材料。多孔绝缘材料的体积被选择来补偿金属线状引导部的高密度。

[0018] 在 20° C 的温度时的电极的密度优选为 0.80 到 1.15、更优选是 0.90 到 1.07、甚至更优选是从 0.95 到 1.03,最优选为 0.99 ± 0.02 。任选地,电极的外部面的一部分是电绝缘的。圆柱形或椭圆形横截面的引导部是优选的,但是具有其他种横截面(诸如三角形、正方形或六角形)的引导部并不被排除在本发明之外。在本申请中,长方形引导部,具有 5 或更大的长径比,特定是 10 或更大、最优选是 20 或更大。优选的引导部直径是从 $1 \mu\text{m}$ 到 $200 \mu\text{m}$ 。该引导部优选地是由选自金、银、铂、和铜、或包括这些金属中的一个或多个的合金的金属制成。可选地,该引导部是以诸如碳纳米管之类的碳的导电改性体或导电聚合物制成的。该引导部还可包括这些材料的组合。

[0019] 根据本发明的优选方面,该电极全部或部分地被嵌入在可溶解于或可降解于体液中的矩阵中。

[0020] 根据本发明的另一个优选方面,电极包括电子放大装置和 / 或微处理器装置,要求在于电极和电子放大装置和 / 或微处理器装置的组合在 20° C 时具有 0.80 到 1.15 的密度,特定地是从 0.90 到 1.07、更特定地从 0.95 到 1.03、更甚至 0.99 ± 0.02 。优选的是,电子放大装置 / 微处理器装置被放置在电极的后端或接近后端处。

[0021] 可选的是提供与被植入组织的电极分立的电子放大和 / 或微处理器装置。电极和被置于距离电极一段距离处的电子放大和 / 或微处理器装置之间的电通信是由绝缘电导体提供的,诸如由一端安装在电极的后端或接近后端处且另一端安装在电子放大 / 微处理器装置的超薄绝缘导线提供;导线的优选厚度为 $50 \mu\text{m}$ 或更小。优选的是,导体具有与电极密度相同的密度,即,约 1 的密度,特定是从 0.9 到 1.1。可通过向导线类型的电导体提供密度 < 1 的浮性构件(诸如,如,海绵状聚合物绝缘涂层)来控制导线类型的电导体的密度。还优选的是,对于与电极分立的电子放大 / 微处理器装置而言,具有与电极密度相同的密度,即,约 1 的密度,特定是从 0.9 到 1.1。电极的电子放大 / 微处理器装置可由例如电源(诸如植入在组织内或在组织外部的电池)供电;电源和电极的电子放大 / 微处理器装置之间的电连接是由上述类型的电导体提供的(通过向其提供浮性构件使其变得浮性)。

[0022] 与电极分立的微处理器装置被优选地设置在人或动物的软组织中,但还可置于人或动物之外。该放大 / 微处理器装置可包括诸如电池之类的电能量源,或可由电引导部连接至外部电源。该放大 / 微处理器装置还可包括用于发送辐射至位于患者或动物外部的控制单元和 / 或从该控制单元接收辐射的装置。本发明的电极能与置于人或动物的组织内距离电极一段距离处或置于人或动物外部的微处理器装置电通信。该微处理器装置可包括电能源,诸如 LiH 电池。该微处理器还可包括用于发送辐射至置于患者或动物外部的控制单元和 / 或从该控制单元接收辐射的装置。

[0023] 根据本发明的另一个优选方面,该电极可包括置于电极前端处或靠近电极前端、

优选地与该电极成整体的锚定装置。由于本发明的电极并不易于被该电极所嵌入的组织突然位移导致错位,相比密度基本大于 1 的传统微电极,较少强调在组织内锚定电极的需要。粗糙的电极表面或其粗糙的部分,诸如粗糙的电极尖端,可足以用于锚定。

[0024] 根据又一个优选方面,该电极可以是多孔的、导电的材料或包括这样的材料。优选的多孔、导电的材料是烧结的金属粉末,特定地是钛、铝、以及它们的合金。其他多孔、导电材料包括碳纳米管和 / 或球壳状碳分子和 / 或石墨薄层下至石墨单分子层或由其构成。在电极的表面处开口的这样的材料的小孔可由,例如诸如聚亚安酯或聚酰亚胺涂层之类的电绝缘材料所密封,或在电极的非电绝缘部分(多个)处,通过诸如通过金或其他贵金属的电解沉积的层之类的导电材料所密封。

[0025] 可选地,该电极可包括多孔、非导电材料。优选的多孔、非导电材料包括多孔有机聚合物(诸如多孔聚亚胺酯)、和多孔陶瓷材料(诸如烧结的氧化铝),在该多孔非导电材料上通过例如离子溅射沉积包括金属或金属合金或由其构成的导电层。

[0026] 本发明的电极的多孔导电或非导电材料的小孔可开口或封闭。如果开口,通过用例如通过离子溅射或其他合适的技术沉积在其上的非导电漆或薄金属层密封,它们被保护免于液体状体液的侵入。为了为整个电极提供本发明的在 20° C 时从 0.80 到 1.15、特定从 0.90 到 1.07、更特定从 0.95 到 1.03、甚至 0.99 ± 0.02 的优选密度,电极的多孔导电或非导电材料的多孔性被选取为完全或至少基本部分地补偿体电极材料的 >1 的密度。为了实现优选密度,本发明的多孔电极材料可有利地与具有密封腔体和 / 或包括附连至电极表面的浮性构件的电极相组合。

[0027] 根据本发明,还公开了包括本发明的两个或更多个电极的电极束。该电极束包括非永久性成束装置,优选地采取可溶解于或可降解于体液中的材料的形式,其中两个或更多个电极以基本平行的配置被包围。因此,本发明的电极可被包括于这样的电极束中。优选的是该电极束在 20° C 具有从 0.80 到 1.15 的密度,特定从 0.90 到 1.07、更特定从 0.95 到 1.03、且甚至 0.99 ± 0.02 。

[0028] 根据本发明的又一个优选方面,公开了电极引导部,包括多个导电层,其间间隔有非导电低密度聚合物材料层;可通过电旋涂,例如金纳米线与低密度聚合物纤维平行回旋或围绕低密度聚合物纤维回旋来制成这样的引导部。通过激光辐射或任何其他合适的热源来熔合引导部的端部,在导电层之间建立电接触从而使得它们构成单个电极引导部。

