

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-516624

(P2020-516624A)

(43) 公表日 令和2年6月11日 (2020.6.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00	4 C 0 7 6
A 6 1 B 18/12 (2006.01)	A 6 1 B 18/12	4 C 0 8 2
A 6 1 N 5/10 (2006.01)	A 6 1 N 5/10 M	4 C 0 8 5
A 6 1 B 6/00 (2006.01)	A 6 1 B 6/00 3 9 0 Z	4 C 0 9 3
A 6 1 B 5/055 (2006.01)	A 6 1 B 5/055 3 9 0	4 C 0 9 6
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-555229 (P2019-555229)
 (86) (22) 出願日 平成30年4月5日 (2018.4.5)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年11月5日 (2019.11.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/026291
 (87) 国際公開番号 W02018/187594
 (87) 国際公開日 平成30年10月11日 (2018.10.11)
 (31) 優先権主張番号 62/483, 274
 (32) 優先日 平成29年4月7日 (2017.4.7)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/645, 677
 (32) 優先日 平成30年3月20日 (2018.3.20)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 519357903
 ビュー ポイント メディカル, インコーポレーテッド
 VIEW POINT MEDICAL, INC.
 アメリカ合衆国 92010 カリフォルニア, カールスバッド, 5621 パルマー ウェイ
 5621 Palmer Way, Carlsbad, California 92010, USA
 (74) 代理人 100105131
 弁理士 井上 満
 (74) 代理人 100105795
 弁理士 名塚 聡

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マルチモードイメージングマーカー

(57) 【要約】

患者の身体内の部位をマーキングするために使用され得るイメージングマーカーの実施形態が議論される。いくつかのイメージングマーカーの実施形態は超音波イメージングモダリティを用いた撮像に特に有用であり、いくつかのイメージングマーカーの実施形態は、複数のイメージングモダリティモードを用いた撮像に適し得る。イメージングマーカーを作製及び使用するための方法の実施形態もまた、本明細書中で議論される。

【選択図】 図 8

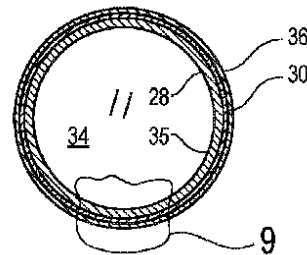


FIG. 8

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

シリカから形成される第 1 の内側層と、

前記第 1 の内側層の外側表面上に配置され、周囲の組織と識別できるイメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料を含むシリカから形成される第 2 の層と、

前記第 1 の内側層の内側表面内に配置された中空の空隙

を含むシェル本体を有する、マルチモードイメージングのためのシリカシェル。

【請求項 2】

前記第 2 の層の外側表面上に配置された疎水性ポリマーコーティングをさらに含む、請求項 1 に記載のシリカシェル。

【請求項 3】

前記疎水性ポリマーコーティングがオクチルトリエトキシシランを含む、請求項 2 に記載のシリカシェル。

【請求項 4】

前記シェル本体が、約 50 nm ~ 約 2.2 ミクロンの外側横方向寸法を有する、請求項 1 に記載のシリカシェル。

【請求項 5】

前記シェル本体が、約 1.8 ミクロン ~ 約 2.2 ミクロンの外側横方向寸法を有する、請求項 4 に記載のシリカシェル。

【請求項 6】

前記第 2 の層の前記イメージング材料が、直接目視観察による画像形成のための染料を含む、請求項 1 に記載のシリカシェル。

【請求項 7】

前記染料がメチレンブルーを含む、請求項 6 に記載のシリカシェル。

【請求項 8】

前記第 2 の層の前記イメージング材料が放射線不透過性材料を含む、請求項 1 に記載のシリカシェル。

【請求項 9】

前記第 2 の層の前記イメージング材料が MRI イメージング材料を含む、請求項 1 に記載のシリカシェル。

【請求項 10】

テンプレート上にシリカから第 1 の内側層を形成するステップと、

焼成によって前記テンプレートを除去するステップと、

シリカを含み、イメージング材料と混合された第 2 の層を前記第 1 の内側層の外側表面上に塗布するステップ

を有する、マルチモードイメージングのためのシリカシェルを製造する方法。

【請求項 11】

前記第 2 の層の外側表面上に疎水性ポリマーコーティングを適用するステップをさらに含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

イメージング材料と混合された第 2 の層を適用するステップが、直接目視観察によるイメージングのために構成された染料と混合された第 2 の層を適用するステップを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

直接目視観察によるイメージングのために構成された染料と混合された第 2 の層を適用するステップが、メチレンブルーと混合された第 2 の層を適用するステップを含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

イメージング材料と混合された第 2 の層を適用するステップが、放射線不透過性材料と混合された第 2 の層を適用するステップを含む、請求項 10 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

イメージング材料と混合された第2の層を適用するステップが、MRIイメージング材料と混合された第2の層を適用するステップを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項 16】

複数のシリカシェルであって、各シリカシェルは、シリカから形成される層と、前記シリカから形成される層の内側表面内に配置される中空ボイドとを有するシェル本体を含む、前記複数のシリカシェルと、

患者の周囲組織と識別できるイメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料と、

前記複数のシリカシェル及び前記イメージング材料の周りに配置され、膨張可能なゲルマーカー本体を形成するゲル材料

を含む、超音波イメージングのためのマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項 17】

前記複数のシリカシェルが、

シリカから形成される第1の内側層と、

前記第1の内側層の外側表面上に配置され、周囲の組織と識別できるイメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料を含むシリカから形成される第2の層と、

前記第1の内側層の内側表面内に配置された中空の空隙

を含むシェル本体を含む、請求項16に記載のマルチモード複合ゲルマーカー；

【請求項 18】

前記複数のシリカシェルが、前記第2の層の外側表面上に配置された疎水性ポリマーコーティングをさらに含む、請求項17に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項 19】

前記疎水性ポリマーコーティングがオクチルトリエトキシシランを含む、請求項18に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項 20】

前記ゲル材料が吸湿性ゲル材料を含む、請求項17に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項 21】

前記吸湿性ゲル材料がキトサンを含む、請求項20に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項 22】

前記ゲル材料がポリエチレングリコールを含む、請求項17に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項 23】

前記第2の層の前記イメージング材料が、直接目視観察によるイメージングのための染料を含む、請求項17に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項 24】

前記染料がメチレンブルーを含む、請求項23に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項 25】

前記第2の層の前記イメージング材料が放射線不透過性材料を含む、請求項17に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項 26】

前記第2の層の前記イメージング材料がMRIイメージング材料を含む、請求項17に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項 27】

前記ゲル材料によってカプセル化された放射線不透過性マーカーをさらに含む、請求項17に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項 28】

10

20

30

40

50

前記ゲル材料によってカプセル化されたMRI画像化可能なマーカーをさらに含む、請求項17に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項29】

膨張可能な前記ゲルマーカー本体の外側表面の周りに巻き付けられるMRI画像化可能なワイヤをさらに含む、請求項17に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項30】

前記ゲル材料が、生体適合性、崩壊までの体内持続時間、膨張比、膨張率に特有な特性を含む、請求項17に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項31】

膨張可能な前記ゲルマーカー本体が非膨張状態で約2mm～約40mmの長さ及び約0.5mm～約2mmの横断寸法を有する、請求項17に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

10

【請求項32】

膨張可能な前記ゲルマーカー本体が約1:1.5～約1:10の乾燥した非膨張状態から水飽和膨張状態へのサイズ膨張比を有する、請求項17に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

【請求項33】

膨張可能な前記ゲルマーカー本体が、約1:2～約1:3の乾燥した非膨張状態から水飽和膨張状態へのサイズ膨張比を有する、請求項32に記載のマルチモード複合ゲルマーカー。

20

【請求項34】

内部キャビティと、スライドボアと、収縮スロットとを含むハンドルと、

その長さにわたって延在する内側管腔を有するカニューレと、

前記カニューレの前記内側管腔内に配置され、前記ハンドルに固定された近位端を有する位置決めロッドと、

前記カニューレの近位端に固定され、前記カニューレの前記内側管腔と同軸の内側管腔を有し、前記ハンドルの前記スライドボア内でスライドすることで前記カニューレと前記位置決めロッドとの間の相対的な軸方向変位を与える前記収縮シャトルと、

前記収縮シャトルに固定された収縮ノブであって、前記カニューレの遠位端が前記位置決めロッドの遠位端を超えて遠位に延在する遠位側軸方向位置と前記カニューレの遠位端が前記位置決めロッドの遠位端の近位に配置された近位側軸方向位置の間で、前記収縮スロットが前記収縮ノブと前記カニューレの軸方向移動を機械的に制限するように前記ハンドルの前記収縮スロット内で遠位側軸方向位置に配置された前記収縮ノブと、

30

前記収縮ノブ及びカニューレが遠位側軸方向位置にある状態で、前記カニューレの遠位端と前記位置決めロッドの遠位端との間の前記カニューレの前記内側管腔内に形成されたキャビティ内に配置された非膨張状態の複合ゲルマーカー

を有する、患者の皮下組織内の標的部位にマルチモード複合ゲルマーカーを送達するためのアプリケーション。

【請求項35】

前記ハンドルの前記内部キャビティの内側表面に固定され、当該内側表面から内側に延びる第1のタブと、

40

前記カニューレ及び前記位置決めロッドの長手方向軸に実質的に平行な方向に沿って前記第1のタブに対して重なり合った構成で前記収縮シャトルから外向きに延在する第2のタブであって、前記第1のタブと第2のタブの間の重なり合いを排除するように前記収縮ノブが押し下げられるまで、遠位側軸方向位置にある間の前記収縮ノブの近位側への収縮が前記第1のタブと第2のタブとの重なり合った構成によって機械的に防止される、前記第2のタブ

を有するインターロックをさらに含む、請求項34に記載のアプリケーション。

【請求項36】

取り外し可能なインターロックであって、前記収縮ノブが遠位側軸方向位置にあるとき

50

に前記収縮ノブの近位側の前記収縮スロットにスナップ嵌合し、それによって、前記取り外し可能なインターロックが前記収縮スロットから手動で取り外されるまで、前記収縮ノブの近位側への収縮を機械的に防止する、前記取り外し可能なインターロックをさらに有する、請求項 3 4 に記載のアプリケーション。

【請求項 3 7】

内側管腔を有するルアー装具をさらに含み、前記ルアー装具は前記収縮シャトルの遠位端に配置及び固定され、前記ルアー装具の内側管腔が前記カニューレの内側管腔と流体連通する、請求項 3 4 に記載のアプリケーション。

【請求項 3 8】

剛性管状本体を含み、前記カニューレ上に取り外し可能に配置されるシールドをさらに有する、請求項 3 4 に記載のアプリケーション。

10

【請求項 3 9】

前記シールドは、前記シールドの前記剛性管状本体の近位端に固定されたルアー装具をさらに有する、請求項 3 8 に記載のアプリケーション。

【請求項 4 0】

前記複合ゲルマーカーが、超音波イメージングのためのマルチモード複合ゲルマーカーを含み、

複数のシリカシェルであって、各シリカシェルは、シリカから形成される層と、前記シリカから形成される層の内側表面内に配置される中空ボイドとを有するシェル本体を含む、前記複数のシリカシェルと、

20

患者の周囲組織と識別できるイメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料と、

前記複数のシリカシェル及び前記イメージング材料の周りに配置され、膨張可能なゲルマーカー本体を形成する吸湿性ゲル材料を含む、請求項 3 4 に記載のアプリケーション。

【請求項 4 1】

前記複数のシリカシェルが、

シリカから形成される第 1 の内側層と、

前記第 1 の内側層の外側表面上に配置され、周囲の組織と識別できるイメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料を含むシリカから形成される第 2 の層と、

前記第 1 の内側層の内側表面内に配置された中空の空隙

30

を含むシェル本体含む複数のシリカシェルを含む、請求項 4 0 に記載のアプリケーション。

【請求項 4 2】

前記カニューレの内側管腔の遠位端に配置されたプラグをさらに含み、前記プラグは、前記カニューレの内側管腔の内側表面及び前記複合ゲルマーカーの外側表面に着脱可能に固定される、請求項 3 4 に記載のアプリケーション。

【請求項 4 3】

プラグがポリエチレングリコールを含む、請求項 4 2 に記載のアプリケーション。

【請求項 4 4】

前記位置決めロッドの長手方向軸に実質的に垂直に位置する実質的に平面の構成を有し、前記カニューレが摺動可能に配置される開口を有する調整可能なスタンドオフをさらに有し、前記調整可能なスタンドオフは、その遠位端で前記調整可能なスタンドオフに固定された剛性スタンドオフシャフトに支持され、その近位端でラチェットシャトルに固定される、請求項 3 4 に記載のアプリケーション。

40

【請求項 4 5】

前記ラチェットシャトルは、前記ラチェットシャトルが付勢力に抗して半径方向に押し下げられたときに、前記ラチェットシャトル及び調整可能なスタンドオフが前記カニューレの位置に対して軸方向に自由に平行移動されるように、前記ハンドルに連結される、請求項 4 4 に記載のアプリケーション。

【請求項 4 6】

前記カニューレの内側管腔内に配置された位置決めロッドの遠位端とカニューレの遠位

50

端の間の前記カニューレの内側管腔内のキャビティ内に配置された複合ゲルマーカーが標的部位に対して所望の位置となるように、患者の身体の表面下の患者の身体内の標的部位にアプリケータの前記カニューレの遠位端を前進させるステップと、

カニューレの内側管腔の内側表面の外側半径方向の拘束が複合ゲルマーカーから除去されるまで、標的部位の組織、複合ゲルマーカー、位置決めロッド、及びアプリケータのハンドルに対してアプリケータのカニューレ及び収縮ノブを近位方向に収縮させて複合ゲルマーカーを標的部位に展開するステップと、

カニューレ及び位置決めロッドを患者の身体から引き抜くステップと、

その後、標的部位及び複合ゲルマーカーを超音波イメージングで画像化するステップを有する、患者の身体内の標的部位をマーキングし、超音波撮像する方法。

10

【請求項 47】

前記複合ゲルマーカーの展開の前に、蛍光透視法を用いて前記患者の身体内の前記標的部位を特定することをさらに含む、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記カニューレの遠位端を前記標的部位に前進させる前に、前記アプリケータの前記カニューレからシールドを除去するステップをさらに含む、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 49】

前記標的部位に隣接する位置に導入器を前進させ、次いで、前記導入器の内側管腔を通して前記アプリケータの前記カニューレを前記標的部位に前進させることをさらに含む、請求項 46 に記載の方法。

20

【請求項 50】

前記複合ゲルマーカーの展開前に、前記アプリケータのルアー装具を前記導入器のルアー装具に係合させるステップをさらに含む、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

患者の身体の前記肺組織内に配置された標的部位をマーキングし、超音波イメージングする方法であって、

複合ゲルマーカーが標的部位から患者の肺の外表面レベルまで延在した状態で患者の肺組織内の前記標的部位に前記複合ゲルマーカーを展開するステップと、

複合ゲルマーカーを通して肺の外表面レベルから標的部位まで伝搬する超音波イメージング信号で肺の外表面レベルから複合ゲルマーカーを通して標的部位まで標的部位及び複合ゲルマーカーを画像化するステップを含む、方法。

30

【請求項 52】

前記複合ゲルマーカーを展開するステップが、

複数のシリカシェルであって、各シリカシェルは、シリカから形成される層と、前記シリカから形成される層の内側表面内に配置される中空ポイドとを有するシェル本体を含む、前記複数のシリカシェルと、

患者の周囲組織と識別できるイメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料と、

前記複数のシリカシェル及び前記イメージング材料の周りに配置され、膨張可能なゲルマーカー本体を形成するゲル材料を含む超音波イメージングのために前記複合ゲルマーカーを展開するステップを含む、請求項 51 に記載の方法。

40

【請求項 53】

前記複合ゲルマーカーを展開するステップが、前記複合ゲルマーカーを展開するステップを含み、前記複合ゲルマーカーの複数のシリカシェルは、

シリカから形成される第 1 の内側層と、

前記第 1 の内側層の外側表面上に配置され、患者の周囲の組織と識別できるイメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料を含むシリカから形成される第 2 の層と、

前記第 1 の内側層の内側表面内に配置された中空の空隙

を含む、請求項 52 に記載の方法。

50

【請求項 5 4】

前記複合ゲルマーカーを展開するステップの前に、コンピュータ断層撮影法を用いて、前記患者の肺内の前記標的部位を同定及び位置特定するステップをさらに含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記標的部位が腫瘍を含み、前記複合ゲルマーカーを展開するステップの前に前記標的部位から組織生検試料を除去することをさらに含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記標的部位に前記複合ゲルマーカーを展開するステップは、前記組織生検試料の除去によって作製されたチャンネル内にアプリケータのカニューレを前進させるステップをさらに含む、請求項 5 5 に記載の方法。

10

【請求項 5 7】

前記複合ゲルマーカーを展開するステップが、アプリケータのカニューレと前記カニューレの遠位端に配置された前記複合ゲルマーカーとを肺組織の外側表面レベルから前記標的部位まで前進させるステップと、位置決めロッドの遠位端を用いて前記標的部位に対する前記複合ゲルマーカーの軸方向位置を維持しながら、前記カニューレを近位に引き出すこととを含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記カニューレを、導入器の内側管腔を通して前記標的部位まで前進させるステップをさらに含む、請求項 5 7 に記載の方法。

