



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0010909
(43) 공개일자 2015년01월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 8/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0085759
(22) 출원일자 2013년07월21일
심사청구일자 없음

(71) 출원인

더 스테이트 유니버시티 오브 뉴욕 버팔로

미국, 뉴욕 14260, 더 스테이트 유니버시티 오브 뉴욕 버팔로, 디팔트먼트 오브 바이오메디컬 엔지니어링

삼성메디슨 주식회사

강원도 홍천군 남면 한서로 3366

(72) 발명자

김정호

서울특별시 강남구 테헤란로 108로 42(대치동)

오정택

서울 성동구 독서당로39길 22, 1동 206호 (옥수동, 한남하이츠빌라)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

리엔목특허법인

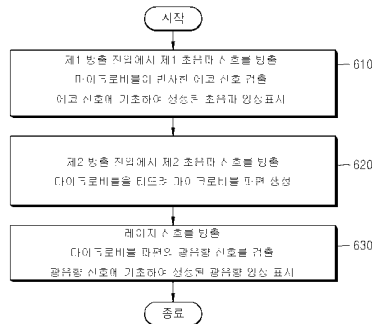
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 결합된 광음향 및 초음파 진단 장치 및 방법

(57) 요약

본 개시에서 밝혀진 바에 따르면, 초음파 이미징용 조영제로 사용되는 마이크로버블은 고전압의 초음파에 의하여 터질 수 있고, 터진 마이크로버블은 광음향 이미징용 조영제로서 효과적으로 기능할 수 있다. 이러한 점에 기초하여, 본 개시에서는, 새로운 결합된 광음향 및 초음파 진단 장치 및 방법을 제공한다.

대표도 - 도8



(72) 발명자

러벨 조나탄

미국, 뉴욕 14260, 더 스테이트 유니버시티 오브
뉴욕 버팔로, 디팔트먼트 오브 바이오메디컬 엔지
니어링

송 웬타오

미국, 뉴욕 14260, 더 스테이트 유니버시티 오브
뉴욕 버팔로, 디팔트먼트 오브 바이오메디컬 엔지
니어링

고달권

서울특별시 강남구 테헤란로 108로 42(대치동)

김철홍

미국, 뉴욕 14260, 더 스테이트 유니버시티 오브
뉴욕 버팔로, 디팔트먼트 오브 바이오메디컬 엔지
니어링

전만식

미국, 뉴욕 14260, 더 스테이트 유니버시티 오브
뉴욕 버팔로, 디팔트먼트 오브 바이오메디컬 엔지
니어링

정종규

서울특별시 강남구 테헤란로 108로 42(대치동)

특허청구의 범위

청구항 1

(a) 마이크로버블을 포함하는 조영제를 투여받은 대상체로 낮은 MI를 갖는 제1 초음파 신호를 방출하고, 상기 제1 초음파 신호를 상기 마이크로버블이 반사하여 생성되는 에코 신호를 검출한 후, 상기 에코 신호에 기초하여 생성된 초음파 영상을 표시하는 단계;

(b) 상기 대상체로, 높은 MI를 갖는 제2 초음파 신호를 방출하여, 상기 마이크로버블을 터뜨려 마이크로버블 파편을 생성하는 단계; 및

(c) 상기 대상체로 레이저 신호를 방출하고, 상기 레이저 신호가 상기 마이크로버블 파편을 자극하여 생성되는 광음향 신호를 검출한 후, 상기 광음향 신호에 기초하여 생성된 광음향 영상을 표시하는 단계;를 포함하는, 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 제1 초음파 신호가 0.5 미만의 낮은 MI를 갖는 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 마이크로버블이 상기 대상체 내의 기관에 전달하고자 하는 약물을 담고 있는 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 제2 초음파 신호는 0.5 내지 1.9 범위의 높은 MI를 갖는 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 마이크로버블이 상기 대상체 내의 기관에 전달하고자 하는 약물을 담고 있고, 상기 (b) 단계는, 상기 마이크로버블이 상기 기관에 도달한 것을 확인하였을 때, 개시되는 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 (c) 단계는 상기 (b) 단계의 개시와 동시에 또는 그 후에 개시되는 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 마이크로버블이,

염료로 착색된 지질 셀; 및

상기 지질 셀의 내부를 채우는 충전 가스;를 포함하는 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 염료는 500 nm 내지 1,300 nm 범위의 파장을 갖는 입사광을 흡수하는 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 상기 염료는 아주레 블루(Azure blue), 에반스 블루(Evans blue), 인도시아닌 그린(indocyanine green), 브릴리안트 블루(brilliant blue), 나일 블루(nile blue), 메틸렌 블루(methylene blue),

또는 이들의 조합인 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 10

제 7 항에 있어서, 상기 지질을 수화하는데 사용되는 염료 용액 중의 염료의 농도가 0.5 mM 내지 20 mM인 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 11

제 7 항에 있어서, 상기 지질을 수화하는데 사용되는 염료 용액 중의 염료의 농도가 15 mM인 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 12

제 7 항에 있어서, 상기 염료는 메틸렌 블루이고, 상기 지질을 수화하는데 사용되는 염료 용액 중의 염료의 농도는 0.5 mM 내지 20 mM인 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 13

제 7 항에 있어서, 상기 염료는 메틸렌 블루이고, 상기 지질을 수화하는데 사용되는 염료 용액 중의 염료의 농도는 15 mM인 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 14

제 7 항에 있어서, 상기 지질은 인지질(phospholipid)을 포함하는 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 인지질은 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스파티드산(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphatidic acid : DPPA); 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine : DPPC); 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine : DSPC); 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine : DMPC); 1,2-디베헤노일-sn-글리세로-3-포스포콜린(1,2-dibehenoyl-sn-glycero-3-phosphocholine : DBPC); 1,2-디아라키도일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린(1,2-diarachidoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine : DAPC); 1,2-디리그노세로일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린(1,2-dilignoceroyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine : DLgPC); 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-[포스포-rac-(1-글리세롤)](1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-[phosphor-rac-(1-glycerol)] : DPPG); 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 16

제 7 항에 있어서, 상기 셀의 입자 크기는 0.5 μm 내지 10 μm인 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 17

제 7 항에 있어서, 상기 셀의 벽 두께는 1 nm 내지 200 nm인 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 18

제 7 항에 있어서, 상기 충전 가스는 생물학적으로 비활성인 가스인 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 19

제 7 항에 있어서, 상기 충전 가스는, 과불화탄소(perfluorocarbon), 황 헥사플로오라이드(sulphur hexafluoride), 과불화메탄(perfluoromethane), 과불화에탄(perfluoroethane), 과불화프로판(perfluoropropane), 과불화부탄(perfluorobutane), 과불화펜탄(perfluoropentane), 과불화헥산

(perfluorohexane), 과불화헵탄(perfluoroheptane), 과불화옥탄(perfluorooctane), 과불화노난(perfluorononane), 과불화데칸(perfluorodecane), 과불화벤젠(perfluorobenzene), 과불화트리에틸아민(perfluorotriethylamine), 과불화옥틸브로마이드(perfluorooctylbromide), 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 20

제 7 항에 있어서, 상기 셀의 내부에 위치하는 약물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법.