[0029] 本发明的电极可进一步包括现有技术微电极中已知的有用的特征。

[0030] 根据本发明,进一步公开了包括本发明的两个或更多个电极和 / 或电极束的电极阵列。根据本发明的有利方面,该电极阵列部分或全部地被包围在可溶解于或可降解于体液中的材料中。优选的是该电极阵列在 20° C 具有从 0.80 到 1.15 的密度,特定从 0.90 到 1.07、更特定从 0.95 到 1.03、且甚至 0.99 ± 0.02 。因此,本发明的电极可被包括于这样的电极阵列中。

[0031] 本发明的采用意在一旦电极植入后则被溶解或降解的材料电极的实施例,允许微小且柔性的微电极以及包含该微电极的束或阵列被插入组织内而不会将它们的整体性置于风险中。

[0032] 当考虑确定本发明的电极的密度时,电极嵌入材料被忽略。

[0033] 根据另一个重要的方面,本发明教导,除了整个电极被设计为使得其密度接近软

组织(即,约 1.0)外,重要的是设计电极使得尽可能均匀地在整个电极上分布高密度构件和低密度构件。最为经常地,本发明的电极可以是长方形的;因此在长方形电极配置中,有利的是沿电极补偿密度分离。这种类型的补偿避免了由于重力(诸如例如具有在组织中流动状态中指向下的相对高密度的前端部分和在相同状态中指向上的相对较低密度的后面部分(或者反之)的本发明的电极的重力)的影响在组织中该电极的部分的偏好取向。高密度的构件包括金属电极引导部、微信号放大器或在其后端附连至该电极引导部的其他电子装置等;低密度的构件包括置于电极引导部上或电极引导部中的空隙内的浮性构件。至为重要的还有材料的选择,特别是电极引导部的包括金属的复合物的金属材料。因此,优选的是本发明的电极是密度均衡的。“密度均衡”被理解为不仅电极的高密度部分由低密度部分所均衡以获得整体上具有期望密度的电极,而且在均衡的需要下,密度的均衡被局部化至电极的各部分。均衡本发明的电极的手段是具有同一密度的相同形状的电极的重心(C_g)和重心(C_g)之间的距离。在具有间隔距离 L 的前端和后端的本发明的均衡的电极中,重心 C_g 和 C_g 之间的距离 1 小于距离 L 的 25%,优选地小于 15%,更优选小于 10%。

[0034] 根据本发明,还公开了包括本发明的一个或更多个电极的电极束和电极阵列。电极束包括由可以是永久性或暂时性的成束装置成束的本发明的两个或更多个电极。“永久性”和“暂时性”是指一旦植入,该电极束的状态。永久性成束装置是被设计为在电极在组织内使用的时间段内保持电极束的整体性的装置,而暂时性装置是被设计为在电极束插入组织的过程中而不是在电极在组织内使用的时间段内保持这样的整体性的装置。永久性成束装置包括,例如,包围住在尾端并行地靠近地设置的本发明的两个或更多个电极的扎线或套子,这扎线或套子不会轻易地被体液溶解或降解。暂时性成束装置包括,例如,在设置为在其尾端靠近的电极的至少尾部连接的胶状物,该胶状物可溶解于体液内。

[0035] 为了易于植入,本发明的电极束和电极阵列可部分地或全部由可溶解于或可降解于体液中的材料包围住。这种类型的包围还可实现本发明的暂时性电极成束装置的功能。部分包围至少部分地包围住电极束或电极束阵列的电极的前部。

[0036] 现在将参看图中示出的多个优选实施例来更为详细地描述本发明。图中的附图 1-11 并不是按比例而仅意在清楚地示出本发明的基本特征。

附图说明

[0037] 图 1 示出在轴向(A-A)截面中的本发明的电极的第一实施例;

[0038] 图 1-8 在同一视图中,示出图 1 的实施例的变形;

[0039] 图 9 示出在轴向(B-B)截面中的本发明的电极的第二实施例;

[0040] 图 10 在同一视图中,示出图 9 的实施例的变形;

[0041] 图 11 示出图 10 的电极嵌在可溶解的矩阵体中;

[0042] 图 12a-12f 示出径向截面中本发明的电极引导部的示例。

具体实施方式

[0043] 图 1 中示出的医疗微电极 1 的第一实施例包括银和 20% 的铜合金的导电的管状引导部 2。在其前端 3,该引导部 2 被封闭且具有尖锐点 11。在其后端 4,引导部 2 的腔体 5 由在后端 4 处置于腔体 5 中的聚乙烯插头 6 所密封。薄的绝缘(未示出)金属线 9 通过焊料

10 在引导部 2 的后端 4 处被导电地附连至引导部 2 的外表面。线 9 将电极 1 连接至包括微处理器装置的电极控制单元(未示出)。

[0044] 在图 2 中所示的图 1 的微电极的第一变形 101 中,聚乙烯插头 6 被置于腔体 105 内、位于距铝合金的引导部 102 后端 104 和点 111 一段距离处,从而将腔体 105 以约 2:1 的比例被分为从插头延伸向前端 103 的密封部分和从插头 104 延伸向后端 104 的开口部分。腔体 105 的开口部分充入压缩的葡萄糖粉末 107。一旦电极 101 插入软组织内,液体状液体接触粉末 107 并缓慢地溶解。用可溶于液体状液体的材料填充腔体 105 的开口部分避免了填充有空气的袋留存于腔体 105 的开口部分中。

[0045] 在图 3 中所示的图 1 的微电极的第二变形 201 中,从封闭的前端 203 延伸至开口的后端 204 的金/银合金的带有点 211 的电极引导部 202 的整个腔体被填充有具有封闭小孔的聚氨酯泡沫体 208。

[0046] 在图 4 中所示的图 1 的微电极的第三变形 301,区别于图 3 的变形之处在于仅腔体 305 的后端 304 部分被填充有聚氨酯泡沫体 308。腔体 305 的前端部分藉此被密封且留有空隙。同样,电极引导部 302 在其前端 303 成尖角 311 且在其后端 304 开口。

[0047] 图 4 中所示的第四微电极变形 401 不同于图 1 的微电极之处在于引导部 402 的前端 403 具有较钝的尖端 411。在前端 404,腔体 405 由聚乙烯插栓 406 所封闭。焊接至引导部 402 的外表面的较薄的绝缘(未示出)线 409 在电极和电极控制单元(未示出)之间提供电通信。