20

【請求項 5 9】

前記標的部位を画像化することと、複合ゲルマーカーコンピュータ断層撮影画像化とをさらに含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記標的部位は腫瘍を含み、さらに、超音波イメージングガイダンスを使用しながら、前記腫瘍を外科的に切除することを含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願]

30

本出願は W . Blair によって 2017 年 4 月 7 日に出願された「マルチモードイメージングマーカー及びその方法並びに要素」という名称の米国仮特許出願第 62 / 483 , 274 号、及び W . Blair によって 2018 年 3 月 20 日に出願された「マルチモードイメージングマーカー及びその方法並びに要素」という名称の米国仮特許出願第 62 / 645 , 677 号からの優先権を主張し、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

患者の身体内の特徴を識別し、位置決めし、マーキングすることを可能にすることは、多くの有用な適用例（又は、指標 / indication）を提供する。後に画像化され得るマーカーを用いた患者の身体内の特定の領域の識別は、そのマーキングされた領域の経時的な観察、組織病変（又は、損傷 / lesion）のその後の研究または除去のための腫瘍または他のタイプの組織病変や異常の位置特定及び他の目的を含む様々な目的のために有用であり得る。特定の臨床状況では、問題の組織病変が第 1 のイメージングモダリティ（又は、手段 / modality）を使用して最も効率的に画像化され、マーキングされるが、組織病変の外科的除去などの後続の介入（又は、処置 / intervention）が、第 2 のイメージングモダリティまたは相当な時間経過後に生じる後続の介入を使用して最良に達成される場合に、困難が生じることがある。特定の臨床処置に利用可能なイメージングモダリティが、超音波エネルギー伝播を妨害する組織界面に対する高密度の空気で多孔質である肺組織の超音波イ

40

50

メージングの使用など、イメージング（又は、画像化／撮像／imaging）される組織のタイプと適合しない場合に、他の困難が生じ得る。必要とされているのは、複数のイメージングモダリティを使用して患者の身体内の関心位置をマーキングするのに有用なイメージングマーカー（又は、画像化マーカー／撮像マーカー／imaging marker）である。また、必要とされているのは、適切な期間にわたって位置決め及び機能的完全性が安定しているイメージングマーカーある。

【 0 0 0 3 】

マルチモードイメージング（又は、マルチモード画像形成）のためのシリカシェル（シリカ殻）のいくつかの実施形態は、シリカから形成される第１の内側層と、前記第１の内側層の外側表面上に配置され、周囲の組織と識別できるイメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料を含むシリカから形成される第２の層を含む。シリカシェルはまた、前記第２の層の外側表面上に配置された疎水性ポリマーコーティングを含んでもよい。

10

【 0 0 0 4 】

マルチモードイメージングのためのシリカシェルを製造する方法のいくつかの実施形態は、テンプレート上にシリカから第１の内側層を形成するステップと、焼成によってテンプレートを除去するステップと、イメージング材料（画像形成材料／造影材料）と混合されたシリカの第２の層を第１の層の外面上に塗布するステップとを含むことができる。このような方法の実施形態は、疎水性ポリマーコーティングを第２の層の外面上に塗布することをさらに含むことができる。

20

【 0 0 0 5 】

超音波イメージングのためのマルチモード複合ゲルマーカーのいくつかの実施形態は複数のシリカシェルを含むことができ、各シリカシェルは、シリカから形成された層と、シリカから形成された層の内側表面内に配置された中空ボイドとを有するシェル本体（又は、殻体／殻本体）を含む。複合ゲルマーカーはまた、周囲の組織と識別できる（とは異なる）イメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料と、膨張（又は、拡張）可能なゲルマーカー本体を形成するように複数のシリカシェル及びイメージング材料の周りに配置された吸湿性ゲル材料とを含んでもよい。そのようなマルチモード複合ゲルマーカーのいくつかの実施形態では、前記複数のシリカシェルは、シリカから形成される第１の内側層と、第１の内側層の外側表面上に配置され、周囲の組織とは異なるイメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料を含む、シリカから形成される第２の層とを有するシェル本体を含むことができる。シリカシェルはまた、第１の内側層の内側表面内に配置された中空ボイドを含む。場合によっては、疎水性ポリマーコーティングが複数のシリカシェルの第２の層の外面上に配置されてもよい。

30

【 0 0 0 6 】

患者の皮下組織内の標的部位にマルチモード複合ゲルマーカーを送達するためのアプリケーションのいくつかの実施形態は、内部キャビティと、スライドボアと、収縮スロット（後退スロット）とを含むハンドルを含み得る。アプリケーションはまた、その長さによって延在する内側管腔を有するカニューレと、カニューレの内側管腔内に配置され、ハンドルに固定された近位端を有する位置決めロッドとを含んでもよい。アプリケーションはまた、カニューレの近位端に固定され、カニューレの内側管腔と同軸の管腔を含み、ハンドルのスライドボア内でスライドすることでカニューレと位置決めロッドとの間に相対的な軸方向変位を与える収縮シャトル（後退シャトル）を有してもよい。アプリケーションはまた、前記収縮シャトルに固定された収縮ノブ（後退ノブ）であって、前記カニューレの遠位端が前記位置決めロッドの遠位端を超えて遠位に延在する遠位側軸方向位置と前記カニューレの遠位端が前記位置決めロッドの遠位端の近位に配置された近位側軸方向位置の間で、前記収縮スロットが前記収縮ノブと前記カニューレの軸方向移動を機械的に制限するように前記ハンドルの前記収縮スロット内で遠位側軸方向位置に配置された前記収縮ノブを含み得る。非膨張状態の複合ゲルマーカーは、前記収縮ノブ及びカニューレが遠位側軸方向位置にある状態で、前記カニューレの遠位端と前記位置決めロッドの遠位端との間の前記カニ

40

50

ーレの前記内側管腔内に形成されたキャビティ内に配置され得る。

【0007】

いくつかの例では、アプリケータはまた、ハンドルの内部空洞の内側に固定され、そこから内向きに延びる第1のタブと、収縮シャトルから外向きに延びる第2のタブとを有するインターロックを含んでもよい。第2のタブは位置決めロッド及びカニユーレの長手方向軸に実質的に平行な方向に沿って、第1のタブに対してオーバーラップした構成であってもよく、その結果、遠位側軸方向位置にある間の収縮ノブの近位への収縮（又は、後退）は、第1のタブと第2のタブとの間のオーバーラップを排除するように収縮ノブが押し下げられるまで、第1のタブ及び第2のタブのオーバーラップした構成によって機械的に防止される。いくつかの実施形態では、そのようなアプリケータはまた、収縮ノブが遠位側軸方向位置にあるときに、収縮ノブの近位の収縮スロット内にスナップ嵌合するスナップを有する取り外し可能なブロックを含む取り外し可能なインターロックを有し得る。この構成は、取り外し可能なインターロックが収縮スロットから手動で取り外されるまで、収縮ノブの近位への収縮を機械的に防止する役割を果たす。

10

【0008】

患者の身体内の標的部位をマーキングし、超音波撮像するいくつかの方法は、アプリケータのカニユーレの遠位端を、患者の皮膚の表面の下の患者の身体内の標的部位に前進させることを含むことができる。カニユーレの遠位端は、カニユーレの遠位端とカニユーレの内側管腔内に配置された位置決めロッドの遠位端との間のカニユーレの内側管腔内の空洞内に配置されたマルチモード複合ゲルマーカーが標的部位に対して所望の位置にあるように、前進され得る。このような方法はまた、カニユーレの内側管腔の内側表面の外側半径方向の拘束が複合ゲルマーカーから除去されるまで、標的部位の組織、複合ゲルマーカー、位置決めロッド、及びアプリケータのハンドルに対してアプリケータのカニユーレ及び収縮ノブを近位方向に収縮させて複合ゲルマーカーを標的部位に展開（又は、配備）することを含み得る。その後、カニユーレ及び位置決めロッドを患者の身体から引き抜くことができる。複合ゲルマーカー及び隣接する標的部位は、続いて、超音波イメージングによって画像化され得る。

20

【0009】

患者の身体内の肺組織内に配置された標的部位をマーキングし、超音波イメージングする方法は、複合ゲルマーカーが標的部位から患者の肺の外表面レベルまで延在した状態で患者の肺組織内の前記標的部位に前記複合ゲルマーカーを展開するステップを含み得る。その後、標的部位は、外表面レベルから標的部位まで複合ゲルマーカーを通して移動する超音波イメージング信号を用いて、患者の肺の外表面レベルからマーカーを通して標的部位まで超音波で画像化されてもよい。

30

【0010】

特定の実施形態は、以下の説明、実施例、特許請求の範囲、及び図面においてさらに説明される。実施形態のこれらの特徴は、添付の例示的な図面と併せて以下の詳細な説明からより明らかになるのであろう。

【図面の簡単な説明】

【0011】

図1は、腫瘍の外科的除去中のマルチモードイメージングの一般的なプロセスのフローチャートである。

40

【0012】

図2はテーブル上に横たわり、複数のイメージングモダリティによって撮像されている患者の概略図である。

【0013】

図3は、中空球状構造を製造するための球状テンプレートの実施形態の立面図である。

【0014】

図4は、図3のテンプレートの実施例の断面図である。

【0015】

50

図 5 は、球状シリカシェルを形成するシリカ粒子の層がその上に配置された状態のシリカ粒子の層の実施形態を有する、図 3 のテンプレート実施形態の断面図である。

【 0 0 1 6 】

図 6 は、図 5 のシリカシェルの実施形態の断面図であり、球形テンプレートは、シリカシェルの内部容積内から取り除かれている。

【 0 0 1 7 】

図 7 は、図 6 のシリカシェルの外面に配置された視覚的に識別できる染料と組み合わせられたシリカ粒子の第 2 の層の実施形態を有する、図 6 のシリカシェルの実施形態の断面図である。

【 0 0 1 8 】

図 8 は、図 7 のシリカシェルの断面図であり、疎水性ポリマーの任意の外側層が、シリカ粒子及び染料の外側第 2 層の外側表面上にコーティングされている。

【 0 0 1 9 】

図 9 は、図 8 の輪郭部分 9 - 9 によって示される図 8 のシリカシェル構造の拡大図である。

【 0 0 2 0 】

図 1 0 は、図 8 に示すシリカシェルの実施例の製造方法を示すフローチャートである。

【 0 0 2 1 】

図 1 1 は、図 8 に示すシリカシェルの実施例の製造方法を示すフローチャートである。

【 0 0 2 2 】

図 1 2 は、図 8 の複数のシリカシェル、ならびに膨張可能な親水性ゲルで互いに実質的に固定された関係で一緒に成形された少なくとも 1 つの他のマーカーの実施形態を含む複合ゲルマーカーの実施形態を作製するための成形方法の斜視図である。

【 0 0 2 3 】

図 1 3 は、図 1 2 の線 1 3 - 1 3 に沿った図 1 2 の複合ゲルマーカーの実施形態の横断面図である。

【 0 0 2 4 】

図 1 4 は、複合ワイヤの実施形態で巻回された複合ゲルマーカーの実施形態の立面図である。

【 0 0 2 5 】

図 1 5 は、図 1 2 に示す成形方法の実施例のフローチャートである。

【 0 0 2 6 】

図 1 6 は、遠位非展開位置にある細長いカニューレとカニューレ収縮ノブを有する、図 1 2 及び 1 3 に示されるような複合ゲルマーカーの実施形態の展開のための、マーカー展開デバイスとも呼ばれるアプリケータの斜視図である。

【 0 0 2 7 】

図 1 7 は、図 1 6 のアプリケータの立面図である。

【 0 0 2 8 】

図 1 8 は、図 1 6 のアプリケータの分解斜視図である。

【 0 0 2 9 】

図 1 9 は、図 1 7 の線 1 9 - 1 9 に沿った図 1 7 のアプリケータの断面拡大図である。

【 0 0 3 0 】

図 2 0 は、図 1 9 に示すアプリケータの円で囲まれた部分 2 0 - 2 0 の拡大図である。

【 0 0 3 1 】

図 2 1 は、ロック位置にあるアプリケータのハウジングのウェビングとシャトルのフィンの中に形成されたインターロックの立面図である。

【 0 0 3 2 】

図 2 2 は、ロック解除位置にある図 2 1 のインターロックを示す。

【 0 0 3 3 】

図 2 2 A は、調整可能なスタンドオフを含むアプリケータ実施形態の斜視図である。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 4 】

図 2 3 A は、遠位非展開位置にあるカニューレ及び収縮ノブを有する図 1 6 のアプリケーションの長手方向断面の立面図である。

【 0 0 3 5 】

図 2 3 B は、中間の部分的に展開された位置にあるカニューレ及び収縮ノブを有する図 1 6 のアプリケーションの長手方向断面の立面図である。

【 0 0 3 6 】

図 2 3 C は、近位展開位置にあるカニューレ及び収縮ノブを有する図 1 6 のアプリケーションの長手方向断面の立面図である。

【 0 0 3 7 】

図 2 4 A は、カニューレ内の非展開位置にある複合ゲルマーカーの実施形態を示す、図 2 3 A のアプリケーションの円で囲まれた部分 2 4 A - 2 4 A の拡大図である。

【 0 0 3 8 】

図 2 4 B は、図 2 3 B のアプリケーションの円で囲まれた部分 2 4 B - 2 4 B の拡大図であり、カニューレ内及びカニューレの外側の両方に配置された部分的に展開された位置にある複合ゲルマーカーの実施形態を示す。

【 0 0 3 9 】

図 2 4 C は、カニューレの外側及び遠位の展開位置にある複合ゲルマーカーの実施形態を示す、図 2 3 C のアプリケーションの円で囲まれた部分 2 4 C ~ 2 4 C の拡大図である。

【 0 0 4 0 】

図 2 5 は、患者の肺組織の上方に配置された生検カニューレの遠位端と、肺組織の表面の下方に位置する腫瘍とを示す、部分断面の部分的に破断した立面図である。

【 0 0 4 1 】

図 2 6 は、肺組織内に進められた図 2 5 の生検カニューレを示し、生検カニューレの遠位端は腫瘍内に配置されている。

【 0 0 4 2 】

図 2 7 は、生検カニューレの後退により腫瘍から組織サンプルを除去した後の図 2 6 の肺組織を示す。

【 0 0 4 3 】

図 2 8 は、前の生検プロセスから肺組織に残された空隙（ボイド）の上方に配置された、図 1 6 のアプリケーションのカニューレの遠位端を示す。

【 0 0 4 4 】

図 2 9 は、生検試料の除去によって残された空隙内に配置された装填されたアプリケーションのカニューレの遠位部分を示し、複合ゲルマーカーの実施形態の第 1 の端部は腫瘍内の空隙内に配置され、複合ゲルマーカーの第 2 の端部は肺の外面に隣接して配置されている。

【 0 0 4 5 】

図 3 0 は、アプリケーションの位置決めロッドが複合ゲルマーカーの第 2 の端部を押圧して、カニューレの後退中に周囲組織に対する複合マーカーの軸方向位置を維持する間の、アプリケーションのカニューレの近位への後退を示す。

【 0 0 4 6 】

図 3 1 は、生検サンプルの除去によって残された組織チャンネル内に配置された複合ゲルマーカーを示す。

【 0 0 4 7 】

図 3 2 は、マーカーの上に配置されたトランスデューサのトランスデューサウィンドウと、トランスデューサウィンドウと複合ゲルマーカーとの間に配置され、それらと接触している液体で満たされた膨張可能なレンズとを有する超音波システムによって撮像されている複合ゲルマーカーを示す。

【 0 0 4 8 】

図 3 3 は、図 3 2 の膨張した複合ゲルマーカーの超音波画像の視覚画像ディスプレイの実施形態を示す表示画面を示す。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 9 】

図 3 4 は、腫瘍組織及び複合ゲルマーカーが外科的切除によって除去された、図 3 2 の肺組織を示す。

【 0 0 5 0 】

図 3 5 は、患者の乳房組織の腫瘍内に配置された装填されたアプリケータのカニューレの遠位部分の立面図を示し、複合ゲルマーカーの第 1 の端部は空隙の底部に配置され、複合ゲルマーカーの第 2 の端部は腫瘍の外側境界に隣接して配置されている。

【 0 0 5 1 】

図 3 6 は、カニューレの後退の間、組織に対して実質的に静止したままであるアプリケータの位置決めロッドを複合ゲルマーカーの第 2 の端部に対して遠位に押し付けて複合ゲルマーカーの軸方向位置を維持しつつ、近位に後退するアプリケータのカニューレの遠位端を示す。

10

【 0 0 5 2 】

図 3 7 は、腫瘍の中心から生検試料を除去することによって残された組織チャンネル内に配置された複合ゲルマーカーを示す。

【 0 0 5 3 】

図 3 8 は、腫瘍の周辺をマーキングするために、図 3 5 ~ 3 7 の方法によって展開され、乳房組織に位置する腫瘍の両端に配置された 2 つの複合ゲルマーカーを示す。

【 0 0 5 4 】

図面は特定の例示的な実施形態を示すことを意図しており、限定するものではない。説明を明確かつ容易にするために、図面は一定の縮尺で作られておらず、場合によっては、特定の実施形態の理解を容易にするために、様々な態様が誇張または拡大されて示されていることがある。