청구항 21

대상체로 레이저 신호를 방출하는 레이저 송신부;

상기 대상체로 낮은 MI를 갖는 제1 초음파 신호를 방출하고 상기 제1 초음파 신호를 대상체 내의 마이크로버블이 반사하여 생성되는 에코 신호를 검출하며, 상기 대상체로 높은 MI를 갖는 제2 초음파 신호를 방출하여 상기 마이크로버블이 터져 마이크로버블 파편이 생성되도록 하며, 그리고, 상기 레이저 신호가 상기 마이크로버블 파편을 자극하여 생성되는 광음향 신호를 검출하는 초음파 신호 송수신부;

상기 광음향 신호에 기초하여 광음향 영상을 생성하고 상기 에코 신호에 기초하여 초음파 영상을 생성하는 영상 처리부; 및

상기 광음향 영상 및 상기 초음파 영상을 표시하는 표시부;를 포함하는,

결합된 광음향 및 초음파 진단 장치.

명세서

기술분야

[0001] 본 개시는 초음파 영상 진단 및 광음향 영상 진단에 관한 것이며, 더욱 상세하게는 결합된 광음향 및 초음파 진단 장치 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 광음향 이미징(photoacoustic imaging)은 광흡수에 의한 선명한 대조 효과 및 초음파에 의한 높은 해상도를 심층 조직에 대해서도 제공할 수 있다. 광음향 이미징의 원리는 다음과 같다: 순간적인 레이저 펄스의 조사에 의한 국소적인 열 축적은 음파를 발생시키고, 발생된 음파는 전파되어 전통적인 초음파 이미징 스캐너에 의하여 검출된다.

[0003] 광음향 이미징은 소형 동물의 암, 뇌, 심장 및 안구를 대상으로 하여 이미 상당한 수준으로 연구되어 왔다. 게다가, 여기광 검출 및 초음파 검출의 자연스러운 융합 추세에 따라, 광음향 이미징 시스템은 기존의 초음파 이미징 시스템과, 사소한 개조(예를 들어, 초음파 전송기능 제거 및 무선주파수 데이터 수집기능 추가) 만을 거친 후에, 용이하게 통합될 수 있다. 이러한 통합 시스템은 음향 검출기를 공유하기 때문에, 휴대성 및 실시간 이미징 능력과 같은, 전통적인 초음파 이미징 시스템의 이점을 제공할 수 있다.

[0004] 이와 더불어, 두 방식의 이미징 모달리티의 발현을 위한 조영제가, 검출 감도 및 특이성을 향상시키기 위하여, 상당한 수준으로 탐색되고 있다. 예를 들어, 광흡수성 유기 염료, 플라즈모닉성 금 나노구조체, 및 유기 나노입자가, 다양한 생물학적 응용 분야에서의 광음향 이미징을 위하여 개발되었다. 임상적 관점에서는, 그러한 광음향 이미징용 나노입자들의 생체적합성(즉, 무독성) 및 생분해성이 유의미하게 연구된 바가 없기 때문에, 광음향 이미징을 임상에 적용하는 데 있어서, 안전성 문제가 여전히 미해결 과제로 남아 있다.

[0005] 현재로서는, 임상적으로 사용이 허가된 염료(예를 들어, 메틸렌 블루, 인도시아닌 그린, 등)를, 임상적으로 사용가능한 광음향 조영제의 유망한 후보로서, 고려해볼 수 있다. 메틸렌 블루는, 현재, 유방암 진단을 위한 광음향 림프절 트레이서로서의 사용 가능성이 조사되고 있다.

[0006] 초음파 이미징의 경우에는, 불소화 가스로 채워진 마이크로버블(microbubbles)이, 심장, 간 및 신장의 혈류를 측정하기 위한 임상 실무에서 일상적으로 사용되고 있다. 전임상적으로는, 마이크로버블은 분자 초음파 이미징, 초음파 유도 약물 전달, 등에서의 활용 가능성이 시험되고 있다.

[0007] 또한, 최근에, 광음향 이미징 및 초음파 이미징에 동시에 사용될 수 있는 이중 기능성 조영제가 보고된 바 있다. 그 예로서는, 잉크가 채워진 마이크로 버블 또는 나노 버블(ink-encapsulated micro- or nanobubbles)[13]; 금 나노로드가 채워져 있으며 인간 혈청 알부민 셸(shell)로 이루어진 마이크로버블[14]; 플라즈모닉성 나노입자를 둘러싸고 있는 과불화탄소 나노액적[15]; 등이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 개시에서 밝혀진 바에 따르면, 초음파 이미징용 조영제로 사용되는 마이크로버블은 고전압의 초음파에 의하여 터질 수 있고, 터진 마이크로버블은 광음향 이미징용 조영제로서 효과적으로 기능할 수 있다. 이러한 점에 기초하여, 본 개시에서는, 새로운 결합된 광음향 및 초음파 진단 장치 및 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0009] 본 개시의 일 측면에 따라 제공되는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법의 일 구현에는,
- [0010] 마이크로버블을 포함하는 조영제를 투여받은 대상체로 낮은 MI를 갖는 제1 초음파 신호를 방출하고, 상기 제1 초음파 신호를 상기 마이크로버블이 반사하여 생성되는 에코 신호를 검출한 후, 상기 에코 신호에 기초하여 생성된 초음파 영상을 표시하는 단계;
- [0011] 상기 대상체로, 높은 MI를 갖는 제2 초음파 신호를 방출하여, 상기 마이크로버블을 터뜨려 마이크로버블 파편을 생성하는 단계; 및
- [0012] 상기 대상체로 레이저 신호를 방출하고, 상기 레이저 신호가 상기 마이크로버블 파편을 자극하여 생성되는 광음향 신호를 검출한 후, 상기 광음향 신호에 기초하여 생성된 광음향 영상을 표시하는 단계;를 포함한다.
- [0013] 본 개시의 다른 측면에 따라 제공되는 결합된 광음향 및 초음파 진단 장치의 일 구현에는,
- [0014] 대상체로 레이저 신호를 방출하는 레이저 송신부;
- [0015] 상기 대상체로 낮은 MI를 갖는 제1 초음파 신호를 방출하고 상기 제1 초음파 신호를 대상체 내의 마이크로버블이 반사하여 생성되는 에코 신호를 검출하며, 상기 대상체로 높은 MI를 갖는 제2 초음파 신호를 방출하여 상기 마이크로버블이 터져 마이크로버블 파편이 생성되도록 하며, 그리고, 상기 레이저 신호가 상기 마이크로버블 파편을 자극하여 생성되는 광음향 신호를 검출하는 초음파 신호 송수신부;
- [0016] 상기 광음향 신호에 기초하여 광음향 영상을 생성하고 상기 에코 신호에 기초하여 초음파 영상을 생성하는 영상 처리부; 및
- [0017] 상기 광음향 영상 및 상기 초음파 영상을 표시하는 표시부;를 포함한다.