[0048] 图 6 中所示的图 1 的微电极的第五变形 501 不同于图 2 的微电极之处在于,其尖端 511 被提供有用于一旦被插入软组织时固定该电极免于被意外退出的倒钩形式的锚定装置 512。参考标号 502、503、504、506、507 标识了对应于图 2 中标记为 202、203、204、206、207 的构件。

[0049] 图 7 中所示的图 1 的微电极的第六变形 601 包括了在其前端 603 通过成尖角的尖端 611 封闭且在其后端 604 开口的管状铂合金引导部 602。该腔体填充有聚合物泡沫体。在其后端,引导部 602 被提供有信号放大器 613,绝缘的超薄线 609 从该信号放大器 613 中延伸出来。该线 609 提供信号放大器 613 和电极控制单元(未示出)之间的电连接。除了其成尖角的前端 603 尖端外,引导部 602 和信号放大器 613 由导电漆 615 封装。

[0050] 图 8 中所示的图 1 的微电极的第七变形 701 包括除了前端 603 的成尖角的尖端 711 外旋转对称的管状引导部 702。腔体 702 部分地被填充有聚合物泡沫体,从而从引导部 702 的后端 704 向前端 703 延伸的第一泡沫体部分 708 和从前端 703 向后端 704 延伸的第二泡沫体部分 708' 划界了引导部腔体的空隙的中间部分 705。

[0051] 图 9 中示出的医疗微电极的第二实施例 801 包括具有前端 803 和后端 804 的钛的固态电极引导部 802,前端 803 被提供有成尖角的尖端 811。除了在其尖端 811 外,引导部 802 由具有封闭小孔的聚合物泡沫体制成的浮性层 814 封闭,该浮性层邻接引导部 802 并紧紧地结合至其。浮性层 814 具有基本上与引导部 802 上的套一样的形式。在引导部 802 的后端,设置有电信号放大器 813,其由薄漆层 815 所密封。该放大器 813 通过绝缘的超薄金属线 809 与电极控制单元(未示出)电通信。

[0052] 图 10 中示出了本发明的医疗微电极的第二实施例的变形 901。浮性层包括间隔开的两个部分 914、914',第一部分 914 置于靠近钨的电极引导部 902 的前端 903 处,且第

二部分 914' 置于靠近钨的电极引导部 902 的后端 904。在部分 914、914' 之间延伸的引导部 902 的表面由漆 915 来绝缘。因此,仅旋转对称的尖端 911 是不绝缘的。在其后端,电极 901 具有焊接至其的超薄电绝缘线 909,提供与内部或外部有形地设置于距离电极 901 一端距离处的电极控制单元(未示出)的电通信。

[0053] 图 11 示出图 10 的电极被结合至碳水化合物矩阵 920 的本体内,通过该矩阵,在不危害其物理整体性的情况下,微电极 901 可被插入软组织。一旦插入,矩阵本体 902 可由液体状体液所溶解,从而建立电极与组织的物理接触。矩阵本体 920 是旋转对称的且被如此设置围绕电极 901 以使其旋转轴与电极 901 的旋转轴重合。在其前端,矩阵本体 902 具有成尖角的尖端 921。

[0054] 本发明的电极的尺寸设置

[0055] 以如下多个实例示出使得电极的密度接近 1.0 的本发明的电极的径向尺寸选择。电极的外径被设置为 $100\ \mu\text{m}$ 。通过将电极层的厚度乘以期望的大小因子,获得更厚或更薄的电极的径向尺寸。在示例中,其中电极尖端的轴向长度被假设为相对于电极引导部的全部长度而言可被忽略。

[0056] 示例 1

[0057] 管状银引导部,图 12a; $d_{\text{Ag}}=10.4$ 。内(腔体)径: $95\ \mu\text{m}$ 。密度(计算出的):1.01。

[0058] 示例 2

[0059] 管状金引导部,图 12b; $d_{\text{Au}}=19.3$ 。内(腔体)径: $97.3\ \mu\text{m}$ 。密度(计算出的):1.03。

[0060] 示例 3

[0061] 管状双层引导部,图 12c。外层金, $d_{\text{Au}}=19.3$,内层钛, $d_{\text{Ti}}=4.5$ 。内(腔体)径: $92\ \mu\text{m}$;钛层厚度: $7\ \mu\text{m}$;金层厚度: $1\ \mu\text{m}$ 。密度(计算出的):0.986。

[0062] 示例 4

[0063] 管状双层引导部,图 12d。外层金, $d_{\text{Au}}=19.3$,内层钛, $d_{\text{Ti}}=4.5$ 。内(腔体)径: $92\ \mu\text{m}$;钛层厚度: $7.5\ \mu\text{m}$;金层厚度: $0.5\ \mu\text{m}$ 。腔体填充聚氨酯泡沫体, $d_{\text{PUF}}=0.20$ 。密度(计算出的):0.963。

[0064] 示例 5

[0065] 覆盖有具有封闭小孔的聚氨酯泡沫体的金线引导部,图 12e。 $d_{\text{Au}}=19.3$; $d_{\text{PUF}}=0.24$ 。金线的直径: $40\ \mu\text{m}$ 。密度(计算出的):1.00。

[0066] 示例 6

[0067] 覆盖有具有封闭小孔的聚氨酯泡沫体的管状钛引导部,图 12f。 $d_{\text{Ti}}=4.5$; $d_{\text{PUF}}=0.20$ 。钛引导部的外径: $70\ \mu\text{m}$;内(腔体)径: $53\ \mu\text{m}$ 。密度(计算出的):1.04。

[0068] 示例 7

[0069] 使用直径约 $60\ \mu\text{m}$ 的聚苯乙烯珠通过 US7,393,446B2 的电铸方法制造多孔镍引导部。该引导部的外径: $500\ \mu\text{m}$ 。可制造具有约 1.1 的密度的引导部作为通过改变电铸的持续时间而制造的一系列引导部中的一个。一旦形成具有开口小孔的细胞状金属结构,通过浸透丙酮,聚苯乙烯矩阵被移除。该圆柱形多孔镍引导部充分被丙醇漂清、干燥,然后电镀金至约 $10\ \mu$ 的涂层厚度从而仍保持这些小孔是开口的。该引导部充分地由水、然后用丙醇漂清、然后干燥。引导部的一端用乙炔灯小心地加热从而使其收缩形成较钝的尖端薄的绝缘铜线通过焊接附连至该引导部的另一端。除了收缩的尖端部分外,电极引导部被浸入