20

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 5 5 】

上述したように、患者の身体内の特徴を識別し、位置決めし、マーキングする能力は、多くの有用な適応例を有する。後の時点で撮像され得るマーカーを用いて患者の身体内の特定の領域を識別することは、そのマーキングされた領域の経時的な観察、腫瘍または他のタイプの組織病変または異常の位置特定、後続の研究、除去、またはアブレーション（又は、切除）もしくはアジュバント療法などの他のタイプの治療、ならびに他の目的を含む、様々な目的に有用であり得る。特定の臨床状況では問題の組織病変が第 1 のイメージングモダリティを使用して最も効率的に画像化され、マーキングされるが、組織病変の外科的除去が第 2 のイメージングモダリティを使用して最良に達成される場合に、困難が生じ得る。そのような場合、位置的及び展開後のある時間にわたって安定であり、少なくとも 2 つの別個のイメージングモダリティによって撮像することができるマーカーの実施形態が有用であり得る。

30

【 0 0 5 6 】

例えば、X 線透視法、コンピュータ断層撮影（CT）イメージング、または MRI の下で、放射線専門医などの専門家によって、組織病変を撮像し、マーキングすることが好ましい場合がある。したがって、例えば、X 線透視下で放射線科医によって展開（又は、配備）される組織病変の位置を識別するために使用されるマーカーはそのマーカーの展開を容易にするために、対応する X 線透視下での撮像に適していなければならない。放射線科医によるその展開に続いて、可能性としては組織病変の外科的除去または他のタイプの治療中に、後続の治療手順を容易にするために、異なるタイプの画像化が使用されてもよい。例えば、外科医の眼によるマーカーの直接観察を伴う視覚イメージング及び／またはカラードップラー超音波イメージングを含む超音波イメージングを、このような外科手術中に使用することができる。マーカーを直接観察する場合、マーカーの実施形態は、視覚的イメージングのために周囲の組織と視覚的に区別（又は、識別）されなければならない。超音波イメージングの場合、マーカーは、周囲の組織から反射された超音波信号とは異なる超音波信号を反射しなければならない。さらに、場合によっては、第 2、第 3、

40

50

または第４のタイプの画像化を使用して、患者から外科的に除去した後、または任意の他の適切な指標のために切除組織を評価することが有用であり得る。このタイプのマルチモードイメージング及び対応する診断及び治療手順の一例として、図１に示すフローチャート１０を参照されたい。このような場合、マーカーまたはその部分は切除された組織内に配置され得、そして再び、処置後分析の間、切除された組織内の腫瘍または他の異常な組織の位置決定を容易にする。さらに、いくつかのマーカーが病変部位に残っている場合、これらは、補助療法（又は、アジュバント療法）などのための基準として使用され得る。

【００５７】

図２は、４つの異なるモダリティを含む複数のイメージングモダリティによって撮像されている患者の身体組織の概略図である。特に、患者の身体１２及びマーカー１３（本明細書で論じられるマーカーの実施形態のいずれかを含み得る）は、観察者の眼１４を通しての直接観察によって視覚的に撮像されている。そのような視覚的観察はまた、手術中に、または病理学において、または任意の他の適切な使用において使用され得る、ロボット手術デバイスまたは顕微鏡検査によって使用され得るようなカメライメージング（又は、画像化、撮像）を含み得る。特定のオーディオイメージングは、状況によっては有用である場合もある。図２に示される患者の身体１２及びマーカー１３はまた、超音波プローブ１６及びモニター１８を使用する超音波、ｃアーム型ユニット２０を使用する蛍光透視法、及びMRI（破線の輪郭はMRI装置の磁石２２を示し、明確にするためにMRI装置の残りの部分は図示されていない）で画像化されている。患者１２及びマーカー１３は図２では４つの異なるイメージングモダリティによって同時に撮像されているように示されているが、これらのイメージングモダリティのいずれかまたはそれぞれは異なる時間及び異なる位置で実行されてもよい。さらに、患者１２及びマーカー１３は任意の他の適切なイメージングモダリティによって、同時に、または異なる時間に、さらに画像化され得る。

10

20

【００５８】

別段の指示がない限り、本明細書におけるマーカー１３を画像化し、又は、画像化されという用語の使用は、マーカーの周囲又は隣接する組織（又は他の材料）の戻り信号と識別できる（又は、異なる）マーカーの実施形態からの戻り信号の認識を指す。例えば、マーカーの実施形態１３の直接視覚イメージングは、マーカーの実施形態１３と周囲組織との間の色の差（例えば）に起因して、周囲組織に対してマーカーの実施形態１３を見る観察者の能力を含み得る。超音波で撮像されたマーカーの実施形態１３は、このようなマーカーの実施形態１３の周囲又は隣接する組織によって反射された超音波信号に対して強度、波長、位相などが異なる超音波信号を反射することができる。加えて、多くの場合、イメージングは、典型的には蛍光透視法、超音波及び磁気共鳴画像化（MRI）の場合のように、実質的にはオペレータが見るためのディスプレイスクリーン上への画像投影を含む必要がない。マーカーの実施形態１３の撮像は三角測量などの方法によって三次元空間内のマーカーの実施形態の位置を指定するために、複数の原点から投影され得る、マーカーの実施形態１３による何らかのタイプのエネルギー信号の反射又は戻りを含むことができる。そのような技法は、エネルギー信号の複数の原点の位置に対するマーカーの実施形態１３の位置情報を提供することができる。オーディオイメージングに関して、可聴音は、マーカーに対するプローブの近接度及び／又はマーカー１３に対するプローブの適切な方向性の関数として、ピッチ、強度、周波数などを増加させるように構成されてもよい。

30

40

【００５９】

特定の適用例については、特定のタイプのイメージングモダリティを使用することが望ましい場合がある。多くの場合、直接視覚観察及び超音波撮像などのイメージングモダリティは、患者又は担当臨床医を高エネルギー電磁放射線にさらさず、使用するのに便利で比較的安価であるため、他のイメージングモダリティよりも望ましい場合がある。図３～９は、適切な数のそのような染色されたシリカ球体が裸眼で視覚化されることを可能にし、ならびに超音波シグネチャ（又は、サイン）を増強するシリカシェル２４の中空の性質ならびに他の特性に起因する強力な超音波イメージングシグネチャを提供する、そのよう

50

な小さいシリカシェル構造への染料の添加を含む、シリカシェル 2 4 の構造を図示する。

【0060】

マルチモードイメージングのためのシリカシェル 2 4 のいくつかの実施形態は、シリカから形成される第 1 の内側層 2 8 と、第 1 の内側層 2 8 の外側表面 3 2 上に配置され、周囲の組織とは異なるイメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料 2 9 を含む、シリカから形成される第 2 の層 3 0 とを有するシェル本体 2 6 を含むことができる。シリカシェル 2 4 はまた、第 1 の内側層の内側表面内に配置された中空ボイド 3 4 を含む。いくつかの実施形態では、シリカシェル 2 4 はまた、第 2 の層 3 0 の外面 3 8 上に配置された疎水性ポリマーコーティング 3 6 を含んでもよい。適切なイメージング材料 2 9 の実施形態は、直接視覚観察、超音波撮像、蛍光透視法、MRI などを含む様々な対応するイメージングモダリティのためのはっきり判る戻り信号を具体的に生成するのに適した様々な材料を含むことができる。

10

【0061】

いくつかの場合に球形構成を有し得るこれらの小シリカシェルの実施形態 2 4 は、直接視覚観察、超音波イメージング、又はこれらのモダリティの両方を利用するマルチモードイメージング適用例に有用であり得る。幾つかの複合ゲルマーカの実施形態 4 0 (以下に説明する) は、ドップラー超音波イメージングで明瞭な信号を有する中空シリカシェル 2 4 を含むことができる。いくつかの場合において、このようなシリカシェル 2 4 を注入された腫瘍は、従来のワイヤ位置特定 (又は、有線位置特定) と比較して、有意に少ないマーカー移動で切除されている。いくつかのこのようなシリカシェルの実施形態 2 4 は、術中設定において、カラードップラー超音波イメージング及び B モード超音波イメージングを用いて、術中に識別されてもよい。

20

【0062】

B モード超音波イメージングの下では、本明細書で論じるいくつかの複合ゲルマーカの実施形態が他の市販の超音波マーカーと類似に見えることがある。しかしながら、場合によってはドップラーモード下では中空シリカシェル 2 4 を含み、本明細書で論じられる複合ゲルマーカの実施形態のいくつかはロバストで高度に着色された信号を生成することができる。標準 B モード超音波下で可視であり、本明細書で論じられる複合ゲルマーカの実施形態 4 0 は、以前に利用可能であったイメージングマーカーのイメージングシグネチャ又は反射信号に類似するイメージングシグネチャと共に現れ得るが、中空シリカシェルの実施形態 2 4 などを含むこれらの同じ複合ゲルマーカ 4 0 は、ドップラー超音波下で色彩豊かな信号を放出することもでき、任意の標準超音波機械による迅速な識別を可能にする。さらに、本明細書で論じるいくつかの複合ゲルマーカの実施形態 4 0 は、超音波で撮像することができる任意の深さで可視であり得る。本明細書で論じられるいくつかのゲルマーカの実施形態 4 0 はまた、周囲の肺組織と外観が相違し得る青灰色のマーカーとして肺の表面上に現れる場合があり、そのような複合ゲルマーカ 4 0 の位置特定を更に容易化する。

30

【0063】

マルチモード画像形成のためのシリカシェルを製造する方法のいくつかの実施形態は、テンプレート 4 2 上にシリカから第 1 の内側層 2 8 を形成するステップと、焼成によってテンプレート 4 2 を除去するステップと、イメージング材料 2 9 と混合されたシリカの第 2 の層 3 0 を第 1 の層 2 8 の外面 3 2 上に塗布 (又は、形成) するステップとを含むことができる。このような方法の実施形態は、疎水性ポリマーコーティング 3 6 を第 2 の層 3 0 の外面 3 8 上に塗布することをさらに含むことができる。図 3 は、シリカシェルの実施形態 2 4 を形成するためのテンプレート 4 2 の役割をすることができるポリスチレンビーズを示す。場合によってはポリスチレンビーズ 4 2 が球形の構成及び約 1 . 8 ミクロン ~ 約 2 . 2 ミクロンの直径を有することができ、これは場合によっては約 1 . 8 ミクロン ~ 約 2 . 2 ミクロンの外径であり得る外側横方向寸法を有するシリカシェル 2 4 を生成することができる。しかしながら、場合によっては、異なる形状及び他のサイズを有する実施形態が適切であり得る。例えば、約 50 nm、100 nm、200 nm、350 nm の直

40

50

径、ならびにより大きなサイズを含む他のサイズを有するこのようなシリカシェル 24 は、周囲の組織からはっきり識別できる強い反射性及び別個の超音波シグネチャ及び戻り信号を生成し、本明細書中で議論される複合ゲルマーカーの実施形態 40 を含む、マーカーの実施形態のいずれかのために使用され得ることが示されている。超音波イメージングに有用であり、複合ゲルマーカー 40 などに使用されるこのようなシリカシェルの実施形態 24 のいくつかは、約 50 nm ~ 約 20 ミクロン、より具体的には約 100 nm ~ 約 2 . 2 ミクロン、さらにより具体的には約 200 nm ~ 約 1 . 8 ミクロンの外側横方向寸法又は直径を有し得る。

【0064】

いくつかの実施形態では、ポリスチレンビーズ 42 は、Polyscience Co. Part No. 198 14-15 によって作製することができる。一般に、図 10 のフローチャート 44 に示す中空シリカシェル 24 を製造する方法は、複数のポリスチレンテンプレートビーズ 42 を 95 % エタノールのような混合溶媒と混合し、テトラメトキシシラン (TMO S) を溶媒に添加し、成分を高剪断下で長時間、例えば場合によっては約 4 ~ 6 時間混合して、図 5 に示すようなポリスチレンテンプレート 42 に付着したシリカ粒子を製造することを含むことができる。

【0065】

次に、焼成プロセスを約 530 ~ 約 570 の温度で約 5 時間行い、シリカシェル 24 の中心からポリスチレンテンプレート 42 を除去して、図 6 に示すような中空シリカ球体を形成する。この段階で第 1 の層 28 のみを含むこれらの新たに形成された中空シリカシェルは、次いで、第 1 の内側層 28 として取り扱われ、中空シリカシェル 28 を、より多くの TMO S、混合溶媒、及び視覚的染料、より具体的にはメチレンブルーなどの視覚的観察のためのイメージング材料 29 と組み合わせる (混合する) ことによって 2 回目に処理され、容器に入れられ、高剪断条件下で再び混合されて、シリカ粒子の第 2 の層 30 を既存のシリカシェル 28 の第 1 の内側層にシリカ粒子の第 2 の層 30 を被覆するか、さもなければ追加することができ、第 2 の層 30 にメチレンブルーを含むイメージング材料 29 が注入される。場合によっては、第 2 の混合プロセスの間に、メチレンブルーはまた、図 7 に示されるように、シリカ粒子の第 1 の又は内側層 28 の隙間に注入されてプレディケートの (又は、含意する / predicate) シリカシェルを形成し得る。場合によっては、メチレンブルーが第 1 の層 28 の内部空隙 34 からテンプレート 42 を除去するために使用される焼成プロセスの温度に容易に耐えることができないので、第 2 の層被覆プロセス中にメチレンブルーが添加される。

【0066】

次に、染色されたシリカシェル 24 を乾燥させて、残りの混合溶媒を追い出すことができる。乾燥したシリカシェル 24 はここでは多層で中空であり、シェル材料、又はその一部はメチレンブルーで注入され、それにより、外科的処置の間に典型的に遭遇する組織の色と同様の色を有する材料に対して配置された場合に、肉眼で見える明確な青色をそれらに与える。その後、シリカシェル 24 は各シリカシェル 24 内の中空キャビティ 34 を密封し、体液などの流体の進入を防止するために、任意的な疎水性ポリマーコーティング 36 又は任意の他の適切なコーティングでコーティングされてもよい。インビボ環境で展開されたときにシリカシェル 24 の中空特性を維持するために使用され得る他の適切なコーティング又は構成は、射出成形又は押出プロセスにそのような中空シリカシェル 24 を配合することに加えて、塗装、粉末コーティング、分散コーティングを含み得る。コーティングされたシリカシェル 24 のこのような実施形態は、図 8 及び図 9 に示されている。場合によっては、シリカシェル 24 がエタノールなどの溶媒に溶解されたオクチルトリエトキシシランなどのポリマーを使用してコーティングされてもよい。

【0067】

したがって、この構成のシリカシェル 24 は、人間のオペレータの裸眼 (又はロボット装置のビジュアル撮像システム) によって認識することができる別個の視覚信号を提供することによって、ならびにカラードップラー撮像を含む超音波撮像のための強力な超音波

イメージングシグネチャを提供することによって、マルチモードイメージングマーカーとして働くことができる。図 11 はシリカシェル 24 を作製するための同様の手順を概説し、特定のプロセス実施形態の特定のパラメータに関するより詳細を含むフローチャート 46 を示す。場合によっては、シリカシェル 24 の第 1 の層 28、第 2 の層 30、又は両方の層、それらのそれぞれの内部容積 34、又はそれらの外面 32、38 に、他のイメージング材料 29 をさらに含むか、又は置き換えることが可能であり得る。例えば、放射線不透過性材料などのイメージング材料 29 を、このようなシリカシェル 24 の第 1 の層 28 又は第 2 の層 30 に含めて、蛍光透視法などの下で画像形成シグネチャを提供することができる。本明細書で論じる MRI イメージング材料のいずれかなどの MRI イメージング材料 29 を、そのようなシリカシェル 24 の第 1 の層 28 又は第 2 の層 30 に含めて、MRI イメージング下での MRI 画像シグネチャを提供することもできる。本明細書で説明されるシリカシェルの実施形態 24 は一般にシリカから作製されるものとして説明されるが、本明細書で説明されるのと同じ機能性及び使用は主としてシリカから作製されず、球形からは変形しているが中空構成を保持する同様の構造で達成されてもよいことにも留意されたい。

10

20

30

40

50

【0068】

場合によっては、シリカシェル 24 を製造するための上記のプロセスのために、特に場合によってはシェルのカラードップラー超音波イメージング品質に関して、シリカシェル 24 の完全性及びイメージング品質を保証するために、各シリカシェル 24 の外面 38 上にある量の任意的な疎水性コーティングを保持することが望ましいことがある。したがって、場合によっては、任意選択の疎水性コーティング 36 が塗布された後に疎水性コーティング 36 を溶解する可能性がある溶媒中でのシリカシェル 24 のすすぎ（リンス）を回避することが望ましい場合がある。いくつかの実施形態では、完成し乾燥したシリカシェル 24 がシリカシェル 24 の第 2 の層 30 の外面 38 上に配置されたシリカシェル 24 の総重量の約 0.1 重量%～約 5.0 重量%である任意的な疎水性ポリマーコーティング 36 を有することが望ましい場合がある。いくつかの他の場合において、任意的な疎水性コーティング 36 は、カラードップラー超音波イメージングを含むシリカシェル 24 の完全なイメージング品質（完全性やイメージング品質）を維持するために必要でない場合がある。このような場合には、シリカシェル 24 の内部容積への液体の進入を防止することによって、シリカシェル 24 の中空特性を維持することが望ましいだけである。場合によっては、外側疎水性ポリマーコーティング 36 が上述のようにオクチルトリエトキシシランなどから作製されてもよい。