발명의 효과

[0018] 본 개시에서 밝혀진 바에 따르면, 초음파 이미징용 조영제로 사용되는 마이크로버블은 고전압의 초음파에 의하여 터질 수 있고, 터진 마이크로버블은 광음향 이미징용 조영제로서 효과적으로 기능할 수 있다. 이러한 점에 기초하여, 본 개시에서는, 새로운 결합된 광음향 및 초음파 진단 장치 및 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1은 메틸렌블루로 착색된 마이크로버블의 합성 과정 및 물리적/광학적 특성을 보여준다.
- 도 2의 (a)는 고정된 메틸렌블루 농도(15 mM)에서 마이크로버블의 농도가 변화할 때의 메틸렌블루로 착색된 마이크로버블 수용액의 광음향 이미징을 보여주고, (b)는 고정된 메틸렌블루 농도(15 mM)에서 마이크로버블의 농도가 변화할 때의 메틸렌블루로 착색된 마이크로버블 수용액의 초음파 이미징을 보여주고, (c)는 정상화된 광음향 신호 대 마이크로버블 농도의 관계를 보여주고, (d)는 정상화된 초음파 신호 대 마이크로버블 농도의 관계를 보여주고, (e)는 샘플들의 사진이며, (f)는 6 개의 샘플의 마이크로버블과 메틸렌블루의 농도를 보여준다.
- 도 3의 (a)는 고정된 마이크로버블 농도(0.1 mg/ml)에서 메틸렌블루의 농도가 변화할 때의 메틸렌블루로 착색된 마이크로버블의 수용액에 대한 광음향 이미징을 보여주고, (b)는 고정된 마이크로버블 농도(0.1 mg/ml)에서 메틸렌블루의 농도가 변화할 때의 메틸렌블루로 착색된 마이크로버블의 수용액에 대한 초음파 이미징을 보여주고,

(c)는 정량화된 광음향 신호 대 메틸렌블루 농도의 관계를 보여주고, (d)는 정량화된 초음파 신호 대 메틸렌블루 농도의 관계를 보여주고, (e)는 샘플들의 사진이며, (f)는 6 개의 샘플의 메틸렌블루와 마이크로버블의 농도를 보여준다.

도 4의 (a)는 초음파 처리 전과 후의 메틸렌블루로 착색된 마이크로버블의 수용액에 대한 광음향 이미지를 보여주고, (b)는 초음파 처리 전과 후의 메틸렌블루로 착색된 마이크로버블의 수용액에 대한 초음파 이미지를 보여주고, (c)는 샘플들의 사진이며, (d)는 초음파 처리 전과 후의 정량화된 광음향 및 초음파 신호를 보여준다.

도 5의 (a)는 임상용 초음파 어레이에 의하여 발생된 고전압 초음파의 인가 전의 메틸렌블루로 착색된 마이크로버블의 수용액에 대한 광음향 이미지를 보여주고, (b)는 인가 1 분 후의 광음향 이미지를 보여주고, (c)는 10 분 후의 광음향 이미지를 보여주고, (d)는 정량화된 광음향 신호 대 초음파 인가 시간의 관계를 보여준다.

도 6은, 본 개시의 다른 측면에 따라 제공되는 결합된 광음향 및 초음파 진단 장치의 일 구현예의 구성을 도식적으로 보여주는 블록도이다.

도 7은, 도 6의 결합된 광음향 및 초음파 진단 장치의 일 구현예의 트랜스듀서의 구성을 도식적으로 보여주는 블록도이다.

도 8은, 본 개시의 일 측면에 따라 제공되는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법의 일 구현예를 도식적으로 보여주는 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 이하에서는, 도 6 및 7을 참조하여, 본 개시의 다른 측면에 따라 제공되는 결합된 광음향 및 초음파 진단 장치의 일 구현예를 더욱 상세하게 설명한다. 도 6은, 본 개시의 다른 측면에 따라 제공되는 결합된 광음향 및 초음파 진단 장치의 일 구현예의 구성을 도식적으로 보여주는 블록도이다. 결합된 광음향 및 초음파 진단 장치(10)는 트랜스듀서(또는, 프로브)(100), 표시부(14) 및 영상 처리부(200)를 포함한다. 도 7은, 도 6의 결합된 광음향 및 초음파 진단 장치의 일 구현예의 트랜스듀서의 구성을 도식적으로 보여주는 블록도이다.

[0021] 트랜스듀서(100)는, 레이저 송신부(310), 초음파 신호 송수신부(320) 및 신호 전송부(340)를 포함할 수 있다.

[0022] 초음파 신호 송수신부(320)는 대상체로 낮은 MI를 갖는 제1 초음파 신호를 방출할 수 있다. 방출된 제1 초음파 신호는 대상체 내의 마이크로버블로부터 반사되어 에코 신호를 생성한다. 또한, 초음파 신호 송수신부(320)는 대상체로 높은 MI를 갖는 제2 초음파 신호를 방출할 수 있다. 방출된 제2 초음파 신호는 대상체 내의 마이크로버블을 터뜨린다. 마이크로버블이 터지면, 마이크로버블 내부의 충전재료(예를 들어, 충전 가스 또는 약물)가 방출되어 대상체 내에 공급될 뿐만 아니라, 터진 마이크로버블, 즉, 마이크로버블 파편이 생성된다.

[0023] 제1 초음파 신호는 낮은 MI(Mechanical Index)를 가질 수 있다. MI란, 초음파의 최저 압력과 중심 주파수를 이용하여 결정되는 수치이다. MI는 초음파로 인해 발생하는 생체 효과(bio-effect)의 정도를 나타내는 수치로서, 높은 MI일수록 생체에 미치는 효과가 더 크다. FDA(Food and Drug Administration, 미국 식품 의약국)는, 초음파 진단에서 MI 수치가 1.9를 초과할 수 없도록 규정하고 있다. 제1 초음파 신호는, 예를 들면, 약 0.2 이상 약 0.5 미만의 범위의 낮은 MI를 가질 수 있다. 이러한 낮은 MI 조건하에서는, 조영제로서 사용되는 마이크로버블이 깨지지 않는다. 그에 따라, 제1 초음파 신호를 입사받은 대상체 내의 마이크로버블은 깨지지 않은 채 에코 신호를 효과적으로 반사한다.

[0024] 제2 초음파 신호는 높은 MI(Mechanical Index)를 가질 수 있다. 제2 초음파 신호는, 예를 들면, 약 0.5 내지 약 1.9 범위의 높은 MI를 가질 수 있다. 이러한 높은 MI 조건하에서는, 조영제로서 사용되는 마이크로버블이 효과적으로 터진다. 그에 따라, 제2 초음파 신호를 입사받은 대상체 내의 마이크로버블은 터지면서 그 내부 충전물을 방출함과 동시에 마이크로버블 파편을 생성한다.