聚亚胺酯的溶液(THF 中 Tecoflex® 溶液等级 SG-85A、Lubrizol 公司 Corporation、克利夫兰、俄亥俄)(20%, w/w)) 中来封闭这些小孔并使得电极引导部的主要部分绝缘。用于本发明的其他浸涂材料,诸如 Thoralon®, 包括包含由聚四亚甲基氧化物制成的较软的部分和由 4,4'-二苯基甲烷二异氰酸盐和乙二胺(BPS-215、Thoratec 公司、普莱森顿、加利福尼亚州)制成的较硬部分的聚醚氨酯尿素。

[0070] 本发明的电极的制造

[0071] 本发明的管状电极可由相应的金属微管制成。可通过,例如,对于诸如铝或铁之类次昂贵的贵金属电镀像银、金、铂、等还有铜的贵金属、接着由像盐酸之类的非氧化性强酸来溶解该次昂贵的贵金属来获得贵金属的微管。微管的前端可通过对于原始管的较短部分加热到略低于其熔点,然后在这个温度将其端部向相反方向拉伸、接着将温度提升至熔点从而被精细地拉出的部分塌缩。然后管被拉开,且获得两个成尖角的、尖锐的或圆形(取决于材料和加工条件)的微管,该微管可被切割为期望的长度。可选地,可通过焊接,任选地在焊接前平坦化端部部分,来在微管一端封闭微管。前端被封闭的微管的后端可通过,例如,被推入开口端达期望距离的略微圆锥的聚乙烯或聚丙烯插头,来密封。通过注入在诸如丙烷或丁烷之类的高度挥发性溶剂中的预聚合物溶液或悬浮液、接着通过对于被填充的微管的缓和加热,来完成对于微管的腔体填充聚合物泡沫体。颗粒状的固体填充物可被倒入腔体中并且如果必要的话通过合适尺寸的活塞在那里被压缩。

[0072] 适用于本发明的导电聚合物包括聚亚乙基二氧噻吩、聚苯胺、聚乙炔、和聚吡咯。

[0073] 可通过例如将线状电极设置在包括被填充有上述预聚合物溶液或悬浮液的容器的封闭的间格中,将线状电极浸在该溶液或悬浮液中、将它们从溶液或悬浮液中取出、关闭该容器、接纳空气、特别是湿润的空气到该间格中、将这样覆盖的电极存储在湿润的环境中直到聚合物完全固化,来用聚合物泡沫体覆盖线状电极。在线上具有封闭的小孔的聚合物层的厚度可通过控制容器中聚合物溶液或悬浮液的黏度和/或溶液或悬浮液的温度和/或溶剂的类型来控制。

[0074] 可通过向电极的期望部分应用电绝缘漆来获得超薄绝缘层。可选地或附加地,例如,可使用帕利灵 -C 的绝缘涂层。

[0075] 包括多孔金属结构的本发明的电极可,例如,由 US7,393,446B2 中描述的方法来制造。

[0076] 本发明的电极可以 W02007/040442A1 中描述的基本相同的方式被成束或堆叠。本发明的实施例的电极还可被结合至像 W02008/091197A1 中描述的阵列中。用于将本发明的电极和本发明的电极束或电极束的阵列结合到可溶解于体液中的刚性矩阵本体的合适步骤在 W02009/075625A1 中被公开。

[0077] 将本发明的微电极嵌入可溶解矩阵的方法

[0078] 用于嵌入本发明的微电极的方法包括提供固定装置、将电极和任选的要嵌入的附加构件(诸如光学纤维、收缩性构件等)以期望的配置固定在该固定装置中、施加套覆盖在如此被固定的电极和附件上除了其近端耦合部分、在电极上施加第一矩阵材料的溶液或悬浮液从而使得覆盖电极的要被嵌入的部分、允许矩阵溶液或悬浮液的溶剂或分散剂分别蒸发或硬化、移除该套、且从固定装置上释放该电极。为了将电极嵌入在两个矩阵材料中从而形成相应的矩阵间格(各自封闭电极的一部分),如上所述由固定装置固定的电极的合适的

部分被涂覆有第一矩阵材料的溶液或悬浮液,其溶剂 / 分散剂随后被蒸发,然后用第二矩阵材料的溶液或悬浮液涂覆电极的剩余将被涂覆的部分、随后蒸发第二矩阵材料的溶液 / 悬浮液、并从固定装置上释放该电极。在本方法中,电极优选地被置于低湿润性的平滑材料(诸如多氟碳氢化合物聚合物或硅橡胶)的套中并被固定在其中。为了帮助溶剂蒸发,套的材料有利地是多孔的、特定是微多孔的。在施加并干燥矩阵材料(多个)之后,电极从套中被取出。如何期望的活,可将药物或药物组合结合至该矩阵中。

[0079] 将本发明的电极嵌入到两个矩阵材料中形成不同的矩阵间格的可选方法,包括,将整个电极嵌入第一矩阵材料中、溶解第一矩阵材料的一部分,优选是从远端延伸的远端部分、通过例如依靠施加在未被嵌入的远端部分上的套用第二矩阵材料覆盖电极的未被嵌入的远端部分、用第二矩阵材料的溶液或悬浮液填充该套、蒸发溶剂以干燥 / 硬化该第二矩阵材料、并移除该套。

[0080] 通过使用单个涂覆技术或涂覆技术的组合来涂覆本发明的电极,诸如通过浸涂、旋涂、包括挤出、压模、和注模的熔化工艺、或不同技术的组合。

[0081] 在逐步工序的代表性示例中,电极首先用溶于合适的溶剂中的合适的可吸收聚合物或聚合物的混合(特定地是胶原质、凝胶、聚乙烯醇、和淀粉)浸涂。还可使用其他聚合物。用本领域技术人员已知的方式来控制聚合物层的厚度。然后,该涂层经受干燥步骤。浸涂和干燥步骤可被进行一次或可被重复,这取决于所需要的最终涂层的厚度。在下个步骤中,该聚合物被装填药物。该电极被淹没在包含药物的溶液中。所使用的溶剂应该是其中聚合物膨胀(swell)且药物溶解的一种溶剂。在合适的接触时间后,诸如从小于一秒到5分钟或更长,电极从溶液中被移除且通过溶剂的蒸发(可能在减少的压力下)来干燥该矩阵。