【0069】

約 1.8 ミクロン～約 2.2 ミクロン、より具体的には約 2 ミクロンの外径を有するシリカシェルを含むいくつかの例示的な中空シリカシェルの実施形態 24 は、（3-トリメトキシシリルプロピル）ジエチレントリアミン（DETA）約 18 マイクロリットル（ ± 1 mg）を 100% エタノールアルコール約 40 ml（ $\pm 2\%$ ）と混合することによって製造し得る。約 2 ミクロンの外径を有する約 60 ml のポリスチレンテンプレートビーズ 42 及び約 400 g（ $\pm 1\%$ ）の 95% エタノールアルコールもまた、1 リットルの脱発熱 FEP（発熱物質が除去された FEP）容器中の DETA / アルコール混合物に添加され、そして約 3,500 rpm で約 1 時間攪拌され得る。一般に、以下の手順のために使用される全ての容器は処理される成分の純度を維持するために脱発熱（発熱物質が除去 / depyrogenated）され、そして以下の手順の多く又は全ては制御された環境領域において実施される。その後、約 3.3 ml（3.4534 g $\pm 2\%$ ）のテトラメトキシシラン（TMOS）をアルコール、DETA 及びポリスチレンテンプレートビーズ 42 の混合物に添加し、攪拌をさらに約 4 時間続けて、ポリスチレンテンプレートビーズ 42 の外表面上にシリカの第 1 の内側層 28 を被覆することができる。

【0070】

攪拌された TMOS 材料はその後、滅菌試験管に移され、約 3,000 rpm で約 30 分間遠心分離され、その後、遠心分離された TMOS 混合物からの流体は滅菌シリンジな

どで除去され、その後、廃棄されてもよい。次いで、試験管中に残存する粒子を、各試験管中で約 50 ml の 95 % エタノールアルコールですすぎ（リンス）を行い、再び約 3,000 rpm で約 30 分間遠心分離することができる。次いで、このすすぎ工程を 2 回繰り返すことができる。場合によっては、粒子を固化させ、各すすぎサイクル後に使用される試験管の数を減らすために、粒子を 1 つの試験管から別の試験管に移すことも望ましいことがある。

【0071】

次いで、粒子を 1 つ以上のるつぼ、例えば 2 つの 20 ml ~ 30 ml のるつぼに移し、層流フードなどの下で一晩空気乾燥させることができる。次いで、粒子を含むるつぼをオープンに移し、オープン内の温度を約 2 / 分で約 550 の温度まで上昇させることができる。その後、粒子構造を焼成し、ポリスチレンテンプレートピース 42 を粒子の内部キャビティ 34 から除去して中空シリカシェル構造 28 を残すために、るつぼ内の粒子を約 550 の温度に約 5 時間維持することができる。その後、シリカシェル 28 を冷却し、次いで、脱炭酸スチールスパチュラ等を用いて互いに分離することができる。

10

【0072】

焼成された中空シリカシェル 28 に被覆される材料 30 の第 2 の層のために、約 6 g のメチレンブルー 29 を約 6,000 rpm で約 1 時間、約 500 ml (400 g ± 1 %) の 95 % エタノールと混合し、次いで濾過することができる。次いで、このメチレンブルー混合物を 50 ml の試験管に移し、約 3,000 rpm で約 10 分間遠心分離することができる。再び、約 18 マイクロリットルの DET A を、50 ml 試験管中で約 40 ml (31.3 g ± 2 %) の 95 % エタノールアルコールと混合し、これを FEP 容器中で前の工程のアルコール及びメチレンブルー混合物に添加することができる。焼成された中空シリカシェル 28 はまた、このアルコール、DET A 及びメチレンブルー混合物に添加され、次いで、混合物全体は、約 3,500 rpm で約 1 時間攪拌され得る。約 1 時間で、約 3.3 ml (3.4534 g ± 2 %) の TMO S を添加し、攪拌をさらに約 3.5 時間続けて、最初に製造されたシリカシェル 28 上に染色及びシェル塗布をすることができる。

20

【0073】

再び、この物質を 50 ml の試験管に移し、約 3,000 rpm で約 30 分間遠心分離し、その後、遠心分離した TMO S 及びメチレンブルー混合物からの流体を滅菌シリンジで除去し、次いで廃棄することができる。次に、試験管内に残っているシリカシェル 24 を、約 20 ml ~ 約 30 ml の 95 % エタノールアルコールでリンスし、再び約 3,000 rpm で約 30 分間遠心分離することができる。次いで、このすすぎ工程をさらに 2 回繰り返して、シリカシェル 24 を固化させるための各すすぎ後の試験管の数を減らし、上述のように試験管の数を減らすことができる。次に、シェルを 1 つ以上のるつぼに移し、層流フードなどの下で一晩空気乾燥させることができる。

30

【0074】

次に、約 100 マイクロリットル (90 mg ± 2 %) のオクチルトリエトキシシランを、約 10 ml (7.6957 g ± 2 %) の 100 % エタノールアルコールとボルテックスミキサー中で約 30 秒間混合することによって、疎水性外層溶液を調製することができる。次いで、2 層中空シリカシェル 24 をこの混合物に添加し、スパチュラ等で混合して、均一な懸濁液を生成することができる。シリカシェル 24 をこの混合物に浸漬し、疎水性外層 36 をシリカシェル 24 に適用するために一晩乾燥させてもよい。次いで、シリカシェル 24 を 50 ml の試験管に移し、95 % エタノールアルコール中で 1 回すすぎし、約 3,000 rpm で約 30 分間遠心分離し、その後、流体を廃棄することができる。このすすぎ、遠心分離、及び液体すすぎのステップの廃棄は、さらに 2 回繰り返されてもよい。三度すすぎをした 2 層中空シリカシェル 24 を 1 つ以上のるつぼに移し、層流フードなどの下で一晩空気乾燥させることができる。

40

【0075】

次いで、乾燥したシリカシェル 24 を再び 95 % エタノールアルコールですすぎ、再び

50

遠心分離し、再び一晚乾燥させてもよい。次いで、るつぼ及びその中に配置されたシリカシェルを、安定なオープン中で約60で約2時間加熱することができる。得られた2層中空シリカシェル24はシリカシェル24の製造プロセス及び品質を検証するために、測定及び観察することができる。場合によってはこのようなプロセスに使用されるポリスチレンテンプレートピース42がPolysciences Companyによって製造される製品番号19814~15を含むことができ、DETAはGelest Companyによって製造される製品番号SIT8398.0を含むことができ、TMOSはSpectrum Companyによって製造される製品番号T2033を含むことができ、オクチルトリエトキシシランはSpectrum Companyによって製造される製品番号01472を含むことができ、メチレンブルーはAlfa Aesar Companyによって製造される製品番号J60823を含むことができる。

【0076】

場合によっては、上述の被覆プロセスによって製造された2層中空シリカシェル24がシリカシェル24の試験、複合ゲルマーカー40の試験、又は患者の身体12に関連する部位をマーキングする際の臨床使用に使用するために、図12~15に一般的に示されるように、複合ゲルマーカー40にさらに加工されてもよい。場合によっては、機能性試験試料が上記のプロセスによって製造された中空シリカシェル24を、キットサン、より具体的には加工キットサン(又は、処理済キットサン)70/2000などのゲル材料48と組み合わせることによって製造することができる。このようなサンプルの場合、約1mlのキットサン48への約2mgの中空シリカ2層シェル24の混合物を、約2.3mm~約2.5mmの内腔直径を有するいくつかのシリコーン管50に注入することができる。次いで、チューブ50を凍結させ、次いで、約100mlの蒸留水と混合した約25mlの水酸化ナトリウムを含む水酸化ナトリウム溶液で凍結乾燥させることができる。次いで、このような凍結乾燥ゲルマーカーの実施形態40は、シリコーンチューブ50から取り出され、試験、臨床使用、又は任意的な他の適切な目的のために使用され得る。場合によっては、このようなゲルマーカーの実施形態40は急速に水和することができ、場合によっては24時間以内に水性環境内に配置された場合に完全な水和を達成することができる。このようなゲルマーカーの実施形態40は、正確かつ時宜を得た展開のために十分な干渉を伴って20ゲージのシリンジアプリケーションデバイスに嵌合するようにサイズ決定及び構成され得る。このようなゲルマーカーの実施形態40はまた、組織内での移動が最小である外部の急性可視肺組織マーカーとして機能し、注射後の24時間又はそれ以上カラードップラー超音波イメージングシステムを使用して可視であり、約2週間以上超音波可視性を維持するように構成されてもよい。

【0077】

シリカナノスフェア(ナノ球)及びシリカマイクロスフェア(マイクロ球)を含み得るシリカシェルの種々の実施形態が、本明細書中で議論される。様々なナノスフェア及びマイクロスフェアの実施形態の製造及び特性に関するさらなる詳細は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2008年8月13日に出願されて2009年2月19日に公開された「中空シリカナノスフェア及びその製造方法」という名称のThe Regents of University of CaliforniaによるPCT公開番号WO2009/023697、及び2013年9月29日に出願されて2014年4月3日に公開された「超音波イメージング/治療のための分解可能なシリカナノシェル」という名称のThe Regents of University of CaliforniaによるPCT公開番号WO2014/052911、及び、2016年3月21日に出願されて2016年9月22日に出願された「シリカナノ構造、その大規模製造方法及び用途」という名称のThe Regents of University of Californiaによる国際公開番号WO2016/149711に開示されている。

【0078】

上述したこれらのシリカシェルの実施形態24が作製されると、それらは、マルチモー

ドイメージングマーカー 13 として機能し、様々な条件及び様々な構成で撮像するために使用することができる。本明細書中で議論されるシリカシェルの実施形態 24 はそれ自体、内部身体プロセスの観察及び / 又は測定、ならびに患者の身体 12 内の特定の組織又は流体のタイプの分布を含む、広範な種々の適用例に有用であり得る。例えば、カラーフロー Doppler 超音波で撮像することができるシリカシェル 24 は、組織内への直接の展開、血流、リンパ系への全身注入など、又は任意的な他の適切な方法によって、患者の身体 12 内に導入されてもよい。次いで、2 層シリカシェル 24 の分散は例えば、カラーフロー Doppler 撮像によって観察することができる。場合によっては、カラー Doppler 画像化によって生成された画像データのピクセルカウント（計数）分析を実行することによって、患者の身体 12 内の組織又は流体の体積内のシリカシェルの実施形態 24 の濃度を測定することが可能であり得ることが発見された。このように、一旦、このようなシリカシェル 24 が患者の身体 12 に導入されると、患者の身体 12 内の所望の位置は、カラーフロー Doppler 超音波を使用して画像化され得る。次いで、カラー Doppler 超音波プロセスによって収集された画像データに対してピクセルカウント分析を実行し、画像化された組織又は流体の所与の体積についてシリカシェル 24 の濃度レベルを決定することができる。このような方法は患者の組織内の腫瘍を画像化し、腫瘍によって吸収されたシリカシェル 24 の濃度を測定し、ならびに腫瘍又は他のタイプの組織病変の位置を特定するために使用され得る。

10

【0079】

患者の身体 12 内の撮像目的のための自立型（又は、独立型 / 個別型 / freestanding）シリカシェル 24 の使用についての前述の議論にもかかわらず、シリカシェルの実施形態 24 が安定した位置を維持し、患者の関心のある組織内に展開した後に所望の機能性及び寿命（持続性）を提供するために、所望の数のシリカシェルの実施形態 24 を複合ゲルマーカー 40 内に封入することが望ましい場合がある。上述のように、このような複合ゲルマーカー 40 は、ゲル材料 48、ゲル材料 48 によって結合された所望の濃度のシリカシェル 24、ならびにゲル材料 48 によって結合され得る任意的な他の成分を含み得る。例えば、図 12 及び図 13 に示すように、X 線不透過性（又は、放射線不透過性）イメージング材料 29 又は別個の X 線不透過性（又は、放射線不透過性）マーカー 52 を複合ゲルマーカー 40 に含めて、X 線透視法、CT 等のような X 線に基づくイメージング方法によるイメージングを容易にすることができる。このような放射線不透過性イメージング材料 29 及びマーカー 52 の例としては、金、白金、タンタル、ビスマス、バリウムなどが挙げられる。いくつかの場合において、硫酸バリウムの使用は放射線不透過性のために意図され、ここで、少量の硫酸バリウムは CT、蛍光透視法などによる画像化のために有用であり得る。いくつかの例では、ゲル材料 48 重量に対して少なくとも約 1 % の硫酸バリウムの比率でゼラチン材料 48 と混合された硫酸バリウムがマンモグラフィによって画像形成可能であることが見出されている。このような実施形態では、約 2 ミクロン ~ 約 5 ミクロンの粒径を有する硫酸バリウム粉末が有用であり得る。ガドリニウム DTPA、グルコン酸第一鉄、硫酸第一鉄などの化合物を含むガドリニウムなどの、MRI 使用に適したイメージング材料を、MRI イメージングモダリティを容易にするために、複合ゲルマーカーの実施形態 40 に含めることができる。

20

30

40

【0080】

超音波イメージングのためのマルチモード複合ゲルマーカー 40 のいくつかの実施形態は複数のシリカシェル 24 を含むことができ、各シリカシェル 24 は図 6 のシリカシェルの実施形態 24 に示すように、シリカから形成された層 28 と、シリカ層 28 の内側表面 35 内に配置された中空ボイド 34 とを有するシェル本体 26 を含む。複合ゲルマーカー 40 はまた、周囲の組織とは異なるイメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料 29 と、膨張可能な複合ゲルマーカー本体 54 を形成するように複数のシリカシェル 24 及びイメージング材料 29 の周りに配置された吸湿性ゲル材料 48 とを含んでもよい。このようなマルチモード複合ゲルマーカー 40 のいくつかの実施形態では、複数のシリカシェル 24 がシリカから形成される第 1 の内側層 28 と、第 1 の内側層 28 の外

50

面 3 2 上に配置され、図 7 に示されるシリカシェルの実施形態 2 4 のような周囲の組織とは異なるイメージング信号を生成するように構成されたイメージング材料 2 9 を含む、シリカから形成される第 2 の層 3 0 とを有するシェル本体 2 6 を含むことができる。シリカシェル 2 4 はまた、第 1 の内側層 2 8 の内側表面 3 5 内に配置された中空ボイド 3 4 を含む。いくつかの場合において、疎水性ポリマーコーティング 3 6 は図 8 に示されるように、複数のシリカシェル 2 4 の第 2 の層 3 0 の外側表面 3 8 上に配置され得る。

【 0 0 8 1 】

メチレンブルーなどの染料を含む視覚的にはっきり認識できるイメージング材料 2 9 もまた、このような複合ゲルマーカー本体 5 4 を、このようなゲルマーカーの実施形態 4 0 の直接的な視覚的観察を容易にするために配置された後に周囲の組織と視覚的に識別できるようにするために、複合ゲルマーカー 4 0 のゲル材料 4 8 に含まれ得る。様々な複合ゲルマーカーの実施形態 4 0 の所望のマルチモードイメージングマーカー特性を達成するために、本明細書で論じるシリカシェルの実施形態 2 4 のシェル構造又はこのようなシリカシェル 2 4 を含む複合ゲルマーカーの実施形態 4 0 のゲル材料 4 8 に、イメージングの増強のためのイメージング材料 2 9 の任意的な適切な又は望ましい組み合わせを含めることができる。例えば、放射線不透過性材料、MRI 材料などのイメージング材料 2 9 のいずれか、染料などの視覚的に識別可能な材料をシリカシェルの実施形態 2 4 の構造に含めるか、又はシリカシェル構造 2 4 とは別個に複合ゲルマーカーの実施形態 4 0 のゲル材料 4 8 内に封入するか、又は別の方法でゲル材料 4 8 に固定するかのいずれかで含めることができる。異なるタイプのシリカシェル 2 4 もまた、特定の複合ゲルマーカーの実施形態 4 0 に含まれ得る。例えば、いくつかの複合ゲルマーカーの実施形態 4 0 は寿命、機能、時間放出機能、又は任意的な他の所望の機能における所望の変動を提供するために、様々な直径、壁厚、コーティング厚、画像化機能などのシリカシェル 2 4 を含み得る。さらに、いくつかの複合ゲルマーカーの実施形態 4 0 は、異なる画像形成材料を有する様々なシリカシェルを含むことができる。例えば、単一の複合ゲルマーカーの幾つかの実施形態は、外側層 3 0 に放射線不透過性イメージング材料 2 9 を有する複数のシリカシェル 2 4、外側層 3 0 に MRI イメージング材料 2 9 を有する追加のシリカシェル、及び外側層 3 0 にメチレンブルーのような染料のような視覚的に識別可能なイメージング材料 2 9 を有する更に別の追加のシリカシェル 2 4 を含むことができる。したがって、異なるイメージング材料 2 9 を有するシリカシェル 2 4 の各タイプは、同じ複合ゲルマーカーの実施形態 4 0 内で異なる画像形成機能を果たすことができる。このようなマルチモード複合ゲルマーカー 4 0 の複合ゲルマーカー本体 5 4 のいくつかの実施形態は、ゲル材料 4 8 の体積に対するシリカシェルの実施形態 2 4 の約 0 . 1 m g / m l ~ 約 8 . 0 m g / m l の比を含み得る。

【 0 0 8 2 】

図 1 2 は、複数のシリカシェル 2 4 が一緒に結合され、シリコンチューブ 5 0 の内側円筒形キャビティに成形されたゲル材料 4 8 によって単一のガンマ形状の放射線不透過性リボンマーカー 5 2 とともにゲル材料 4 8 によって封入される成形プロセスを示す。得られたマルチモード複合ゲルマーカー 4 0 は次いで、内側円筒形空洞から押し出され、複合ゲルマーカー本体 5 4 を圧縮することによってさらに処理されて、体積及び外径（外側プロファイル／外側輪郭）を減少させ、その結果、複合ゲルマーカー 4 0 は次いで、図 1 6 ~ 2 4 に示されるアプリケーションのようなアプリケーションのカニュレの内側管腔の遠位部分に装填され得る。複合ゲルマーカーの実施形態 4 0 はまた、シリコンチューブ 5 0 の内腔内に配置されたまま、凍結乾燥された後に圧縮され、場合によっては脱気されてもよい。一般に、いくつかのそのような複合ゲルマーカーの実施形態 4 0 は、約 2 m m ~ 約 4 0 m m の非膨張乾燥長さ、及び約 0 . 5 m m ~ 約 2 m m の非膨張乾燥横断方向外側寸法を有し得る。いくつかの場合において、このような複合ゲルマーカー 4 0 は、インビボ移植環境における生体適合性、持続時間又は寿命、水性流体に曝された場合の膨張比、水性流体に曝された場合の膨張率などに特有の（又は、特異的な）特性を有するゲル材料 4 8 を含み得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 3 】