- [0025] 레이저 송신부(310)는 대상체로 레이저 신호를 방출한다. 레이저 송신부(310)가 방출하는 레이저 신호는, 어떠한 종류의 광학적 자극 신호라도 해당될 수 있다. 레이저 송신부(310)는 방출되는 레이저의 세기를 미리 설정할 수 있다. 레이저 송신부(310)가 일정한 세기 이상으로 레이저를 대상체로 방출하면, 대상체 내의 마이크로버블 파편은 방출된 레이저 광을 흡수한다. 에너지를 흡수한 마이크로버블 파편에서 열팽창이 발생하고, 이러한 열팽창으로 인해 초음파가 생성된다. 이를 광음향 효과(photoacoustic effect)라고 하고, 열팽창으로 인해 생성되는 초음파 신호를 광음향 신호라고 한다. 경우에 따라서, 레이저 송신부(310)는 트랜스듀서(100)로부터 물리적으로 분리되어, 또는 트랜스듀서(100)의 외부에 배치될 수도 있다.
- [0026] 초음파 신호 송수신부(320)는, 제1 초음파 신호를 입사받은 대상체 내의 마이크로버블에 의하여 생성된 에코 신호; 및, 레이저 신호를 입사받은 대상체 내의 마이크로버블 파편에 의하여 생성된 광음향 신호;를 검출한다. 신호 전송부(340)는 초음파 신호 송수신부(320)에서 검출된 에코 신호 및 광음향 신호를 영상 처리부(200)로 전송한다.
- [0027] 영상 처리부(200)는 트랜스듀서(100)가 대상체를 스캔한 스캔 신호(즉, 에코 신호 및 광음향 신호)를 수신하고, 스캔 신호가 디스플레이 될 수 있도록 영상화 한다. 영상 처리부(200)는 신호 수신부(210) 및 영상 생성부(220)를 포함한다. 신호 수신부(210)는, 트랜스듀서(100)로부터 에코 신호 및 광음향 신호를 수신한다. 신호 수신부(210)는 수신한 에코 신호 및 광음향 신호를 영상 생성부(220)로 전송한다. 영상 생성부(220)는, 수신한 에코 신호 및 광음향 신호에 대응되는 영상들을 각각 생성한 후, 이를 표시부(14)로 전송한다.
- [0028] 표시부(14)는, 영상 처리부(200)로부터 전송된 영상을 디스플레이 한다. 표시부(14)는, 예를 들면, 액정 디스플레이(LCD), 유기 발광 다이오드(OLED), 플렉서블 디스플레이(flexible display), 또는 3차원 디스플레이(3D display)중 어느 하나를 포함할 수 있다. 또한, 표시부(14)는 이에 한정되지 않고 대상체의 영상이 디스플레이 될 수 있는 어떠한 장치라도 포함할 수 있다.
- [0029] 이하에서는, 도 8을 참조하여, 본 개시의 일 측면에 따라 제공되는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법의 일 구현예를 더욱 상세하게 설명한다. 도 8은, 본 개시의 일 측면에 따라 제공되는 결합된 광음향 및 초음파 진단 방법의 일 구현예를 도식적으로 보여주는 흐름도이다. 도 8에 도시된 흐름도는, 도 6에 도시된 트랜스듀서(100), 영상 처리부(200), 및 표시부(14)에서 시계열적으로 처리되는 단계들로 구성된다. 따라서, 이하에서 생략된 내용이라 하더라도, 도 6에서 도시된 구성들에 관하여 이상에서 기술된 내용은 도 8에 도시된 흐름도에도 적용됨을 알 수 있다.
- [0030] 단계 610에서, 마이크로버블을 포함하는 조영제를 투여받은 대상체로 낮은 MI를 갖는 제1 초음파 신호를 방출하고, 상기 제1 초음파 신호를 상기 마이크로버블이 반사하여 생성되는 제1 에코 신호를 검출한 후, 상기 제1 에코 신호에 기초하여 생성된 초음파 영상을 표시한다. 제1 초음파 신호의 방출 및 제1 에코 신호의 검출은 초음파 신호 송수신부(320)에 의하여 수행될 수 있다. 초음파 영상의 표시는 표시부(14)에 의하여 수행될 수 있다. 제1 초음파 신호는, 예를 들면, 약 0.2 내지 약 0.5 범위의 낮은 MI를 가질 수 있다. 예를 들어, 단계 610에서 표시되는 초음파 영상을 통하여, 대상체 내의 특정 기관에 전달하고자 하는 약물을 담고 있는 마이크로버블이 상기 특정 기관에 도달하였는지를 모니터링할 수 있다.
- [0031] 단계 620에서, 상기 대상체로, 높은 MI를 갖는 제2 초음파 신호를 방출하여, 상기 마이크로버블을 터뜨려 마이크로버블 파편을 생성한다. 제2 초음파 신호의 방출은 초음파 신호 송수신부(320)에 의하여 수행될 수 있다. 제2 초음파 신호는, 예를 들면, 약 0.5 내지 약 1.9 범위의 높은 MI를 가질 수 있다. 강한 출력의 제2 초음파 신호가 대상체로 방출됨에 따라, 대상체 내의 특정 기관의 벽체에 의하여 반사되는 제2 에코 신호가 초음파 신호 송수신부(320)에 의하여 검출될 수 있다. 그에 따라, 특정 기관의 벽체에 대한 초음파 이미지는 표시부(14)에 계속 표시될 수 있다. 그러나, 제2 초음파 신호의 방출이 지속됨에 따라, 마이크로버블의 파괴가 지속되고, 그에 따라, 마이크로버블에 의하여 생성되는 제1 에코 신호는 점점 감소된다. 예를 들어, 단계 620의 수행은, 단

계 610에서 표시되는 초음파 영상을 통하여, 대상체 내의 특정 기관에 전달하고자 하는 약물을 담고 있는 마이크로버블이 상기 특정 기관에 도달한 것을 확인하였을 때, 개시될 수 있다. 그에 따라, 마이크로버블 내에 담겨 있던 약물은 특정 기관에 효과적으로 전달될 수 있다.

[0032]

단계 630에서, 상기 대상체로 레이저 신호를 방출하고, 상기 레이저 신호가 상기 마이크로버블 표면을 자극하여 생성되는 광음향 신호를 검출한 후, 상기 광음향 신호에 기초하여 생성된 광음향 영상을 표시한다. 레이저 신호의 방출은 레이저 송신부(310)에 의하여 수행될 수 있다. 광음향 신호의 검출은 초음파 신호 송수신부(320)에 의하여 수행될 수 있다. 광음향 영상의 표시는 표시부(14)에 의하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 단계 630은, 단계 620의 개시와 동시에 또는 그 후에 개시될 수 있다. 단계 620에서 제2 초음파 신호에 의하여 마이크로버블이 파괴됨에 따라, 마이크로버블로부터 발생되는 제1 에코 신호가 감소되어, 초음파 이미징으로는 마이크로버블의 거동을 더 이상 추적할 수 없게 된다. 그러나, 단계 630에서, 파괴된 마이크로버블, 즉, 마이크로버블 표면으로부터 발생되는 광음향 신호는 점점 증가하게 되고, 마이크로버블 표면의 거동을 광음향 이미징을 통하여 계속 추적할 수 있게 된다. 따라서, 마이크로버블을 사용하고, 초음파 이미징과 광음향 이미징을 복합적으로 적용함으로써, 약물 전달을 위하여 파괴된 후의 마이크로버블 표면의 거동을 계속 추적할 수 있는 매우 획기적인 진단 방법이 구현될 수 있다. 마이크로버블 표면으로 인한 광음향 신호 검출은 마이크로버블 내부로부터의 약물 확산 여부를 즉각 확인해 줄 수 있으며, 약물의 확산이 해당 기관이나 조직내로 효과적으로 침투하는지에 대한 정확한 위치정보를 초음파 장비의 공간 분해능 수준으로 제공할 수 있다.

[0033]

마이크로버블은, 예를 들면, 염료로 착색된 지질 셸; 및 상기 지질 셸의 내부를 채우는 충전 가스;를 포함하는 착색 마이크로버블일 수 있다. 착색 마이크로버블은 이중 모달리티 조영제로서 초음파 및 광음향 이미징에 효과적으로 사용될 수 있다. 본 개시에서 밝혀진 바에 따르면, 광음향 신호는, 착색 마이크로버블 현탁액 중의 착색 마이크로버블 농도 증가에 따라(염료의 농도는 고정됨) 현저하게 억제되었다. 또한, 염료의 농도가 증가하더라도(마이크로버블 농도는 고정됨), 초음파 강도 상의 변화는 관측되지 않았다. 또한, 예를 들어, 임상용 초음파 이미징 스캐너에 의하여 발생되는 것과 같은, 고 출력 초음파에 의하여, 착색 마이크로버블은 터질 수 있으며, 그에 따라, 광음향 신호가 획기적으로 회복될 수 있다(약 817 배 까지). 이는, 광음향 신호 발생을 조절할 수 있는 혁신적인 메카니즘을 제공한다. 종래에는, 대상 내의 초기 광음향 진폭에 대한 하나 이상의 파라미터(예를 들어, Grueneisen 계수, 열 전환 효율, 광 흡수 계수, 또는 광 유도)를 조절하여야만 광음향 신호를 제어할 수 있었다. 그러나, 본 개시의 염료로 착색된 지질 셸을 갖는 마이크로버블을 사용함으로써, 이러한 파라미터들을 고려할 필요가 없게 된다. 임상적 관점에서 볼 때, 특히, 메틸렌블루와 같은 염료 및 지질 셸은 임상 실무에서 이미 널리 사용되고 있는 것이어서, 착색 마이크로버블은 매우 높은 안전성을 갖는다. 또한, 기능적인 측면에서도, 착색 마이크로버블은 임상용 광음향 이미징 시스템에 곧바로 이식(translationabilities)될 수 있다. 따라서, 착색 마이크로버블은, 복합된 광음향 및 초음파 이미징 시스템의 효과적인 구현을 가능하게 한다.