[0082] 在一锅法工序(one-pot procedure)中,为了期望的涂层厚度和,任选地,期望的药物装填,电极被淹没在最佳浓度的聚合物与所选药物的溶液中。然后,可能在减少的压力下,电极从溶液中被移除且溶剂被蒸发。

[0083] 可选地,通过旋涂来生成涂层,其中在合适的溶剂中任选地包含药物或药物组合的聚合物溶液被喷洒在电极本体上。通过喷洒和干燥(蒸发)周期的次数以及溶液中聚合物和药物的量,可控制涂层的厚度。

[0084] 本发明还包括的是,部分被水解的溶于水的聚合物(诸如聚乙烯醇、聚丙烯酸和聚丙烯酸的衍生物,如,聚(异丙基丙烯酰胺))制成的水凝胶涂层。温度增加使得这些水凝胶收缩,藉此排出被结合在涂层中的药物或药物组合。可选地,温度敏感的水凝胶是聚(丙烯酰胺)和聚(丙烯酸)的互穿水凝胶网络,且温度增加使得水凝胶膨胀,藉此容许药物散出凝胶之外。

[0085] 本发明还包括了使用聚合物或聚合物混合用于电触发的释放,诸如聚乙烯醇 / 壳聚糖。

[0086] 以上述为单个电极所描述的基本相同的方式,可将本发明的电极束和电极和电极束阵列嵌入在矩阵中。

[0087] 用途

[0088] 本发明还涉及使用嵌入矩阵的电极、嵌入矩阵的电极束、或嵌入矩阵的电极束的阵列在通过对氧化还原反应和损伤组织的测量来进行长期神经刺激以及对神经元电活动和神经递质浓度进行多通道记录中的应用,其目的是科学、医疗以及动物护理。

[0089] 根据本发明的优选方面,本发明的微电极束、微电极或微电极束的阵列被用于患者或动物用于:记录来自在脑部和/或脊髓损坏之后剩余的神经的信号;刺激神经元来补偿丢失的功能;通过刺激止痛脑干中心来缓解疼痛;提供减轻或减少帕金森综合征中的颤抖或其它运动症状;通过在基底神经元或关联核子内的刺激来减轻或减少舞蹈症和其他非随意运动;在阿尔茨海默疾病或其它变性疾病的情况下通过刺激胆碱能和/或单胺能核来提高记忆力;通过刺激脑边缘中心或其它脑区域来控制情绪、攻击行为、焦虑、恐惧、感动、过度性行为、阳痿、进食干扰;通过刺激大脑皮质中的剩余连接或减少的运动神经通道来提供中风或脑/脊髓受损之后的患者康复;在脊髓受损之后通过刺激脊髓中的相关部分来提供对诸如膀胱和肠清空之类的脊髓功能的控制的重新建立;通过刺激抑制脊椎递减的中心或合适的小脑区域来提供对于痉挛的控制;通过对于脊髓和脑部中相关核子的刺激来提供体觉、听觉、视觉、嗅觉感觉的重新建立。

[0090] 根据本发明的另一个优选方面,本发明的微电极束、微电极或微电极束的阵列被用于患者或动物用于组合的监测和刺激,特定地用于:通过耦合至用于传递癫痫药物或电刺激的被植入癫痫原性病变的电极来监测癫痫发作;通过记录中央运动命令、接着通过刺激运动系统的距离损伤较远的执行部分,来补偿运动系统中丢失的连接;记录血糖浓度来控制激素释放。

[0091] 根据本发明的又一个优选方面,本发明的微电极束、和微电极或微电极束的阵列被用于患者或动物,通过使足够幅值的电流流过所述电极、电极束、或电极束阵列,用于局部损伤的组织、特别是肿瘤或异常活跃或致癫痫的神经组织。