いくつかの場合において、多モード複合ゲルマーカー 40 は図 15 に示されるフローチャート 55 のプロセス工程に従って一般的に構築されることができ、ここで、乾燥ゲル材料 48 は蒸留水及び本明細書中で議論される任意の適切なシリカシエルの実施形態 24 と組み合わせられる。いくつかの実施形態ではゲル材料 48、シリカシエル 24、及び蒸留水の重量による組成は約 88% のゲル材料 48、約 3% のシリカシエル 24、及び約 10% 未満の水であってもよい。次に、ゲル - 水 - シリカシエル混合物を、図 12 に示す管状シリコンモールド 50 のような軟質弾性材料から作られた管状モールドの内側円筒キャビティ内に吐出（射出）することができる。リボン放射線不透過性マーカーの実施形態 52 もまた、空洞内に分配される混合物に含まれてもよい。次いで、モールドされた複合ゲルマーカー 40 を凍結させ、続いて凍結乾燥させることができる。

10

【 0 0 8 4 】

凍結乾燥されると、図 24 A に示されるように複合ゲルマーカー 40 がアプリケーションのカニユーレの遠位部分の内側管腔内に適合するように、空気を除去し、そして横断寸法及び面積を減少させるために、複合ゲルマーカー 40 はシリコンチューブ 50 の円筒形空洞から押し出され、そして圧縮され得る。いくつかの実施形態では、凍結乾燥複合ゲルマーカー 40 は、2 つのシリコンシート表面（図示せず）の間でそれらを転がすことによって圧縮されて、エアポケットを除去し、輪郭を縮小し得る。いくつかの複合ゲルマーカーの実施形態 40 では、ゲル材料 48、特に、キトサンゲル、ブタゲル、コラーゲン、メチルセルロース、ポリエチレングリコール（PEG）、適切な多糖類、適切なヒドロゲルなどの親水性ゲル材料 48 を使用することができる。また、場合によっては、患者の身体 12 内での複合ゲルマーカー 40 の物理的完全性の持続時間や膨張時間、ならびに他の属性を調整するために、複合ゲルマーカー 40 のゲル材料 48 の配合を調整することが望ましい場合がある。いくつかの実施形態では、放射線不透過性リボンマーカー 52 は金、白金、タンタルなどの金属の放射線不透過性材料の細長い要素から作製されてもよい。

20

【 0 0 8 5 】

場合によっては、ゼラチン材料 48 は、最終的な材料の所望の特性を達成するために、様々な配合物を使用して製造することができる。例えば、得られるゼラチン材料特性を特定の指示又は使用に合わせるために、ゼラチン材料 48（例えば、Gelita Made11a Pro 100）が種々の比率で蒸留水と混合され得る。このようなゼラチン材料 48 は、約 4 g のゼラチン材料対約 100 ml の蒸留水、約 4.5 g のゼラチン材料対約 100 ml の蒸留水、又は 5.0 g のゼラチン材料対約 100 ml の蒸留水のような比率で混合され得る。次に、これらの様々な比率で混合されたゼラチン製剤を、長さ約 3 cm、内側管腔の横方向内側寸法約 2 mm、約 2.4 mm、又は任意的な他の適切な内側横方向寸法を有するシリコンチューブ 50 の内側管腔に吐出することができる。内部管腔への注入後、ゼラチン材料 48 の周りに配置されたゼラチン材 48 及びシリコンチューブ 50 は、次いで凍結され得る。その後、シリコンチューブ 50 の内側に配置されたゼラチン材料 48 を凍結乾燥することができる。凍結乾燥後、ゼラチン材料 48 から空気を除去し、ゼラチン材料 48 の全体積を減少させるために、ゼラチン材料 48 を加圧下で圧延（又は、ローリング／転動）することができる。

30

40

【 0 0 8 6 】

これらのプロセスに供されるゼラチン材料 48 については、2 mm シリコン管に成形されたゼラチンの外側横方向寸法が約 0.025 インチ～約 0.031 インチ、より具体的には約 0.026 インチ～約 0.030 インチ、さらにより具体的には約 0.027 インチ～約 0.028 インチであってもよい。これらの圧延ゼラチンパッドはまた、約 7 mg～約 7.8 mg の乾燥重量を有してもよく、場合によっては、約 2.2 mm～約 2.4 mm の軸方向長さを有してもよい。このようなゼラチンパッドを水に浸すと、ゼラチンパッドは、場合によっては約 2.3 mm～約 2.5 mm の軸方向長さで、約 1.5 mm の外側横方向寸法まで膨張し得る。これらのプロセスが行われたゼラチン材料については、2.4 mm シリコン管内で成形されたゼラチンの外側横方向寸法が凍結乾燥され、続いて圧縮され

50

た後、約 0.026 インチ～約 0.034 インチ、より具体的には約 0.029 インチ～約 0.033 インチ、さらにより具体的には約 0.031 インチ～約 0.032 インチであつてもよい。これらの圧延ゼラチンパッドは、約 6.2 mg～約 8 mg の乾燥重量を有することができる。

【0087】

患者 12 の皮下組織内の腫瘍位置、病変位置、関心領域位置などの標的部位にマルチモード複合ゲルマーカー 40 を送達するためのアプリケーション 56 のいくつかの実施形態は、内部空洞 60、スライドボア 62、及び収縮スロット 64 を有するハンドル 58 を含み得る。アプリケーション 56 はまた、その長さにならびて延在する内側管腔 68 を有するカニユーレ 66 と、カニユーレ 66 の内側管腔 68 内に配置され、ハンドル 58 に固定された近位端 72 を有する位置決めロッド 70 とを含むことができる。アプリケーション 56 はまた、カニユーレ 66 の近位端 76 に固定された収縮シャトル 74 を有してもよく、これは、カニユーレ 66 の内側管腔 68 と同軸であり、ハンドル 58 のスライドボア 62 内でスライドし、カニユーレ 66 と位置決めロッド 70 との間に相対的な軸方向変位を与える内側管腔 78 を含む。また、アプリケーション 56 は収縮シャトル 74 に固定され、ハンドル 58 の収縮スロット 64 内で遠位側軸方向位置に配置された収縮ノブ 80 を含んでもよく、それにより、収縮スロット 64 は、収縮ノブ 80 とカニユーレ 66 の軸方向移動をカニユーレ 66 の遠位端 82 が位置決めロッド 70 の遠位端 84 を越えて遠位側に延在する遠位側軸方向位置（図 16 及び 23A に示される）と、カニユーレ 66 の遠位端 82 が位置決めロッド 70 の遠位端 84 の近位側に配置される近位軸方向位置（図 23C に示される）の間で機械的に制限する。

10

20

【0088】

非膨張状態の複合ゲルマーカー 40 はカニユーレ 66 の遠位端 82 と位置決めロッド 70 の遠位端 84 との間のカニユーレ 66 の内側管腔 68 内に形成された空洞内に配置され得、収縮ノブ 80 及びカニユーレ 66 は遠位側軸方向位置にある。そのように配置された複合ゲルマーカー 40 は、本明細書で論じられる複合ゲルマーカーの実施形態 40 のいずれかを含むことができる。場合によっては、展開前に内側管腔 68 内に配置された複合ゲルマーカー 40 が内側管腔 68 から偶発的に脱落するのを防止するために、複合ゲルマーカー 40 をカニユーレ 66 の内側管腔 68 に取り外し可能に固定する、カニユーレ 66 の内側管腔 68 内の任意的なプラグ 85 を含むことが望ましい場合がある。このようなプラグ 85 の一例を図 24A に示す。プラグの実施形態 85 は複合ゲルマーカー本体 54 の一部として形成されてもよく（例えば、以下に記載されるその第 1 の端部又は遠位端 120 において）、又はカニユーレ 66 の内側管腔 68 の内側表面と複合ゲルマーカー 40 の外面との間に別個に形成されてもよい。いくつかの実施形態では、プラグ 85 が PEG などのゲル材料 48 から作製されてもよい。プラグ 85 はカニユーレ 66 の遠位端 82 が複合ゲルマーカー 40 及び位置決めロッド 70 に対して近位に引っ込められたときに、収縮ノブ 80 の作動時に複合ゲルマーカー 40 を離脱及び解放するように構成されてもよい。

30

【0089】

いくつかの例では、アプリケーション 56 はまた、ハンドル 58 の内部空洞 60 の内側表面に固定され、そこから内向きに延びる第 1 のタブ 88 と、収縮シャトル 74 から外向きに延びる第 2 のタブ 90 とを有するインターロック 86 を含むことができる。第 2 のタブ 90 は、位置決めロッド 70 及びカニユーレ 66 の長手方向軸 92 に実質的に平行な方向に沿って、第 1 のタブ 88 に対して重なり合った構成であつてもよく、その結果、遠位側軸方向位置にある間、収縮ノブ 74 の近位収縮は第 1 のタブ 88 及び第 2 のタブ 90 の重なり合った構成（図 20 及び 21 に示されるように）によって、第 1 のタブ 88 と第 2 のタブ 90 との間の重なり合いを排除するように収縮ノブ 80 が下向きの力 F によって押し下げられる（図 22 に示されるように）まで、機械的に防止される。いくつかの実施形態では、そのようなアプリケーション 56 はまた、収縮ノブ 80 が遠位側軸方向位置にあるときに、収縮ノブ 80 の近位の収縮スロット 64 にスナップ嵌めされる、取り外し可能なブロック 96 を含む取り外し可能なインターロック 94 を有し得る。この構成は、取り外し可能

40

50

なインターロック 94 が収縮スロット 64 から手動で取り外されるまで、収縮ノブ 80 の近位方向への引き込みを機械的に防止する役割を果たす。内側管腔を有するルアー装具 (Luer fitting) 98 は、収縮シャトル 74 の遠位端 100 上に配置され、固定され、ルアー装具 98 の内側管腔はカニユーレ 66 の内側管腔 68 と流体連通し、同軸である。取り外し可能であり、剛性の管状本体を有するシールド 102 は、カニユーレ 66 の上に配置され、シールド 102 の剛性の管状本体の近位端に固定された対応するルアー装具 104 を用いて、収縮シャトル 74 のルアー装具 98 に固定される。シールド 102 は、使用前のアプリケーション 56 の保管及び輸送中にカニユーレ 66 を保護するために使用される。

【0090】

このような凍結乾燥ゲルパッドを含む複合ゲルマーカー 40 を展開する際に使用するためのいくつかのアプリケーション実施形態 56 は現在入手可能な 19 のゲージ導入器 (イントロデューサー) デバイス 106 (図 28 ~ 30 に示されるように) の内腔に滑らかに嵌合するように構成されることができ、現在入手可能な 19 のゲージ導入器デバイス 106 と適合するルアーロック装具 98 を含み、そのシャフト上に 0.5 cm 間隔の深さ挿入マーキング 108 を含む。また、そのようなアプリケーションの実施形態 56 が滑らかで低力の作動/展開機構を有し、軽量であり、複合ゲルマーカー 40 の片手での展開に適しており、上述のインターロック 86 及び取り外し可能なインターロック 94 などの、複合ゲルマーカーがそこから不注意に展開するのを防止する機構を含むことも有用であり得る。複合ゲルマーカーの展開のためのこのようなアプリケーション 56 は標的位置から 1 cm 以内に患者の身体 12 の組織内の腫瘍をマーキングし、腫瘍位置から 3 cm 以内に肺腫瘍をマーキングするのに適し得る。

【0091】

上述のように、図 16 ~ 24 C は、図 12 及び 13 に示される複合ゲルマーカーの実施形態 40 などの 1 つ以上のマーカーを展開するために使用され得るアプリケーション 56 の実施形態を図示する。上述のように、いくつかのアプリケーション実施形態 56 は、ハンドル 58 と、組織内に前進するように構成されたカニユーレ 66 と、ハンドル 58 と固定関係で配置された位置決めロッド 70 とを含む。収縮ノブ 80 はハンドル 58 に対して軸方向に摺動可能に配置され、収縮シャトル 74 に固定され、この収縮シャトル 76 はカニユーレ 66 の近位端 76 に固定され、その結果、収縮ノブ 80 及びカニユーレ 66 の近位端 76 は収縮ノブ 80 が捕捉されるハンドル 58 内の収縮スロット 64 によって規定される軸方向運動の限られた範囲にわたって軸方向に変位され得る。このような配置では収縮ノブ 80 及びカニユーレ 66 が位置決めロッド 70 に対して遠位に前方に摺動すると、位置決めロッド 70 の遠位端 84 とカニユーレ 66 の遠位端 82 との間のカニユーレ 66 の内側管腔 68 にはその中に配置される複合ゲルマーカーの実施形態 40 の外側寸法を収容するのに十分な長さ及び横断寸法を有する軸方向ギャップが存在する。収縮ノブ 80 及びカニユーレ 66 がハンドル 58 及び位置決めロッド 70 に対して近位に引っ込められる (収縮する) と、例えば図 25 に示されるように、カニユーレ 66 及び位置決めロッド 70 がマーカー展開標的部位 110 から近位に引っ込められるにつれて複合ゲルマーカー 40 のうちの 1 つ以上が露出され、適所に展開され得る。この展開モードでは、収縮ノブ 80 及びカニユーレ 66 の収縮変位が展開されている複合ゲルマーカー 40 の軸方向長さ少なくとも同じ大きさであることが望ましい場合がある。いくつかの実施形態では収縮スロット 64 及び対応する収縮変位長さは約 1 cm ~ 約 5 cm、より具体的には約 2 cm ~ 約 4 cm であってもよい。加えて、アプリケーション 56 は 2 つ以上の複合ゲルマーカー 40 を保持し、収縮ノブ 80 を引き込むたびにそれらを順次展開するように構成されてもよい。上述したアプリケーションの実施形態 56 では、カニユーレ 66 及び位置決めロッド 70 がステンレス鋼のような適切な弾性及び高強度材料から形成することができる。ハンドル 58、収縮シャトル 74、収縮ノブ 80、ルアー装具 98、ならびにこれらのアセンブリの他の構成要素は、ABS プラスチック、PVC プラスチックなどの適切な実質的に剛性のポリマーから作製され得る。いくつかの実施形態では、カニユーレ 66 が約 5 cm ~ 約 20 cm の長さを有してもよく、対応する位置決めロッド 70 はカニユーレが図 23 C 及び 24 C に

示されるように近位に後退した位置にあるときに、カニューレ 66 の遠位端をわずかに超えて延在するようにサイズ決めされる。いくつかの実施形態では、カニューレ 66 の内側管腔 68 は約 0.5 mm ~ 約 2 mm の内径を有し得る。

【0092】

図 22A はアプリケーション 56' の実施形態を示し、アプリケーション 56' は上述のアプリケーション 56 と同じ特徴、寸法、及び材料のすべてを有し得るが、組織の外表面レベルから測定されたときの患者 12 の組織内へのカニューレ 66 の遠位端 82 の侵入の深さを調節可能に制限するように構成された調節可能なスタンドオフ 105 も含む。スタンドオフ 105 は、位置決めロッド 70 の長手方向軸線 92 に対して実質的に垂直に位置する実質的に平坦な形状を有する。スタンドオフ 105 は、カニューレ 66 が摺動可能に配置される開口 105A をさらに含む。スタンドオフ 105 は、その遠位端でスタンドオフ 105 に固定され、その近位端でラチェットシャトル 109 に固定される剛性スタンドオフシャフト 103 によって支持される。ラチェットシャトル 109 は半径方向に押し下げられたときに、ラチェットシャトル 109 が位置決めロッド 70 の長手方向軸線 92 に実質的に平行な軸線方向に平行移動され、それに対応してスタンドオフ 105 をカニューレ 66 に対して軸線方向に平行移動させることができるように、ハンドル 58' に結合されている。スタンドオフ 105 は組織表面の位置に対してハンドル 58' の位置を固定するために、ハンドル 58' が組織表面の方向に軽く押されるように、患者の組織の外表面に対して十分な表面積を提供する。したがって、ラチェットシャトル 109 のラチェット軸方向調整によって実行されるスタンドオフ 105 の軸方向調整を使用して、患者の組織内へのカニューレ 66 の貫入深さを設定することができる。場合によっては、ラチェットシャトル 109 は、ラチェットシャトル 109 が弾性付勢力に抗して半径方向に押し下げられたときに、それぞれのラチェットシャトル 109 及びハンドル 58' の関連するラチェット面を係合解除することによって、ラチェットシャトル 109 の軸方向位置を解放するように構成されてもよい。次いで、ラチェットシャトル 109 は、半径方向内向きの力が解放され、関連するラチェット表面（図示せず）が再係合すると、スタンドオフ 105 の軸方向位置に関して一時的にロックされてもよい。場合によっては、スタンドオフ 105 が約 2 cm ~ 約 20 cm の軸方向調整範囲を有し得る。いくつかの実施形態では、スタンドオフ 105 及びラチェットシャトル 109 が ABS プラスチック、PVC プラスチックなどの硬質ポリマーから作製されてもよい。スタンドオフシャフト 103 は、ステンレス鋼などの適切な高強度弾性材料から作製され得る。