[0034]

염료는 입사광을 흡수한다. 입사광을 흡수한 염료는 염료 및 셸의 열 퇴적(heat deposit) 현상을 야기한다. 열 퇴적에 의하여, 염료 또는 셸은 음파를 발생한다. 염료는, 예를 들면, 약 500 nm 내지 약 1,300 nm 범위의 파장을 갖는 입사광을 흡수할 수 있다. 염료, 염료로 착색된 셸, 또는 염료로 착색된 셸의 박편으로부터 발생하는 음파는, 예를 들면, 약 1 MHz 내지 약 50 MHz일 수 있다. 염료, 염료로 착색된 셸, 또는 염료로 착색된 셸의 박편으로부터 발생하는 음파는, 예를 들면, 초음파 스캐너에 의하여 검출될 수 있다.

[0035]

염료는, 예를 들면, 아주레 블루(Azure blue), 에반스 블루(Evans blue), 인도시아닌 그린(idocyanine green), 브릴리안트 블루(brilliant blue), 나일 블루(nile blue), 메틸렌 블루(methylene blue), 또는 이들의 조합일 수 있다. 이들 염료는 무독성 및 생분해성을 가질 수 있다.

[0036]

셸에 대한 염료의 착색 정도는, 예를 들면, 셸 제조에 사용되는 지질을 수화하는데 사용되는 염료 용액 중의 염료의 농도에 의하여 조절될 수 있다. 지질을 수화하는데 사용되는 염료 용액 중의 염료의 농도가 너무 낮으면, 염료에 의한 광음향 신호가 작게 발생하여 검출이 어려울 수 있다. 지질을 수화하는데 사용되는 염료 용액 중의 염료의 농도가 너무 높으면, 임상적으로 생체안전성이 보장된 농도보다 커져 안전성에 문제를 야기할 수 있다.

지질을 수화하는데 사용되는 염료 용액 중의 염료의 농도는, 예를 들면, 약 0.5 mM 내지 약 20 mM일 수 있다. 또는, 예를 들면, 지질을 수화하는데 사용되는 염료 용액 중의 염료의 농도는 약 15 mM일 수 있다. 또는, 예를 들면, 염료는 메틸렌 블루이고, 지질을 수화하는데 사용되는 염료 용액 중의 염료의 농도는 약 0.5 mM 내지 약 20 mM일 수 있다. 또는, 예를 들면, 염료는 메틸렌 블루이고, 지질을 수화하는데 사용되는 염료 용액 중의 염료의 농도는 약 15 mM일 수 있다.

[0037] 염료 용액의 용매는, 예를 들면, 물, 전해질 수용액, 또는 이들의 조합이 사용될 수 있다. 염료 용액의 용매는, 구체적인 예를 들면, PBS일 수 있다.

[0038] 지질의 착색은, 지질을 염료 용액 중에 담금으로써 이루어질 수 있다.

[0039] 지질은, 예를 들면, 알코올인 글리세롤의 지방산 에스테르인 트리글리세리드(중성지질), 글리세롤과 인산의 지방산 에스테르인 포스포글리세리드(인지질), 스펅고신과 같은 알코올에서 유도된 복잡한 지질인 스펅고지질, 콜레스테롤과 같은 스테로이드, 카로티노이드, 프로스타글란딘, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 또는, 예를 들면, 지질은 인지질(phospholipid)을 포함할 수 있다. 인지질은 가스(공기)-물 경계에서 자발적으로 자가 방향성이 높은 단일레이어를 형성할 수 있어, 가스 버블과 접촉시 발수성 아실 체인(acyl chains)은 버블안쪽으로, 친수성 헤드그룹(headgroups)은 용액 쪽을 향하도록 배향되어, 효과적으로 셸을 형성할 수 있다. 인지질은, 구체적인 예를 들면, 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스파티드산(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphatidic acid : DPPA); 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine : DPPC); 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine : DSPC); 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine : DMPC); 1,2-디베헤노일-sn-글리세로-3-포스포콜린(1,2-dibehenoyl-sn-glycero-3-phosphocholine : DBPC); 1,2-디아라키도일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린(1,2-diarachidoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine : DAPC); 1,2-디리그노세로일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린(1,2-dilignoceroyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine : DLgPC); 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-[포스포-rac-(1-글리세롤)](1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-[phosphor-rac-(1-glycerol)] : DPPG); 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0040] 염료로 착색된 지질 셸은, 그 내부 공간에, 예를 들어, 충전 가스 및/또는 약물과 같은 충전물을 담은 용기의 역할을 한다. 충전 가스로 채워진 셸을 갖는 마이크로버블은 초음파를 반사하는 역할을 할 수 있다. 약물을 담고 있는 셸을 갖는 마이크로버블은 약물 운반자의 역할을 할 수 있다.

[0041] 셸은 그 형태가 특별히 제한되지 않으나, 통상적으로는 구형이다. 셸의 입자 크기가 너무 작으면 초음파에 의한 산란이 크지 않아 초음파 영상화가 어려워지게 되는 문제가 발생할 수 있다. 셸의 입자 크기가 너무 크면, 셸이 형상을 유지하기 어려워지며, 주사기등을 통한 생체 주입시 셸이 파괴될 수 있다. 셸의 입자 크기는, 예를 들면, 약 0.5 μm 내지 약 10 μm일 수 있다.

[0042] 셸의 벽 두께는, 예를 들면, 약 1 nm 내지 약 200 nm일 수 있다. 충전가스 버블로는 마이크로버블의 물리적 형태를 유지할 수 없으므로, 적절한 두께를 가지는 셸이 필요하다. 셸 두께는 셸을 형성하는데 사용되는 재료인 계면활성제, 지질, 단백질, 중합체, 또는 이들의 조합에 의해 좌우된다.