[0092] 在生物医学研究中,使用本发明的微电极、微电极束、和微电极或微电极束的阵列可用于研究脑部和脊髓的正常和病态功能,特别是在较长时间段内。

[0093] 在具有神经假体设备的患者中,本发明的微电极、微电极束、和微电极或微电极束的阵列可被用于在神经和所述设备之间形成接口。

[0094] 在患者或动物中,本发明的微电极、微电极束、和微电极或微电极束的阵列可被用于控制内分泌或外分泌器官的功能,诸如控制激素分泌。

[0095] 在患者或动物中,本发明的微电极、微电极束、和微电极或微电极束的阵列可被用于控制一个或多个骨骼肌或心肌的功能。

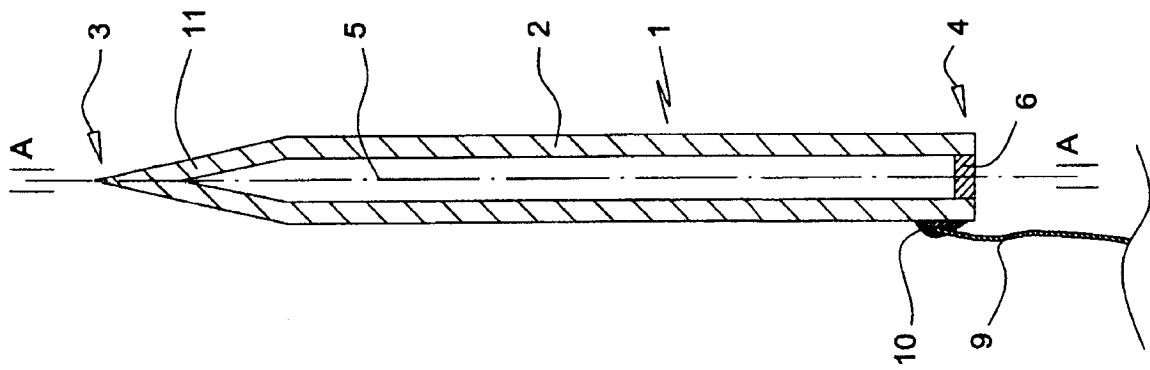


图 1

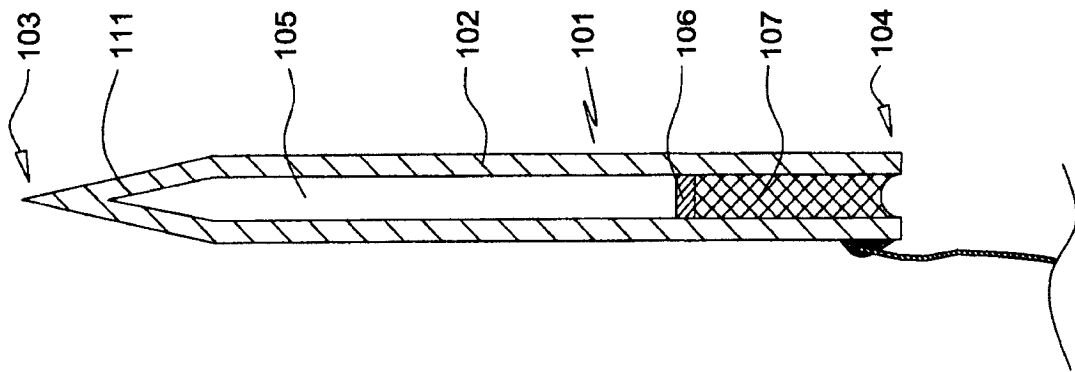