【0093】

上述したように、特定のイメージングモダリティは、特定のタイプの組織を画像化するのにあまり適していない。超音波による肺組織の画像化は一例である。肺の組織はあまりにもスポンジ状であり、多孔質であり、一般に超音波イメージング装置を用いて効率的に画像化することができないエアポケットの割合が大きい。しかしながら、肺組織、特に肺結節（lung nodule）の局在化（位置決め）の最小侵襲性、低コスト、及び便利な方法に対する必要性が示されている。手術の十分前に配置された超音波可視マーカーは、肺結節等を撮像するための既存のワイヤ位置決め技術に関連する問題の多くを軽減することができる。しかしながら、上述したように、肺実質（又は、肺柔組織）及び気道内の空気に対する超音波のため肺を撮像することは、伝統的に困難である。この困難にもかかわらず、本明細書で論じられるいくつかのシリカシエルの実施形態 24 及び関連する複合ゲルマーカーの実施形態 40 は超音波イメージングを使用して肺組織を画像化するために、肺実質において使用され得る。

【0094】

一般に親水性である特定の複合ゲルマーカーの実施形態 40 はさもなければ特定の画像化エネルギーの伝達を導かない組織内での展開のための画像化信号コンジット（又は、導管）として有用であり得る。幾つかのマルチモード複合ゲルマーカーの実施形態 40 は、カラーフロードップラー超音波イメージングを含む超音波イメージングのようなイメージングモダリティによる強いリターン信号と超音波イメージング信号導管として機能する可

能性を含み得る。このような用途では、複合ゲルマーカーの実施形態 40 を使用して、患者 12 の肺組織内の病変をマーキングし、複合ゲルマーカー 40 及び複合ゲルマーカー 40 の周り又はそれに隣接して配置された病変 110 の周辺への超音波イメージング信号導管を提供することができる。

【0095】

患者の身体の肺組織内に配置された標的部位 110 をマーキングし、超音波イメージングするいくつかの方法は患者の肺組織内の標的部位 110 に複合ゲルマーカー 40 を展開することを含んでもよく、複合ゲルマーカー 40 は標的部位 110 から患者の肺の外表面レベルまで延在し得る。その後、標的部位 110 は、複合ゲルマーカー 40 を通って外側表面レベルから標的部位 110 まで伝搬する超音波イメージング信号を用い、患者の肺の外側表面レベルから複合ゲルマーカーを通り、特に水性流体で飽和された複合ゲルマーカーを通り、複合ゲルマーカー 40 を通して標的部位 110 まで通る超音波イメージング信号で画像化されてもよい。このような複合ゲルマーカー 40 は、画像化信号導管として使用されない同様の複合ゲルマーカー 40 よりも長い長さを必要とし得る。マルチモード複合ゲルマーカー 40 のいくつかのそのような実施形態は約 1 cm ~ 約 10 cm、より具体的には約 3 cm ~ 約 8 cm の軸方向長さを有し得る。いくつかの例では、複合ゲルマーカーの実施形態 40 は直径約 1.6 mm、長さ約 15 mm を有し、ゼラチン及び 2 µm の微小球を含むことができる。

【0096】

図 25 ~ 図 34 は、マルチモード複合ゲルマーカーの実施形態 40 が肺組織 114 内に展開される医療処置の実施形態を示す。複合ゲルマーカー 40 は、カラードップラー超音波イメージング及びメチレンブルー成分による視覚的識別のための上述したようなシリカシェル 24 と、X 線透視法のような放射線写真イメージングに適した放射線不透過性リボン 52 とを含む。複合ゲルマーカー 40 はまた、複合ゲルマーカー本体 54 の全体又は一部にわたって分散される放射線不透過性粉末などの放射線不透過性イメージング材料 29 を含んでもよい。図 25 において、生検カニューレ 112 の遠位端は患者 12 の肺組織 114 の上に配置され、腫瘍標的部位 110 は肺組織 114 の外表面 116 の下に配置されて示される。生検カニューレ 112 は、生検カニューレの遠位端が腫瘍 110 内に配置されるまで、図 26 に示すように肺組織 114 内に進められる。一旦、生検カニューレ 112 がサンプリングされるべき生検組織の境界を切断すると、生検カニューレ 112 及び生検サンプルは、次いで、近位に引っ込められ、そして患者の肺組織 114 から除去され得る。図 27 は生検カニューレの後退に起因して腫瘍 110 から組織サンプルを除去した後の肺組織 114 を示し、肺組織 114 及び腫瘍 110 には、生検サンプルが除去されたチャンネル 118 がある。

【0097】

その後、アプリケーション 56 のカニューレ 66 はその遠位端 82 に複合ゲルマーカーの実施形態 40 が装填されており、任意的な導入器 106 の内腔を通して、前の生検プロセスから肺組織 114 に残された組織チャンネル 118 内に遠位に前進させられ得る。カニューレ 66 は図 29 に示すように、複合ゲルマーカー 40 の第 1 の端部 120 が腫瘍 110 内のチャンネル 118 内に配置され、複合ゲルマーカー 40 の第 2 の端部 122 が肺組織 114 の外面 116 に隣接して配置されるまで前進させることができる。複合ゲルマーカー 40 はまた、場合によっては、複合ゲルマーカー 40 の第 2 の端部 122 が肺組織 114 の外面レベル 116 から外側に延在するように軸方向に配置されてもよい。例えば、複合ゲルマーカー 40 の第 2 の端部 122 は場合によっては展開時に、肺組織 114 の表面 116 から少なくとも約 0.1 cm ~ 約 1.0 cm 延在することができる。次いで、アプリケーション 56 のカニューレ 66 は、近位に後退され、一方、アプリケーション 56 の位置決めロッド 70 の遠位端 84 はカニューレ 66 の後退の間、複合ゲルマーカー 40 の第 2 の端部 122 を押して標的部位 110 の組織の位置に対して複合ゲルマーカー 40 の軸方向位置を維持し得る。図 16 ~ 24 C に示されるアプリケーションの実施形態 56 では、カニューレ 66 は、肺組織 114 に対するハンドル 58 の軸方向位置を維持しながら、ハンドル 58 及

び位置決めロッド70に対して近位方向に収縮ノブ80を並進させることによって、複合ゲルマーカー40に対して近位に引き込まれ得る。さらに、図示のアプリケーションの実施形態56では、収縮ノブ80の作動の前に、図21及び図22に示すように、収縮シャトル74のインターロック86とハンドル58との係合を解除するために、収縮ノブ80を最初に位置決めロッド70の長手方向軸92に対して力Fで半径方向内向きに押し下げることができる。さらに、いくつかの実施形態では、取外しノブ80と取外し可能なインターロック94の機械的干渉を除去することによって取外しノブ80の近位への後退を可能にするために、取外し可能なインターロック94の取外し可能なブロック96がハンドル58がハンドル58の収縮スロット64から係合解除されるように、取外し可能なブロック96がハンドル58から取り外されてもよい。カニユーレ66が近位に引っ込められ、複合ゲルマーカー40が展開されると、次に、図31に示されるように、生検サンプルの除去によって残された組織チャンネル118内に複合ゲルマーカー40を配置した状態で、カニユーレ66及びアプリケーション56の位置決めロッド70は近位に引っ込められ得る。導入器106はまた、それと同時又は処置の間の任意的な他の適切な時間に組織チャンネル118から近位に引き抜かれ得る。

10

20

30

40

50

【0098】

いくつかの場合において、複合ゲルマーカー40の展開の前に生検が行われない場合、導入器106は、典型的には導入器106の内側管腔内に配置されたスタイレット（又は、せん刺棘/styilet/図示せず）を用いて、組織114を通して直接前進され得る。このようなスタイレットは、導入器106の遠位端をわずかに越えて延在し、そして導入器106のための尖った組織貫通先端を提供するように構成され得る。導入器が所定の位置に置かれると、スタイレットは、導入器106の内側管腔から近位方向に引き抜かれ得る。場合によっては導入器106を利用する処置のために、導入器106は導入器106の遠位端107が外面レベル116から肺組織114内に約1cm～約2cmのところに配置されるように配置されてもよい。導入器の遠位端107の他の適切な位置も考えられる。この手順は、導入器106又は既存の組織チャンネル118を使用せずに実施され得ることに留意されたい。いくつかの展開の実施形態では、アプリケーション56のカニユーレ66が蛍光透視法、CT、MRIなどの任意的な適切な画像化モダリティの下で、肺組織114内の標的部位まで直接前進させられてもよい。一旦、カニユーレ66及びその遠位端82に配置された複合ゲルマーカー40が標的部位110に適切に配置されると、複合ゲルマーカー40は次いで、上記のように、標的部位110においてカニユーレ66の遠位端82から展開され得る。

【0099】

そのように展開されると、複合ゲルマーカー40は図32に示すように、ゲル材料48の親水性のために、膨張し始め、周囲の水性体液を吸収し始め得る。このような膨張は生検された組織によって残された空隙118を充填し、周囲の肺組織114に対する複合ゲルマーカー40の位置を固定するために有用であり得る。膨張した複合ゲルマーカー40はまた、場合によっては、組織チャンネル118を密封する機能を果たし、これは、生検部位で止血を提供するために有用であり得る。ゲル材料48及び処理は、場合によっては膨張比及び速度を所望の値に調整するように選択されてもよいことに留意されたい。場合によっては複合ゲルマーカー40が約1:1.5～約1:10、より具体的には約1:2～約1:3の体積膨張比を有し得る。

【0100】

図25～32に示される生検処置の実施形態及び展開処置の実施形態は、典型的にはこの処置のための視覚的イメージング、蛍光透視イメージング、CTイメージング、マンモグラフィ、及びMRIを含む、任意的な適切なタイプのイメージングモダリティのうちの1つ又は複数の助けを借りて実行されてもよい。MRIイメージング材料29を含む複合ゲルマーカーの実施形態40では、そのような材料がガドリニウム、グルコン酸第一鉄、硫酸第一鉄、チタンなどを含むことができる。上述したように、カラードップラー超音波イメージングを含む超音波イメージングは、肺組織114の生理学的特性のため、典型的

には肺組織表示に適していない。しかしながら、一旦、細長い複合ゲルマーカー４０が肺組織１１４の表面１１６又はその上方に配置された複合ゲルマーカー４０の第２の端部１２２と共に展開され、そして複合ゲルマーカー４０が十分な流体を吸収した後は、超音波イメージング信号は、次いで、複合ゲルマーカー４０を通して肺組織１１４中の腫瘍１１０まで伝播し得る。複合ゲルマーカー４０のこのイメージング信号導管は、他のイメージングモダリティオプションと比較してより適切かつ便利なイメージングモダリティであり得る超音波イメージング装置１６を用いて、腫瘍のイメージングを治療する医師を補助するように機能する。

【０１０１】

いくつかの場合において、本明細書中で議論される複合ゲルマーカーの実施形態４０を展開するための肺注射は、２０ゲージ針を有する１９ゲージ導入器１０６を使用して実施され得る。このような注射は肺１１４における配置を確認するために、ＣＴ又はＸ線透視ガイダンスの下で行われ得る。超音波イメージングはいくつかの場合において、注射の約１分～約１０分後に、複合ゲルマーカーの実施形態４０に対して効果的に実施され得る。いくつかの複合ゲルマーカーの実施形態４０について、超音波イメージングは注入後約１分～約１０分、注入後７日、注入後２１日、又は任意的な他の適切な時間に移植部位を観察するために、胸壁を通るカラードップラーを使用して実施されることができ、そしてなお高度に可視的な超音波イメージングシグナルを提供することが示された。複合ゲルマーカー配置の領域は、いくつかの場合において、肺表面からのドップラー超音波を用いて画像化され得る。したがって、本明細書で論じられる複合ゲルマーカーの実施形態４０は最初の肺生検中に、又は計画された外科的切除の数週間前の任意的な時点に配置されてもよく、手術当日のスケジュールリングを容易にする。次いで、超音波イメージングを、胸腔鏡手術又は小開胸術の間に使用して、切除の前に結節の位置を確認し得る。

【０１０２】

さらに、膨張した複合ゲルマーカー４０によって形成されたイメージング信号導管を使用して肺腫瘍１１０をより効率的に撮像するために、特定の修正又は撮像オプションを使用することができる。例えば、図３２は、複合ゲルマーカー４０の第２の端部１２２の上に配置されたトランスデューサ１２６のトランスデューサ窓１２４と、トランスデューサ窓１２４と複合ゲルマーカー４０の第２の端部１２２との間に配置され、これらに接触している任意的な液体充填膨張可能レンズ１２８とを有する超音波システムによって撮像されている複合ゲルマーカー４０及び腫瘍１１０を示す。複合ゲルマーカー４０及び標的部位１１０のこのような画像化の視覚的表示の例は図３３に示され、これは画像化プロセスの間の超音波イメージングシステムコンソールのスクリーン１２９を示す。画像化されている複合ゲルマーカーの実施形態４０の画像化された表示１２７が、ディスプレイスクリーン１２９上に示されている。腫瘍１１０が識別され、超音波イメージングによって位置特定されると、腫瘍組織１１０及び複合ゲルマーカー４０は、図３４に示されるように外科的切除又は任意的な他の適切な方法によって除去され得る。場合によっては、複合ゲルマーカー４０も肺組織１１４から除去される点まで、複合ゲルマーカー４０を撮像導管として使用して超音波撮像ガイダンス下で切除が実行されてもよい。

【０１０３】

患者の身体内の標的部位をマーキングし、超音波撮像するいくつかの方法はアプリケーション５６のカニユーレ６６からシールド１０２を取り外すことで使用のためにアプリケーション５６を準備するステップと、アプリケーション５６のカニユーレ６６の遠位端８２を患者の皮膚の表面下の患者の身体１２内の標的部位１１０に前進させるステップを含むことができる。場合によっては、患者の身体１２内の標的部位１１０がＸ線透視法又はＭＲＩなどの超音波イメージングモダリティ以外のイメージングモダリティで識別され、位置決めされ得る。さらに、いくつかの例では導入器１０６が標的部位１１０まで前進させられ、続いて、カニユーレ６６が導入器１０６の内側管腔を通して標的部位１１０まで前進させられ得る。場合によっては導入器１０６の位置がカニユーレ６６の軸方向位置を案内するために使用されてもよく、それによって、導入器１０６はその遠位端が標的部位１１０に隣接

する位置に配置される。次いで、カニューレ 66 は、導入器 106 の内腔を通して前進せられ、そして導入器 106 に対して固定され得る。いくつかの実施形態では、カニューレ 66 及び導入器 106 のそれぞれのルーア装具を連結することによって、カニューレ 66 が導入器 106 に対して固定されてもよい。

【0104】

カニューレ 66 の遠位端 82 は、カニューレ 66 の遠位端 82 とカニューレ 66 の内側管腔 68 内に配置された位置決めロッド 70 の遠位端 84 との間のカニューレ 66 の内側管腔 68 内の空洞内に配置されたマルチモード複合ゲルマーカー 40 が標的部位 110 に対して所望の位置にあるように、前進され得る。このような方法はまた、標的部位 110 の組織 114、複合ゲルマーカー 40、位置決めロッド 70、及びアプリケーション 56 のハンドル 58 に対してアプリケーション 56 の収縮ノブ 80 及びカニューレ 66 を、カニューレ 66 の内側管腔 68 の内側表面の外側半径方向の拘束が複合ゲルマーカー 40 から除去されて複合ゲルマーカー 40 を標的部位 110 に展開するまで、近位側に後退させる工程を包含し得る。その後、カニューレ 66 及び位置決めロッド 70 を患者の身体 12 から引き抜くことができる。複合ゲルマーカー 40 及び隣接する標的部位 110 は、その後、超音波イメージングを用いてイメージングされることができ、標的部位 110 は標的部位 110 の超音波イメージングの間に、又はそれと併せて、任意に処置され得る。

【0105】

図 35 ~ 38 は乳房組織 130 内の標的部位病変 110 をマーキングするために、乳房組織 130 内に 1 つ以上のマルチモード複合ゲルマーカー 40 を展開するための展開方法の実施形態を示す。腫瘍の組織及び周囲の組織 130 内の結果として生じるチャネル 118 及び生検部位は、肺組織 114 の画像化及び処置に関して上記で議論されたものと同じ生検方法及びデバイスによって、乳房組織 130 内に作製され得る。その後、図 35 に示すように、1 つ以上のマルチモード複合ゲルマーカー 40 を装填したアプリケーション 56 のカニューレ 66 は、腫瘍 110 の実質的に中心に位置する空所 118 の底部又は遠位端に複合ゲルマーカー 40 の第 1 の端部 120 が配置され、複合ゲルマーカー 40 の第 2 の端部 122 が腫瘍 110 の外境界 132 に隣接して配置されるように、カニューレ 66 が患者の乳房組織 130 の腫瘍 110 内に空所 118 内に配置されるまで、任意選択の導入器 106 の内腔を介して前進され得る。カニューレ 66 のこのような位置決めの後、図 36 に示されるように、アプリケーション 56 のカニューレ 66 の遠位端 82 は近位に引っ込められ、カニューレ 66 の引っ込めの間、複合ゲルマーカー 40 の軸方向位置を維持するために、アプリケーション 56 の位置決めロッド 70 が複合ゲルマーカー 40 の第 2 の端部 122 に対して遠位に押し付ける。その後、カニューレ 66、位置決めロッド 70 及びアプリケーション 56 は、図 37 に示されるように、腫瘍の中心の生検サンプルの除去によって残された組織チャネル内にマルチモード複合ゲルマーカー 40 を配置したまま、除去され得る。