[0043] 셸의 내부에는 충전 가스가 채워져 있다. 충전 가스는 셸이 쪼그러드는 것을 방지하는 역할을 할 수 있다. 또한, 충전 가스로 채워진 셸을 갖는 마이크로버블은 초음파를 반사하는 역할을 할 수 있다. 충전 가스는, 생물학적으로 비활성인 가스일 수 있다. 충전 가스는, 구체적인 예를 들면, 과불화탄소(perfluorocarbon), 황 헥사플로오라이드(sulphur hexafluoride), 과불화메탄(perfluoromethane), 과불화에탄(perfluoroethane), 과불화프로판(perfluoropropane), 과불화부탄(perfluorobutane), 과불화펜탄(perfluoropentane), 과불화헥산

(perfluorohexane), 과불화헵탄(perfluoroheptane), 과불화옥탄(perfluorooctane), 과불화노난(perfluorononane), 과불화데칸(perfluorodecane), 과불화벤젠(perfluorobenzene), 과불화트리에틸아민(perfluorotriethylamine), 과불화옥틸브로마이드(perfluorooctylbromide), 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0044] 염료로 착색된 지질 셀; 및 상기 지질 셀의 내부를 채우는 충전 가스;를 포함하는 마이크로버블의 구현예들은 초음파 이미징용 조영제의 기능을 발휘할 수 있다. 뿐만 아니라, 마이크로버블의 구현예들은 고전압 초음파에 의하여 터질 수 있다. 본 개시의 마이크로버블이 고전압 초음파에 의하여 터지면, 충전 가스 및/또는 약물과 같은 충전물이 방출되며, 또한, 염료로 착색된 지질 셀의 박편이 생성된다. 염료로 착색된 지질 셀의 박편은, 입사광에 의한 광음향 효율이 획기적으로 증가한다. 예를 들어, 염료로 착색된 지질 셀의 박편은, 마이크로버블의 형태로 존재할 때에 비해, 약 817 배에 달하는 광음향 신호를 출력할 수 있다. 따라서, 본 개시의 마이크로버블의 구현예들은, 고전압 초음파에 의한 파쇄 과정을 수반함으로써, 복잡한 초음파 및 광음향 이미징용 조영제로서 매우 효과적으로 사용될 수 있다. 또한, 본 개시의 마이크로버블의 구현예들은, 고전압 초음파에 의한 파쇄 과정을 수반함으로써, 그 내부에 담겨있는 약물을 방출할 수 있으므로, 약물 전달자의 역할을 할 수도 있다.

[0045] 착색 마이크로버블은 상용 영상진단장치를 통해 발생시킬 수 있는 초음파 펄스를 이용해 터질 수 있으며, 예를 들어, 상용 초음파 프로브에 약 50 V를 인가하여 마이크로버블이 터지게 할 수 있다. 또는, 예를 들어, 약 50 V (진폭) 이하의 전압 펄스를 인가하여 발생하는 초음파에 의하여 터질 수 있다. 또는, 예를 들어, 약 20 V (진폭) 내지 약 50 V (진폭)의 전압 펄스를 인가하여 발생하는 초음파에 의하여 터질 수 있다. 또는, 예를 들어, 약 0.5 내지 약 1.9 범위의 높은 MI(Mechanical Index)를 갖는 초음파 신호에 의하여 터질 수 있다.

[0046] 착색 마이크로버블의 또 다른 구현예는, 셀의 내부에 위치하는 약물을 더 포함할 수 있다. 약물은, 예를 들면, 항암제, 또는 기타 다양한 약물일 수 있다. 인지질로 형성된 셀의 경우, 발수성 아실 체인(acyl chains)과 결합할 수 있는 발수성 약물을 적재(loading)하거나, 약물을 발수 상의 제 3의 물질에 포함시킬 경우, 마이크로 버블내에 약물을 적재할 수 있다.

[0047] 착색 마이크로버블은, 예를 들면, 염료로 착색된 지질 함유 용액을 충전 가스의 존재하에서 교반하는 단계를 포함하는 마이크로버블 제조 방법에 의하여 제조될 수 있다.

[0048] 마이크로버블 제조 방법의 다른 구현예에 있어서, 염료로 착색된 지질 함유 용액은 유화제를 더 포함할 수 있다. 유화제는, 예를 들면, N-(methoxypolyethylene glycol 5000 carbamoyl)-1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphatidylethanolamine (MPEG5000-DPPE), 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy(polyethylene glycol)-2000 (DMPE-PEG2000), 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy(polyethylene glycol)-2000 (DSPE-PEG2000), Polyoxyethylene 40 stearate (PEG40S), 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0049] 마이크로버블 제조 방법의 또 다른 구현예에 있어서는, 염료로 착색된 지질은, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 포스페이트, 및 소듐 클로라이드 중의 적어도 하나와 염료를 포함하는 염료 용액으로 착색된 것일 수 있다.

[0050] <실시예>

[0051] 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블의 제조

[0052] 본 실시예에서 사용된 화학물질은, 달리 표시되지 않는 한, 시그마(Sigma)로부터 입수된 것들이다. 본 실시예에서는, 옥타플루오로프로판 가스(입수처: 미국, Concorde Specialty Gases Inc.)를 둘러싸는, 메틸렌 블루로 착색된 지질 셀을 갖는 마이크로버블을 제조하였다. 다음의 지질을 미국의 "Avanti Polar lipids Inc."로부터 입

수하였다: 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphate (DPPA; Avanti # 830855); 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC; Avanti # 850355); 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy(polyethylene glycol)-5000] (MPEG5000; Avanti # 880200). PBS(pH=7)에 메틸렌 블루를 용해하여, 메틸렌 블루-PBS 용액(메틸렌 블루 농도: 20 mM)를 제조하였다. 사용된 PBS(phosphate-buffered saline) 1 리터의 조성은, 8 g의 NaCl, 0.2 g의 KCl, 1.44 g의 Na₂HPO₄, 0.24 g의 KH₂PO₄ 및 잔량의 물이었으며, pH는 7로 조정되었다. 클로로포름에 DPPA를 용해하여 DPPA 용액(DPPA 농도: 20 mg/mL)을 제조한 후, -20 °C에서 보관하였다. 클로로포름에 DPPC를 용해하여 DPPC 용액(DPPC 농도: 20 mg/mL)을 제조한 후, -20 °C에서 보관하였다. 클로로포름에 MPEG5000를 용해하여 MPEG5000 용액(MPEG5000 농도: 20 mg/mL)을 제조한 후, -20 °C에서 보관하였다. DPPC:DPPA:MPEG5000의 물비를 10:1:1.2로 유지하되, 지질의 총 농도를 달리하면서, 지질 필름을 제조하였다. 클로로포름을 사용하여 지질을 용해한 후, 클로로포름을 증발시킴으로써 지질 필름을 제조하였다. 지질을 사용하여, 달리 표시하지 않는 한, 1 mg/mL의 지질 용액을 제조하였다. 메틸렌 블루-PBS 용액 750 μ l, 프로필렌 글리콜(Bioshop Canada #PRO888.1) 100 μ l 및 글리세롤(Bioshop Canada # GLY001.1) 100 μ l를 혼합하여 염색 용액을 얻었다. 지질 필름을 염색 용액으로 수화하기 위하여, 염색 용액과 지질 현탁액을 바이알에 투입하였다. 옥타플루오로프로판 가스를 사용하여 바이알의 상부 공간을 채웠다. 그 다음 바이알을 밀봉하고 초음파를 가하여, 용액 내의 가스를 교환하였다. 그 다음, 바이알의 상부 공간을 옥타플루오로프로판 가스로 다시 채웠다. 그 다음, 바이알을 "Lantheus Medical Imaging" 사의 "vialmix activator"로 45 초 동안 교반하여, 메틸렌블루로 착색된 지질 셀을 갖는 마이크로버블을 제조하였다.