图 2

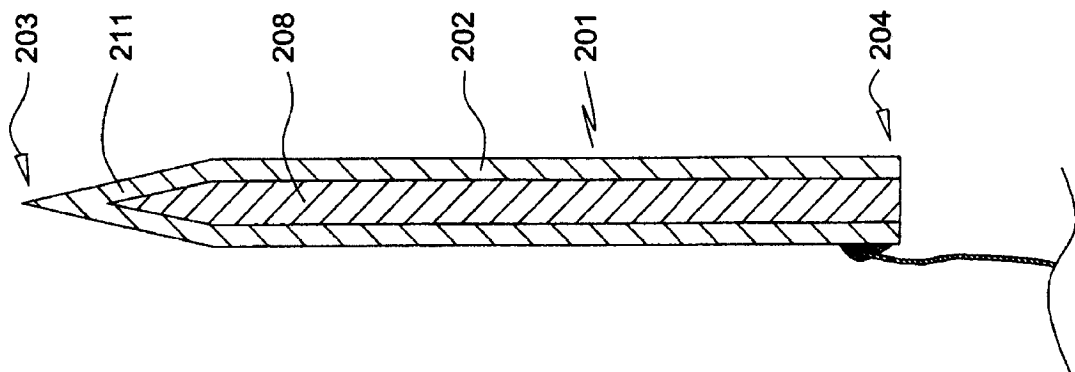


图 3

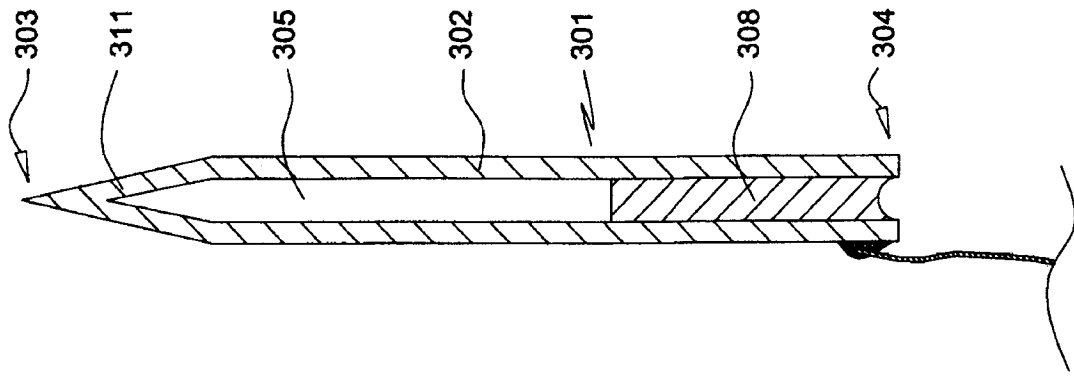


图 4

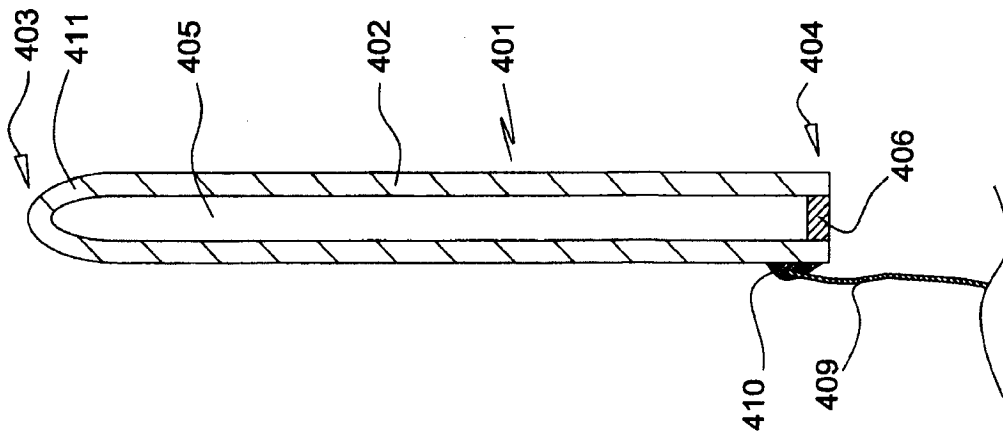


图 5

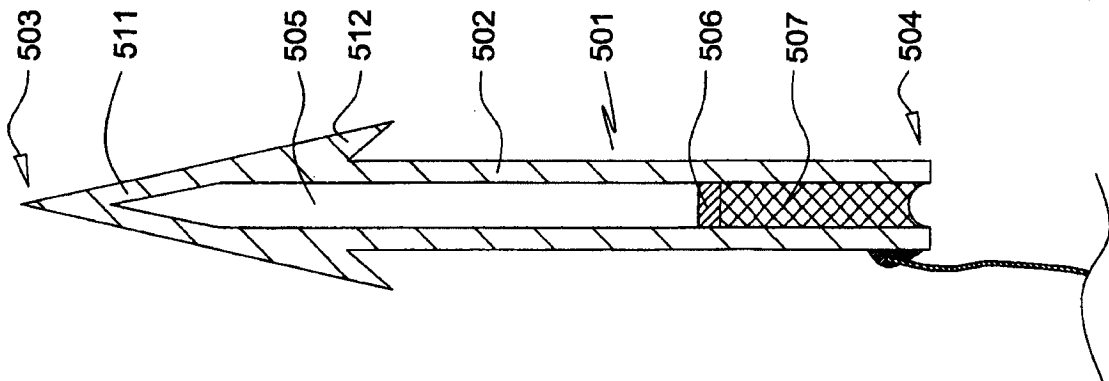


图 6

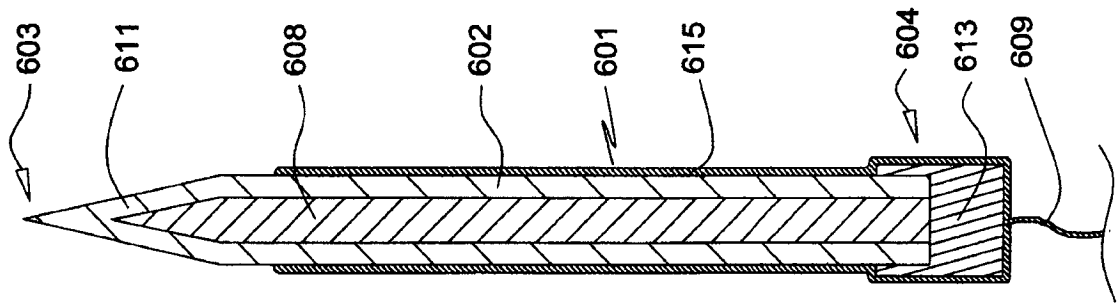


图 7

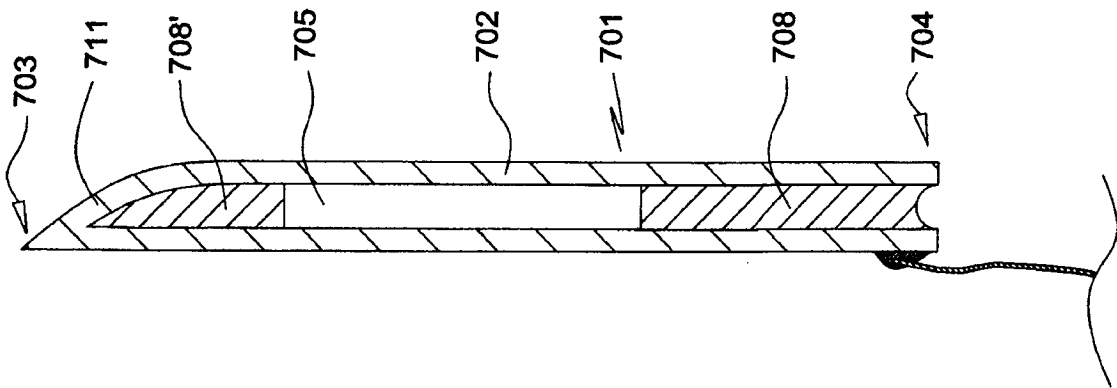


图 8

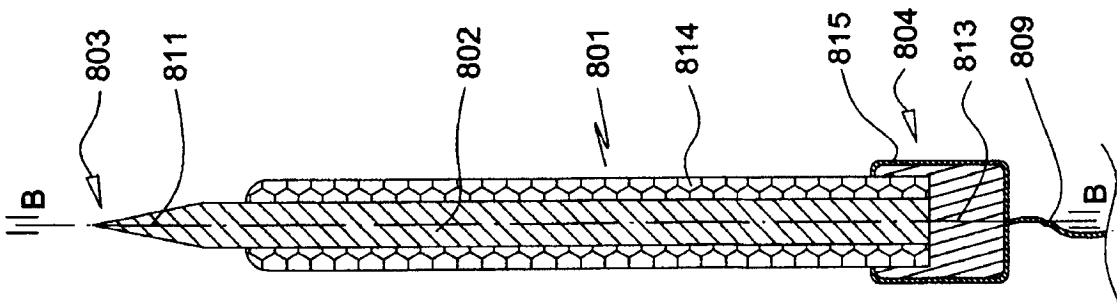


图 9

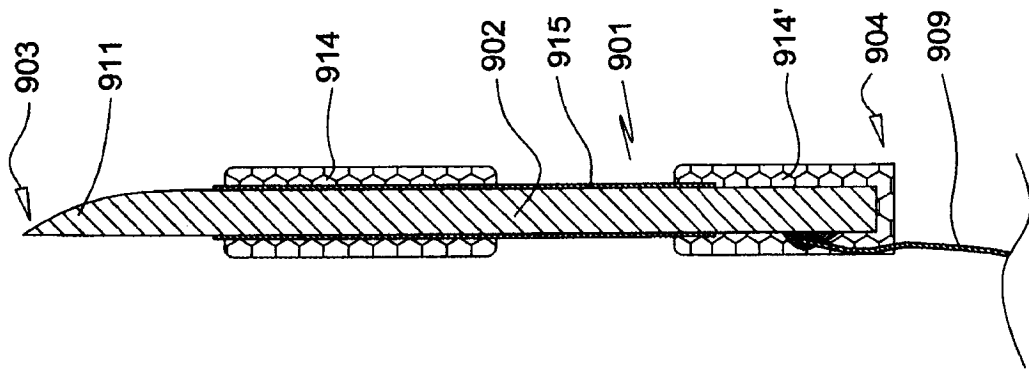