【0106】

いくつかの状況では、図 35 ~ 37 に示されるように、組織病変又は腫瘍 110 の中心をマーキングするためにマルチモード複合ゲルマーカー 40 のそのような実施形態を使用するのではなく、図 35 ~ 37 の方法によって、図 38 に示されるように、2 つ以上の複合ゲルマーカー 40 が組織病変 110 の周辺をマーキングするために、患者 12 の乳房組織 130 又は肺組織 114 などの任意的な他の組織中の腫瘍 110 の両端に配置された位置に展開され得る。さらに、場合によっては、臨床医が組織の表面から腫瘍 110 の中心まで細長い複合ゲルマーカー 40 の経路をたどることが可能であり得るという点で、局在化「ワイヤ」又は導管として機能し、腫瘍 110 の中心をマーキングするという二重の目的を果たすために、複合ゲルマーカー 40 の第 2 の端部 122 を組織の表面まで、又はそれを超えて延在させる、そのような方法のための細長い複合ゲルマーカー 40 を使用することが望ましい場合がある。このような細長い複合ゲルマーカー 40 は、同様の実施形態に関して上述したものと同様の寸法を有することができる。

【0107】

図 35 ~ 38 に示される乳房腫瘍イメージングなどの適用（又は、指示、表示）のため

に使用される複合ゲルマーカーの実施形態 40 はいくつかの場合において、肺組織 114 の処置及びイメージングに関して上記で議論されるようなシグナル導管をイメージングするために使用される複合ゲルマーカー 40 よりも軸方向長さが短くてもよい。したがって、腫瘍 110 の中心をマーキングするために主に使用されるペレット型複合ゲルマーカーの実施形態 40 は、場合によっては約 1 mm ~ 約 3 mm の横断寸法及び約 2 mm ~ 約 10 mm の軸方向長さを有し得る。そのような適用（又は、指示、表示）のためのいくつかの複合ゲルマーカーの実施形態 40 は、ゼラチンペレット中に分散された 2 μ m の超音波可視シリカシェルの 2 mg / ml 濃度を含み得る（又は、2 mg / ml 濃度の 2 μ m の超音波可視シリカシェルを含み得る）。約 5 mm ペレットの寸法を有する複合ゲルマーカーの実施形態 40 は、標準的な 14 ゲージアプリータ 56 内に配置され得る。場合によっては、このような複合ゲルマーカーの実施形態 40 は図 14 の複合ゲルマーカーの実施形態 40 に示されるような放射線不透過性コイルワイヤ 134 で包まれてもよい。このような放射線不透過性コイルワイヤ 134 は、金、白金、タンタル等を含む放射線不透過性イメージング材料 29 の細かいワイヤを含むことができる。放射線不透過性コイルワイヤは、場合によってはマルチモードマーカーとしても機能し得る。特に、放射線不透過性コイルワイヤ 134 は 1 つの層に放射線不透過性イメージング材料 29 を含み、別の層に MRI イメージング材料 29 を含む延伸（又は、引っ張り / 引き込み / drawn）充填管材料を含むことができる。そのような放射線不透過性コイルワイヤの実施形態は約 0.0005 インチ ~ 約 0.005 インチの外側横方向寸法を有することができ、これらのモダリティのいずれにおいても著しいブルーム（又は、曇り / bloom）を生じることなく、放射線不透過性イメージングシグネチャならびに MRI シグネチャを提供するように構成することができる。いくつかの複合ゲルマーカーの実施形態 40 は、ゼラチン材料 48 及び 2 μ m のシリカシェルを含み得る。このような複合ゲルマーカー 40 は、約 1.6 mm の外径及び約 6 mm の長さを有し得る。いくつかの複合ゲルマーカーの実施形態 40 は、約 1.6 mm の外径及び約 6 mm の長さを有する 2 μ m シリカシェルとゼラチン材料 48 を含んでもよい。複合ゲルマーカーのこのような実施形態はまた、上述の放射線不透過性コイルワイヤ 134 のようなコイルワイヤを含んでもよく、ワイヤ 134 は約 0.12 mm の直径を有し、ワイヤは、約 1.6 mm のコイル直径及び約 2 mm の長さを有するコイル構成を形成し得る。

【0108】

本明細書に例示的に記載される実施形態は、本明細書に具体的に開示されていない要素が存在しない場合に適切に実施することができる。したがって、例えば、本明細書の各例において、用語「含む」、「本質的に含む」、及び「からなる」のいずれも、他の 2 つの用語のいずれかと置き換えることができる。使用された用語及び表現は説明の用語として使用され、限定の用語ではなく、そのような用語及び表現の使用は示され、説明された特徴又はその一部のいかなる均等物も除外せず、様々な修正が可能である。用語「1 つの (a)」又は「1 つの (an)」はそれが文脈上明らかでない限り、それが改変する要素の 1 つ又は複数を指すことができる（例えば、「1 つの試薬」は、1 つ又は複数の試薬を意味することができる）。したがって、実施形態は代表的な実施形態及び任意選択の特徴によって具体的に開示されたが、本明細書で開示された概念の修正及び変形は当業者に頼ることができ、そのような修正及び変形は本開示の範囲内であると考えられることを理解されたい。

【0109】

上記の詳細な説明に関して、その中で使用される同様の参照番号は、同じ又は同様の寸法、材料、及び構成を有し得る同様の要素を指す。特定の形態の実施形態を図示し説明してきたが、本発明の実施形態の精神及び範囲から逸脱することなく、様々な修正を行うことができることは明らかであろう。したがって、本発明は、前述の詳細な説明によって限定されることを意図するものではない。