[0053] 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블의 물리적, 광학적 및 음향적 특성 평가

[0054] 활성화 후에, 실온까지 냉각하기 위하여 바이알을 15 분 동안 방치하였다. 마이크로버블을 부드럽게 손으로 10 초 동안 혼합한 후, 2 분 동안 가라앉힌 다음, 바이알의 바닥으로부터 샘플을 추출하였다. 각 제형의 마이크로버블의 크기분포 및 농도(ml 당 마이크로버블의 개수)를 "Coulter Counter Multisizer Z3 (Beckman Coulter Inc.)"로 측정하였다. 변화하는 체적의 15 μ l의 마이크로버블을 추출하여 "Isoton-II 전해질 용액(Beckman Coulter Inc.)" 10 ml에 첨가함으로써, 100,000 - 300,000 범위의 마이크로버블 개수를 얻었다. 측정전에 미리 버퍼의 배경 개수를 측정하였으며, 이를 차감하였다. 마이크로버블 농도의 계산에 있어서 희석이 고려되었다. 개수 및 크기 분포는 30 μ m 조리개를 사용하여 측정되었으며, 0.76 - 18 μ m 범위의 직경을 갖는 마이크로버블이 검출되었다. 각각의 마이크로버블 제형에 대하여, 3 개의 샘플이 측정되었고, 그 측정값들을 평균하였다. 주파수 응답 감쇠(frequency-dependent attenuation) 측정을, "Goertz et al." [17 참조]에 의하여 사용된 방법과 유사한 협대역 펄스-에코 방법을 사용하여 수행하였다. 하나의 트랜스듀서(model #595396, 5 MHz, 76 mm focus, 12.7 mm diameter; Olympus NDT Canada Inc., Quebec, Canada)를 사용하여, 1.5 - 12 MHz의 주파수 범위를 포괄하였고, 샘플링은 0.5 MHz 증분으로 이루어졌다. 각 펄스는 임의 파형 발생기(arbitrary waveform generator)(Tabor Electronics Ltd., Tel Hanan, Israel)를 사용하여 발생되었고, 전력 증폭기(power amplifier)(model A-150; ENI, Rochester, NY, USA)를 사용하여 증폭되었다. 트랜스듀서를 각 주파수에 대하여 캘리브레이션하였으며, 이를 위하여 75 μ m 니들 하이드로폰(needle hydrophone)(model 1544; Precision Acoustics, Dorchester, UK)을 사용하여 기하학적 초점(geometric foci)에서 25 kPa의 피크 음압(peak negative pressure)을 가하였으며, 알루미늄 로드의 면이 거의 완벽한 반사체로서 작용하도록 배치되었다. 수신된 에코는 증폭된 후(model AU1579; Miteq, Hauppauge, NY, USA), 여과된 다음, 기록되어서(샘플링 주파수 400 MHz; Agilent Technologies Inc., Palo Alto, CA, USA), 추가적인 공정후 분석에서 활용될 수 있도록 하였다. 에코는, 마이크로버블 조영제가 가스-평형 염수(gas-equilibrated saline)로 희석되기 전과 후에, 트랜스듀서와 알루미늄 반사체 사이에서, 기록되었다. 조영제 첨가 전과 후의 에코 진폭 비율 및 초음파가 마이크로버블 함유 매질을 통과하여 진행하는 길이가 주어지면, 단위 길이 당 감쇠가 각 주파수에서 계산될 수 있다. 분광 광도계(Lambda 20, PerkinElmer)를 사용하여, 표시된 희석물에 따라, PBS 중에서의 마이크로버블 조영제의 광흡수 스펙트럼을 기록하였다.

[0055] 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블을 사용한 광음향 및 초음파 이미징

[0056] 두 종류의 결합된 광음향 및 초음파 이미징 시스템을 사용하였다. 이중 첫번째는 래스터 스캐닝(raster scanning)을 구비한 단일 요소 초점 방식의 트랜스듀서로 작동되는 것이었고, 다른 하나는, 임상에 사용되는 초음파 어레이 시스템으로부터 개조된 것이었다. 이 시스템의 세부 사항은 참고문헌 18에 기술되어 있다. 레이저

펄스는, Q-스위칭 Nd:YAG 레이저(SLIII-10; Continuum; 532 nm)에 의하여 펄핑되는 조정가능한 레이저 발생기(Surelite OPO PLUS; Continuum; wavelength tuning range: 680 to 1064 nm)로부터 발생되었다. 펄스 폭 및 반복률은 각각 5 ns 및 10 Hz이었다. 광음향 이미징을 위하여 667 nm 파장의 광파가 사용되었다. 이 광파는 오목 렌즈, 원뿔 렌즈 및 집광기를 통하여 샘플에 조사되었다. 음향 결합을 위하여 워터 트레이(water tray)를 사용하였다. 유도된 광음향 음파는 단일 요소 음향 트랜스듀서(V308; Olympus NDT; 5 MHz center frequency)에 의하여 감지되었다. 그 다음, 저잡음 증폭기(5072PR, Olympus NDT)로 전달된 광음향 신호는 데이터 획득 시스템에 의하여 기록되었다. 초음파 이미징 모드에서는, 저잡음 증폭기가 초음파 펄스 발생기 및 수신기로서 작용하였고, 동일한 트랜스듀서가 사용되었다. 부피 데이터를 형성하기 위하여, 기계식 래스터 스캐닝이 x 및 y 방향에 따른 두 개의 횡 방향으로 사용되었다. 샘플 홀더의 크기는 직경 4.5 mm, 깊이 3.2 mm이었고, 수계 샘플로 채워졌다. 광음향 신호의 반환을 조사하기 위하여, 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블 용액의 광음향 신호 및 초음파 신호를, 초음파 처리 전과 후에, 비교하였다. 또한, 이러한 반환을 확증하고 상기 메카니즘의 임상적 적용가능성을 조사하기 위하여, 임상적으로 사용되는 광음향 이미징 스캐너를 사용하였다. 256 채널 동시 아날로그-디지털 컨버터 및 외부 트리거링 기능에 의하여 실시간 광음향/초음파 이미징이 가능하였다. 전통적인 초음파 및 광음향 이미지가 순차적으로 얻어져서 초음파 이미징 모니터에 표시되었다. 이때, 구조적인 초음파 이미지와 기능적인 광음향 이미지(즉, 광흡수 특성)가, 광음향 프레임 레이트가 10 Hz에 도달할 때까지, 동시에 나타났다. 중심 주파수가 7.5 MHz인 선형 프로브(Samsung Medison, Seoul, Korea)가 사용되었다. OPO 레이저(Phocus HE, Oportek, California, USA)를 사용하여, 파장이 680 nm이고, 펄스 폭이 10 ns이며, 펄스 반복률이 10 Hz인 레이저 펄스를 제공하였다. 두 갈래 광섬유 다발을 사용하여 샘플에 빛을 가하였다. 실시간 이미지 복원을 위하여, 전통적인 일방향(수신 모드만 적용) 지연-합 빔 형성 방법이 채용되었다. 직사각형 물 용기의 일 측면을 절단하여 개방한 후, 개방된 영역을 얇은 투명 창으로 덮어서, 수계 용액의 누출을 방지하고 음향 결합을 강화하였다. 7 mm 직경의 광학적으로 투명한 플라스틱 바이알 하나에는 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블 용액(마이크로버블 농도 0.1 mg/ml; 메틸렌블루 농도 15 mM)을 채우고, 다른 바이알에는 대조군으로서 물을 채웠다. 두 바이알을 물로 채워진 용기 내에 수직으로 배치하였다. 광음향/초음파 프로브는 수평으로 배치되었고, 이때, 그 표면은 바이알의 중심을 향하도록 하였다. 용액 내의 마이크로버블을 요동시키기 전에, 대조군 광음향 이미지를 획득하였다. 그 다음, 초음파 송신 전압을 50 V로 증가시키고(통상적인 전압은 8 V임), 초음파를 바이알에 60 초 동안 가한 다음, 광음향 이미지를 다시 얻었다. 이러한 과정을, 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블이 고 전압 초음파에 노출되는 시간이 누적하여 10 분이 될 때까지 반복하였다.