图 10

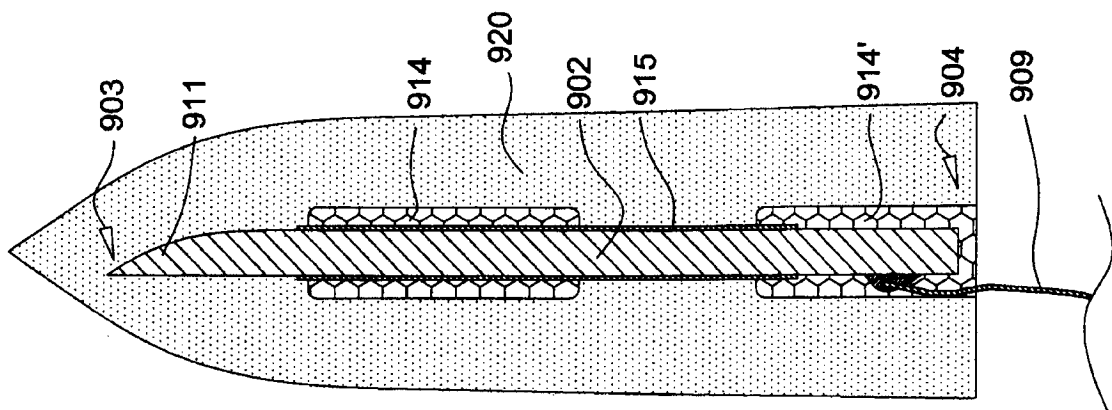


图 11

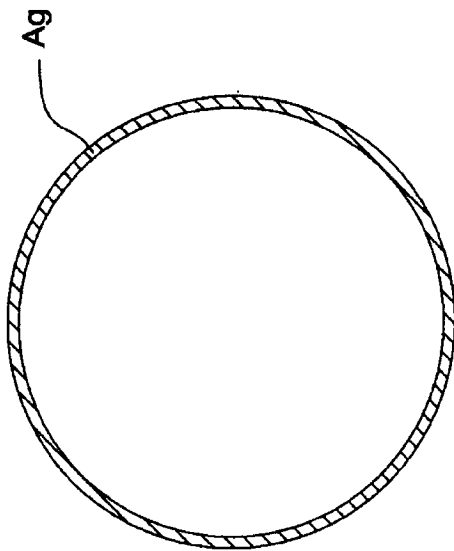


图 12a

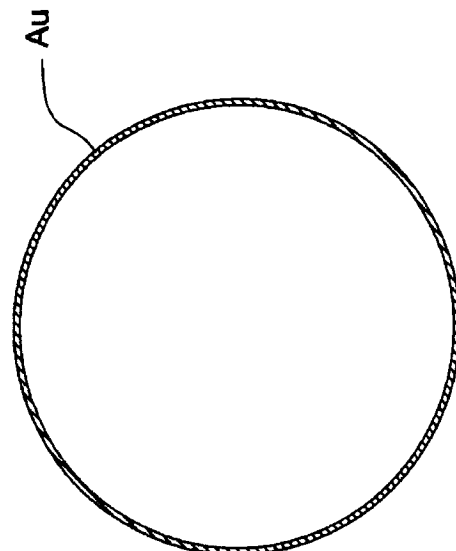


图 12b

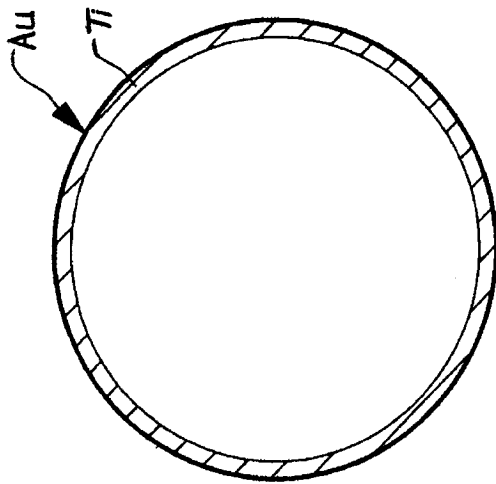


图 12c

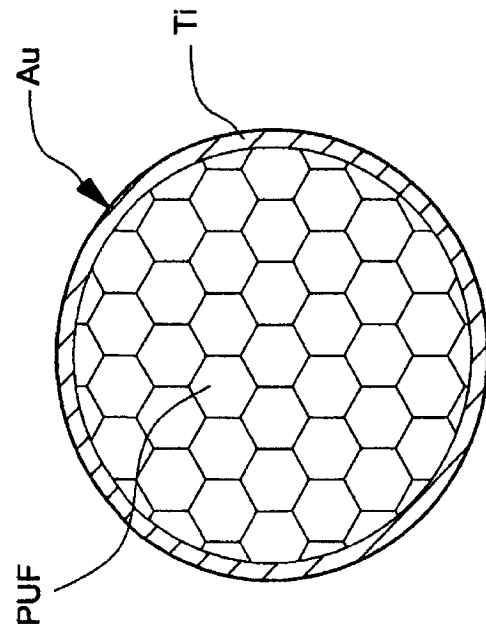


图 12d

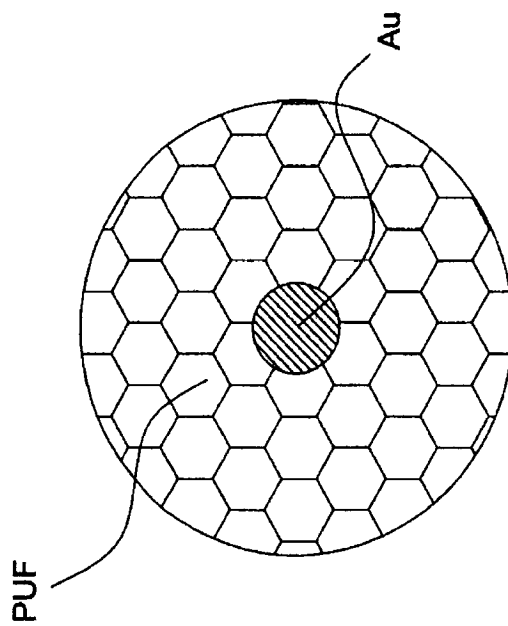


图 12e

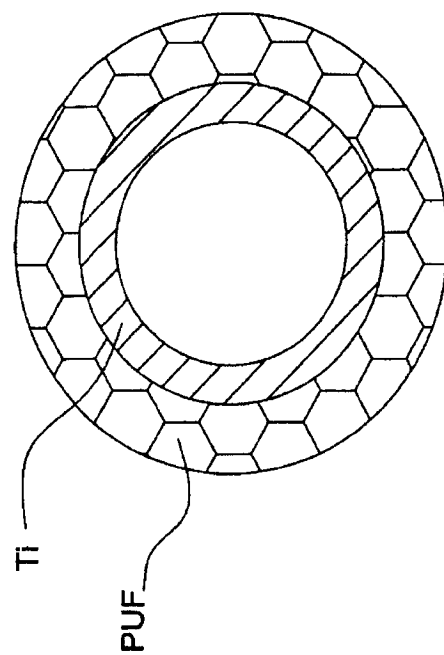


图 12f