【 図 1 】

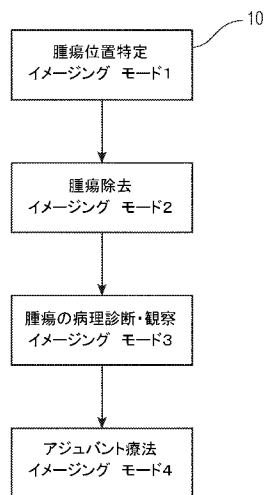


FIG. 1

【 図 2 】

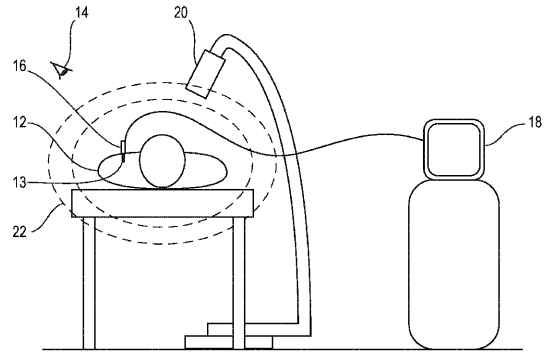


FIG. 2

【 図 3 】

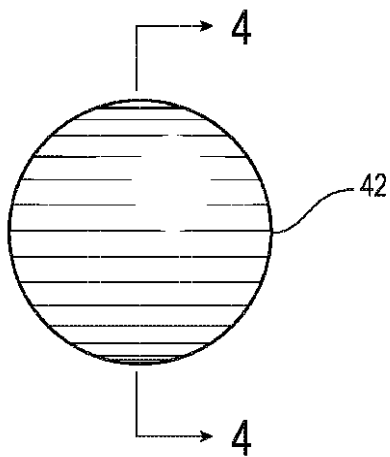


FIG. 3

【 図 4 】

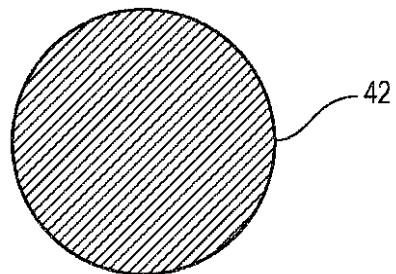


FIG. 4

【図 5】

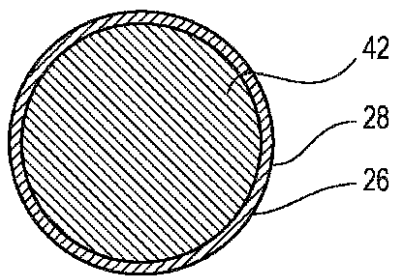


FIG. 5

【図 6】

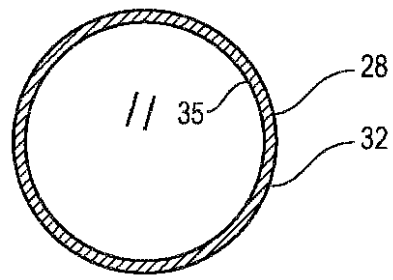


FIG. 6

【図 7】

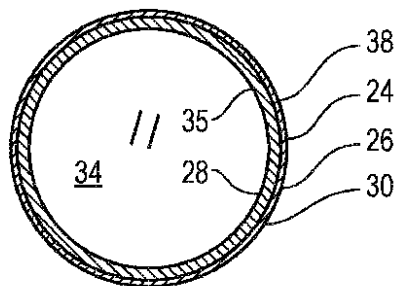


FIG. 7

【図 8】

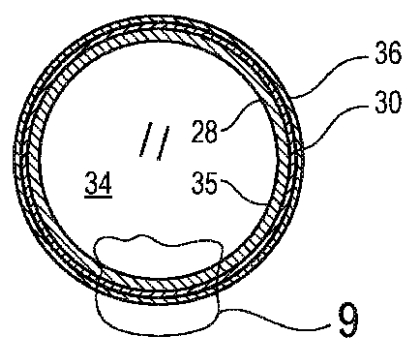


FIG. 8

【図 9】

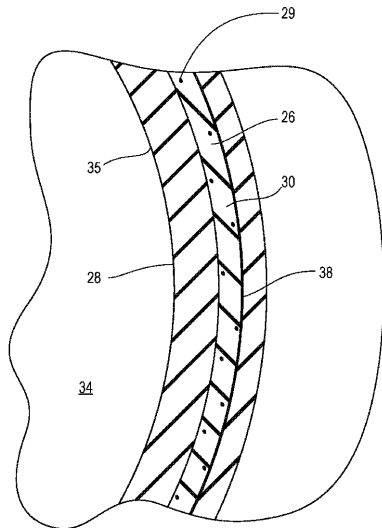


FIG. 9

【図 10】

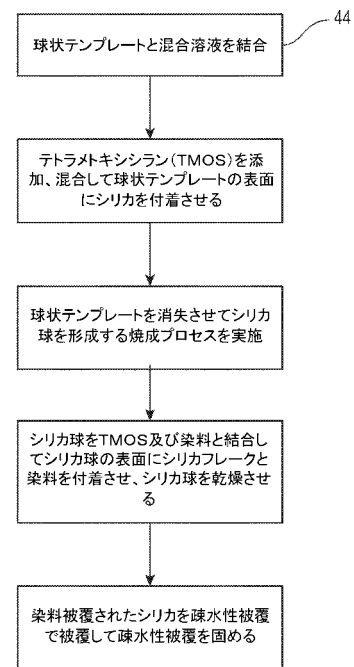


FIG. 10

【図 11】

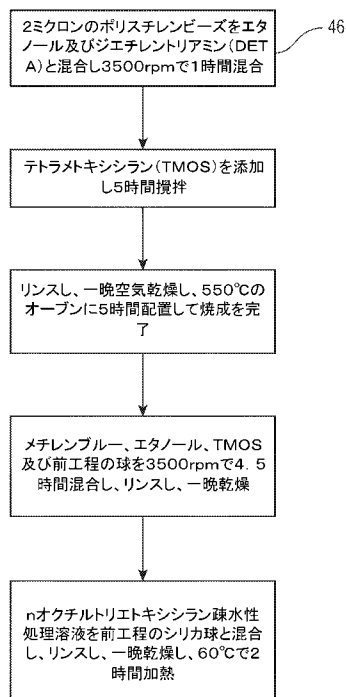


FIG. 11

【図 12】

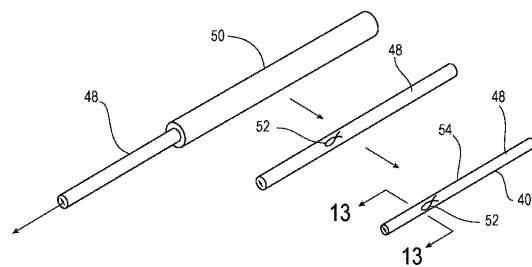


FIG. 12

【図 13】

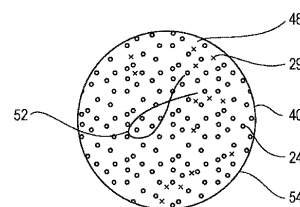


FIG. 13

【図 14】

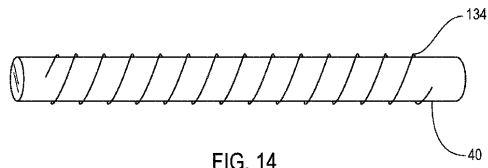


FIG. 14

【図 15】

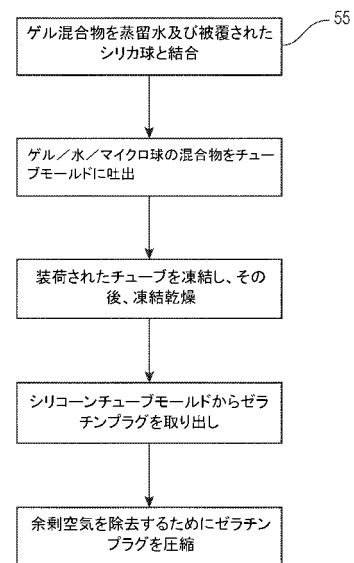


FIG. 15

【図 16】

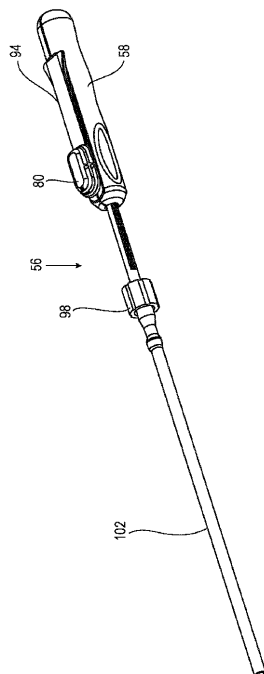


FIG. 16

【図 17】

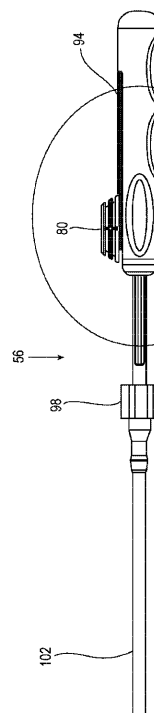


FIG. 17

【図 18】

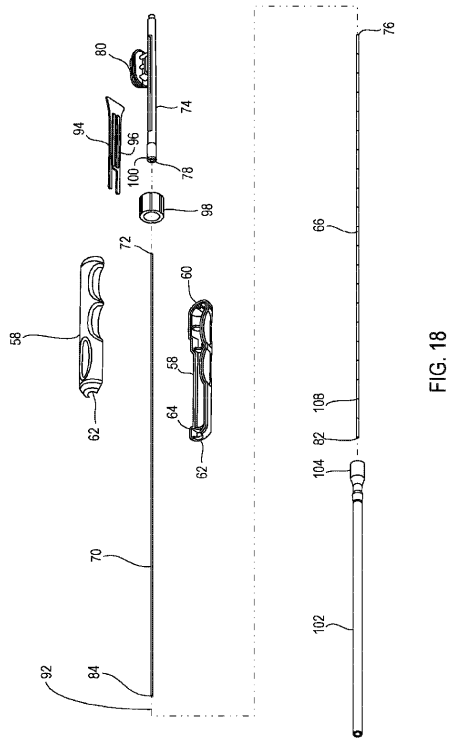


FIG. 18

【図 19】

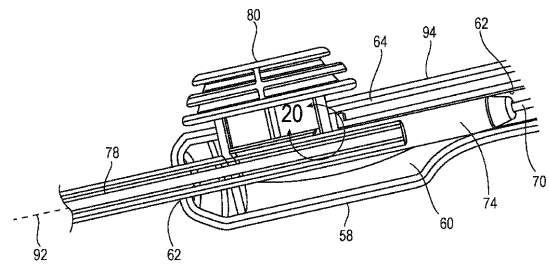


FIG. 19

【図 20】

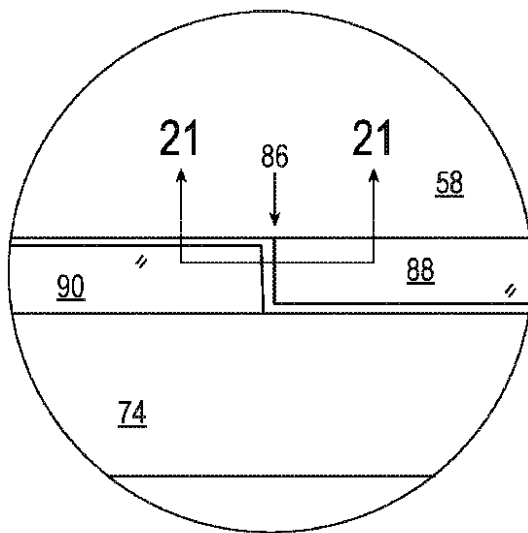


FIG. 20

【図 21】

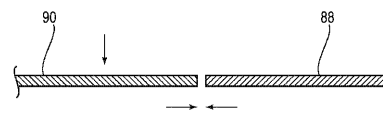


FIG. 21

【図 22】

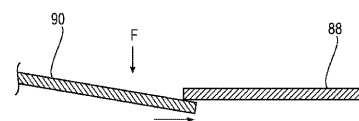


FIG. 22

【図 2 2 A】

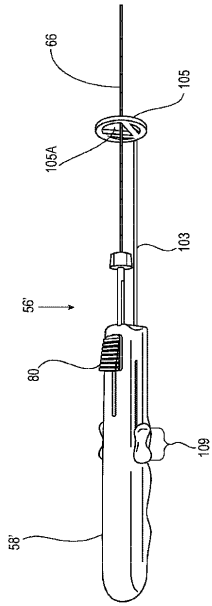


FIG. 22A

【図 2 3 A】

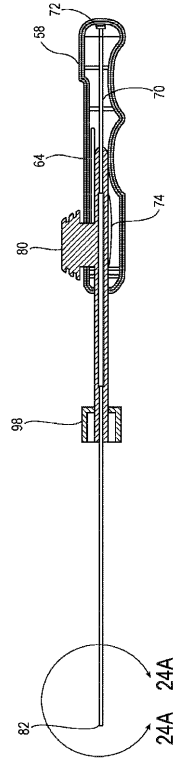


FIG. 23A

【図 2 3 B】

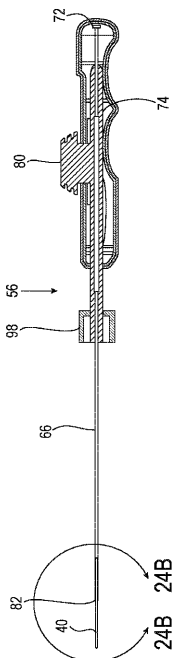


FIG. 23B

【図 2 3 C】

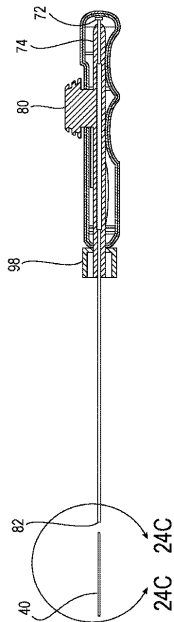


FIG. 23C

【図 2 4 A】

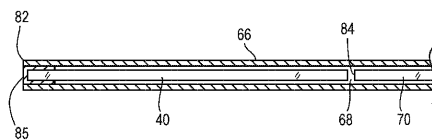


FIG. 24A

【図 24 B】

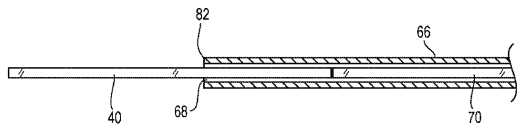


FIG. 24B

【図 24 C】

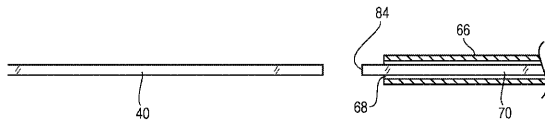


FIG. 24C

【図 25】

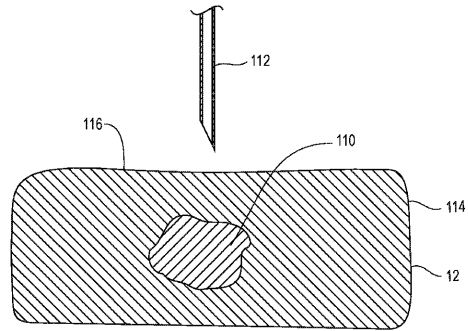


FIG. 25

【図 26】

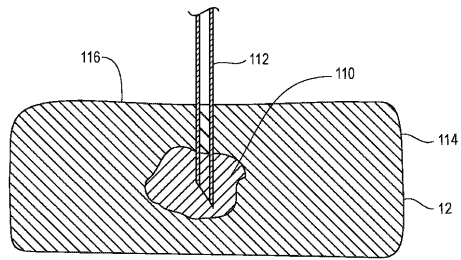


FIG. 26

【図 27】

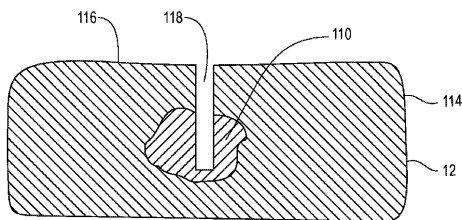


FIG. 27

【図 29】

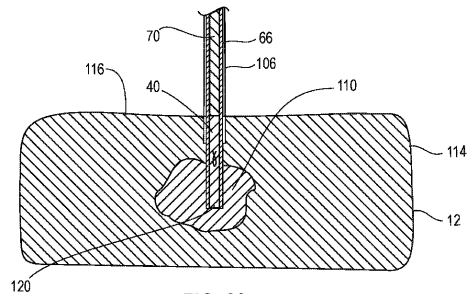


FIG. 29

【図 28】

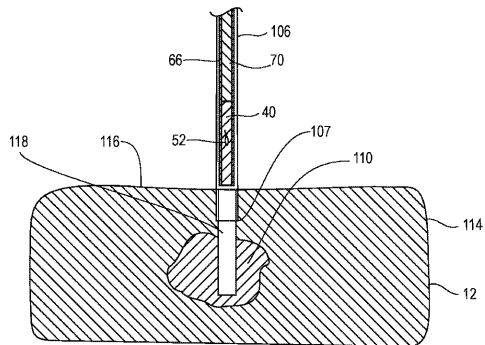


FIG. 28

【図 30】

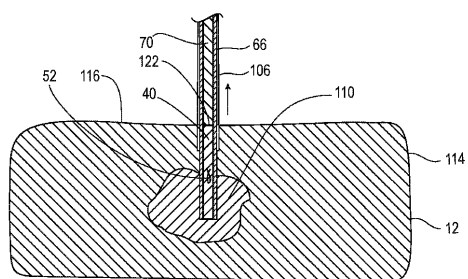


FIG. 30

【図 3 1】

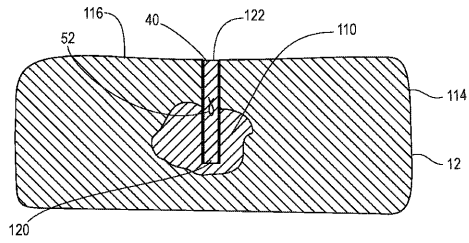


FIG. 31

【図 3 3】

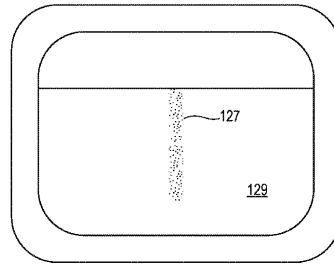


FIG. 33

【図 3 2】

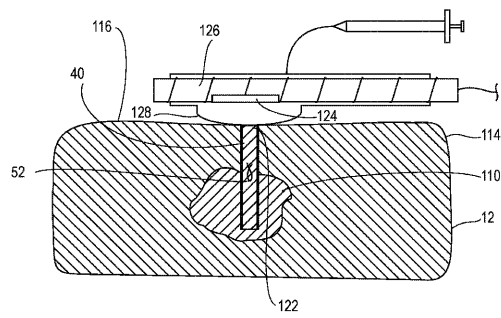


FIG. 32

【図 3 4】

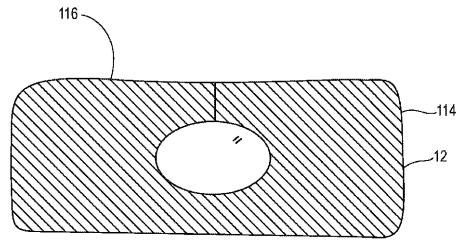


FIG. 34

【図 3 5】

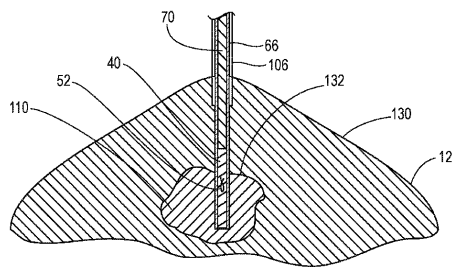


FIG. 35

【図 3 7】

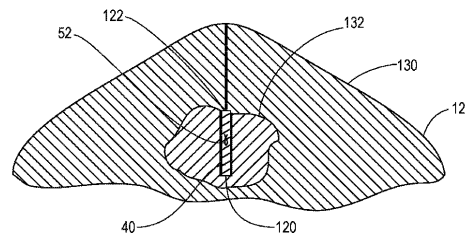


FIG. 37

【図 3 6】

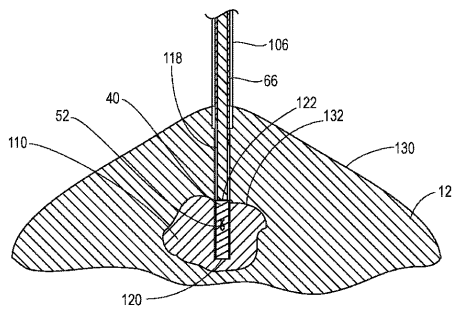


FIG. 36

【図 3 8】

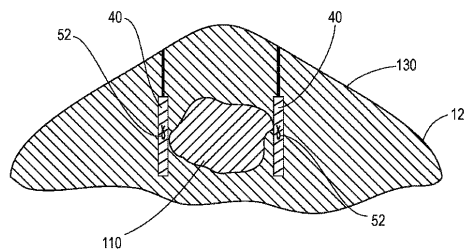


FIG. 38

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2018/026291
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 49/00(2006.01)i, A61K 49/18(2006.01)i, A61B 90/00(2016.01)i, A61M 5/00(2006.01)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) A61K 49/00; A61B 1/018; A61B 19/00; A61B 5/05; A61K 49/06; B01J 13/02; C08J 9/32; A61K 49/18; A61B 90/00; A61M 5/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eCOMPASS(KIPO internal) & Keywords: multi-mode imaging, silica shell, hollow void, gel marker, cannula, MRI imaging, dye, radiopaque material		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2013-0039848 A1 (BRADBURY, MICHELLE et al.) 14 February 2013 See claims 1, 14; paragraphs [0085]-[0106]; and examples 1-3.	1-33, 40, 41
A		34-39, 42-45
Y	GORSO, MARINA N. et al., 'Synthesis and characterization of hollow silica spheres', Procedia Materials Science, 2015, Vol.8, pp.567-576 See abstract.	1-33, 40, 41
Y	US 2006-0293581 A1 (PLEWES, DONALD B. et al.) 28 December 2006 See abstract; claims 1, 2, 4, 28; paragraph [0053]; and figure 1(a).	16-45
Y	WO 2006-105353 A2 (CYTYC CORPORATION) 05 October 2006 See paragraphs [0033]-[0035]; and figures 6, 7.	34-45
A	US 6235801 B1 (MORALES, MIGUEL A. et al.) 22 May 2001 See the whole document.	1-45
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "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 "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) "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 "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 December 2018 (03.12.2018)		Date of mailing of the international search report 03 December 2018 (03.12.2018)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer HEO, Joo Hyung  Telephone No. +82-42-481-8150

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/026291

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.: 46-60
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 46-60 pertain to methods for treatment of the human body by surgery, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
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).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2018/026291

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013-0039848 A1	14/02/2013	AU 2014-232907 A1	18/09/2014
		AU 2014-232907 B2	21/12/2017
		CA 2900363 A1	18/09/2014
		CN 102713612 A	03/10/2012
		CN 102713612 B	05/10/2016
		CN 105307687 A	03/02/2016
		CN 106421817 A	22/02/2017
		EP 2449379 A1	09/05/2012
		EP 2449379 B1	17/05/2017
		EP 2968621 A1	20/01/2016
		EP 3223013 A1	27/09/2017
		HK 1220395 A1	05/05/2017
		JP 2016-516729 A	09/06/2016
		RU 2015-132626 A	25/04/2017
		US 2014-0248210 A1	04/09/2014
		US 2017-0239378 A1	24/08/2017
		US 2018-0930000 A1	05/04/2018
		US 9625456 B2	18/04/2017
		US 9999694 B2	19/06/2018
		WO 2011-003109 A1	06/01/2011
		WO 2014-145606 A1	18/09/2014
US 2006-0293581 A1	28/12/2006	CA 2579914 A1	16/11/2006
		WO 2006-119645 A1	16/11/2006
WO 2006-105353 A2	05/10/2006	AU 2006-230428 A1	05/10/2006
		CA 2602795 A1	05/10/2006
		EP 1874215 A2	09/01/2008
		JP 2008-537693 A	25/09/2008
		US 2006-0235298 A1	19/10/2006
		WO 2006-105353 A3	08/02/2007
US 6235801 B1	22/05/2001	EP 1171517 A1	16/01/2002
		EP 1171517 B1	23/11/2005
		JP 2002-541287 A	03/12/2002
		WO 00-59991 A1	12/10/2000

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 8/14 (2006.01)		A 6 1 B 8/14	4 C 1 6 0
A 6 1 K 49/18 (2006.01)		A 6 1 K 49/18	4 C 6 0 1
A 6 1 K 49/22 (2006.01)		A 6 1 K 49/22	
A 6 1 K 49/04 (2006.01)		A 6 1 K 49/04	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)		A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)		A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)		A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)		A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)		A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)		A 6 1 K 9/16	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, 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

(72) 発明者 プレイヤー, ウィリアム

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア, サンディエゴ, 4 3 2 7 コルテ デ ラ フォンダ

(72) 発明者 ジョーンズ, マイク

アメリカ合衆国 9 2 6 7 2 カリフォルニア, サンクレメンテ, 2 1 5 エスブラネード

(72) 発明者 メリット, ジョーン

アメリカ合衆国 9 2 7 6 2 カリフォルニア, サンクレメンテ, 2 2 2 アベニダ バルセロナ

F ターム(参考) 4C076 AA16 AA31 AA95 BB11 DD61 DD64L EE23P EE30P FF31 FF35

FF57

4C082 AP06

4C085 GG01 HH03 HH07 HH09 HH11 HH13 JJ20 KA26 KA27 KA28

KB57 KB61 KB74 KB79 LL18

4C093 AA01 AA13 AA22 DA03 DA06 EC16

4C096 AA11 AA18 AC04 FC14

4C160 KK03 KK04

4C601 DD08 DE04 EE10 FF06 GA20 GA27

专利名称(译)	多模成像标记		
公开(公告)号	JP2020516624A	公开(公告)日	2020-06-11
申请号	JP2019555229	申请日	2018-04-05
[标]发明人	ジョーンズマイク		
发明人	ブレイヤー,ウィリアム ジョーンズ,マイク メリット,ジョーン		
IPC分类号	A61K49/00 A61B18/12 A61N5/10 A61B6/00 A61B5/055 A61B8/14 A61K49/18 A61K49/22 A61K49/04 A61K9/10 A61K47/24 A61K47/36 A61K47/34 A61K47/22 A61K9/16		
CPC分类号	A61B6/12 A61B6/487 A61B6/502 A61B90/39 A61B2017/00898 A61B2017/00938 A61B2090/3908 A61B2090/3925 A61B2090/3937 A61B2090/3954 A61B2090/3966 A61B2090/3987 A61B2090/3995		
FI分类号	A61K49/00 A61B18/12 A61N5/10.M A61B6/00.390.Z A61B5/055.390 A61B8/14 A61K49/18 A61K49/22 A61K49/04 A61K9/10 A61K47/24 A61K47/36 A61K47/34 A61K47/22 A61K9/16		
F-TERM分类号	4C076/AA16 4C076/AA31 4C076/AA95 4C076/BB11 4C076/DD61 4C076/DD64L 4C076/EE23P 4C076/EE30P 4C076/FF31 4C076/FF35 4C076/FF57 4C082/AP06 4C085/GG01 4C085/HH03 4C085/HH07 4C085/HH09 4C085/HH11 4C085/HH13 4C085/JJ20 4C085/KA26 4C085/KA27 4C085/KA28 4C085/KB57 4C085/KB61 4C085/KB74 4C085/KB79 4C085/LL18 4C093/AA01 4C093/AA13 4C093/AA22 4C093/DA03 4C093/DA06 4C093/EC16 4C096/AA11 4C096/AA18 4C096/AC04 4C096/FC14 4C160/KK03 4C160/KK04 4C601/DD08 4C601/DE04 4C601/EE10 4C601/FF06 4C601/GA20 4C601/GA27		
代理人(译)	井上充		
优先权	62/483274 2017-04-07 US 62/645677 2018-03-20 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

讨论了可用于标记患者体内部位的成像标记的实施方案。一些成像标记实施例对于用超声成像模态成像特别有用，并且一些成像标记实施例可能适用于用多个成像模态模式成像。本文还讨论了用于制备和使用成像标记的方法的实施方案。[选择图]图8

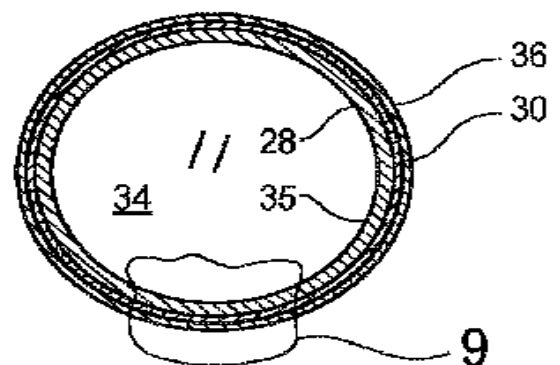


FIG. 8