[0057]

평가결과

[0058]

도 1a에 나타난 바와 같이, 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블의 합성은 간단하게 진행되며, 메틸렌블루 용액으로 지질 필름을 수화하는 단계, 바이알 내에 옥타플루오로프로판 층을 형성하는 단계 및 상기 바이알을 기계적으로 교반하여 마이크로버블을 형성하는 단계를 포함한다. 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블과 종래의 표준적인 마이크로버블(메틸렌블루 없이 수화됨)의, 기계적 교반에 의한 활성화 전과 후의, 사진을 도 1b에 나타내었다. 메틸렌블루 고 농축 용액(15 mM)을 사용하더라도, 마이크로버블 형성 효율에는, 대조군 마이크로버블에 비교하여, 별다른 영향이 없었으며, 1 mg/mL 지질 용액의 활성화 후에 대략 4.5×10^9 개의 버블이 형성되었다(도 1c). 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블의 크기 분포는 피크 크기가 3 μ m를 약간 상회하는 단분산 형태이었으며, 메틸렌블루의 부존재하에서 형성된 대조군 마이크로버블과 거의 동일하였다(도 1d). 종래의 마이크로버블과 유사한 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블의 크기 분포로 인하여, 초음파 감쇠는 낮은 주파수(즉, 6 MHz 아래)에서 우세하였고, 이는 다른 지질 캡슐화 조영제를 사용한 종래의 감쇠 측정과 잘 일치한다.[19 참조] 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블에 의하여 발생된 근적외선 흡수는 강하였다. 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블 용액을 1/500로 희석한 경우에도 1 보다 큰 흡수도가 산출되었으며, 메틸렌블루의 스펙트럼 특성이 유지되었고, 그에 따라, 마이크로버블에 의한 영향은 없었다(도 1f). 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블의 이중 도달리티 이미징 성능을 조사하기 위하여, 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블의 수계 용액에 대한 광음향 및 초음파 이미징을 수행하였고, 이때, 마이크로버블 또는 메틸렌블루의 농도를 변화시켰으며, 단일 요소 초음파 트랜스듀서를 사용하였다. 도 2f에 나타난 바와 같이, 마이크로버블의 농도는 0에서 0.25 mg/mL 까지 0.05 mg/mL 만큼씩 변화되었다. 반면에 메틸렌블루의 농도는 15 mM로 고정되었다. 6 개의 샘플의 사진을 도 2e에 나타내었다. 도 2a 및 2b는 각각, 6개의 샘플의 광음향 및 초음파 이미지를 보여준다. 다양한 마이크로버블 농도에서의 정량화된 광음향 및 초음파 신호를 각각 도 2c 및 도 2d에 플롯하였다. 흥미롭게도, 마이크로버블 농도가 증가함에 따라 광음향 신호가 감소하는 것을 발견하였다. 지질 마이크로버블 농도가 0.15 mg/mL 보다 큰 경우에, 광음향 신

호는 배경 광음향 신호와 거의 동일하였다. 대조적으로, 초음파 신호는 지질 마이크로버블 농도가 증가함에 따라 증가하였고, 지질 마이크로버블 농도가 0.15 mg/mL를 넘어서면 상승을 멈추고, 초음파 신호는 포화되었다. 통상적으로, 초기 광음향 압력의 진폭은 $p_0 = \Gamma n_{th} A_e$ 로 표시될 수 있는데, 여기서, Γ 는 Grueneisen 파라미터 (무차원군)이고; A_e 는 비 광학 흡수도(에너지 퇴적량, J/m^3)이며; n_{th} 는 열로 전환된 A_e 의 백분율이다. 에너지 퇴적량(A_e)은 타겟의 광흡수 계수(n_{th})와 광학 유도(optical fluence)(F)의 곱이므로, 광음향 진폭은 타겟의 광흡수 계수에 직접 비례한다. 본 개시에 있어서, 이들 파라미터들의 어느 것도 조절되지 않았지만, 광음향 신호는 간섭 감쇠를 가졌다. 본 개시에서 추정되는 바에 따르면, 마이크로버블은 발생된 광음향 음파가 매질 내에서 진행할 때 이를 산란시키고 흡수한다. 그에 따라, 매질 내에서의 마이크로버블의 농도를 조절함으로써, 광음향 신호를 감쇠하거나 복원할 수 있으며, 이는 새로운 광음향 신호 조절 메커니즘을 제공한다. 도 3f에 나타난 바와 같이, 메틸렌블루의 농도는 0, 1, 5, 10, 15, 및 20 mM 사이에서 변화하고, 마이크로버블의 농도는 0.1 mg/mL로 고정되었다. 6 개의 샘플의 사진을 도 3e에 나타내었다. 도 3a 및 3b는 각각, 6 개의 샘플의 광음향 및 초음파 이미지를 보여준다. 정량화된 광음향 및 초음파 신호를 다양한 메틸렌블루 농도에서 플롯하여, 각각, 도 3c 및 3d에 나타내었다. 메틸렌블루의 농도가 증가함에 따라, 광음향 신호도, 용액 내에서의 더 큰 광흡수로 인하여, 증가하였다. 그러나, 초음파 신호 강도는, 고정된 버블 농도로 인하여, 동일하게 유지되었다. 이 경우에, 광음향 신호는 광 흡수 계수에 선형으로 비례하며, 이는 전통적인 광음향 음파 발생 원리에 기초한다. 본 개시에서 파악된 사항을 추가적으로 확인하기 위하여, 초음파 처리를 사용하여, 광음향 및 초음파 신호의 스위칭을 조사하였다. 도 4c에 나타난 바와 같이, 지질 마이크로버블 농도는 0.1 mg/mL로 하고 메틸렌블루 농도는 15 mM로 하여, 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블을 제조하였다. 그 다음, 초음파 처리 전과 후의, 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블에 대한 광음향 및 초음파 신호를 비교하였다. 도 4a 및 4b는 각각, 초음파 처리 전과 후의, 샘플의 광음향 및 초음파 이미지를 보여준다. 정량화된 신호를 플롯하여 도 4d에 나타내었다. 명백하게도, 광음향 신호는 초기에는, 마이크로버블에 의하여 감쇠되었다. 그러나, 광음향 신호는, 초음파 처리에 의하여 버블이 파괴된 후에는, 복원되었다. 광음향 진폭은 2.5 배 증가하였다. 역으로, 초음파 신호는 초기에는 강하였으나, 초음파 처리 후에는, 2.5 배 감소하였다. 또한, 이러한 복원 현상을 증명하고, 이러한 메커니즘의 실용성을 조사하기 위하여, 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블을 파괴한 다음, 임상적으로 사용되는 개조된 광음향 이미징 스캐너를 사용하여 광음향 신호를 회수하였다. 도 5a에 나타난 바와 같이, 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블이 파괴되기 전에, 두 개의 바이알(왼쪽 바이알은 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블로 채워졌고, 오른쪽 바이알은 물로 채워졌다)의 대조군 광음향 이미지를 획득하였다. 두 개의 흰색 점선 원은 매질 내에서의 바이알의 위치를 표시한다. 광음향 프로브는 이미지의 상부로부터 신호를 검출하였으며, 이는 노란색 점선 화살표로 표시되어 있다(도 5a). 왼쪽 바이알(즉, 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블로 채워져 있는 바이알)의 앞쪽 표면은 뚜렷하게 관찰될 수 있었던 반면, 오른쪽 바이알(즉, 물로 채워져 있는 바이알)은 광음향적으로 관찰될 수 없었다. 초음파 펄스 50 V (진폭기준)를 3분간 가하였으나, 광음향 신호를 복원할 수 없었고(도 5b), 복원이 상당히 강화된 것은 10 분 후이었다(도 5c). 도 5d는 광음향 신호 강화 대비 고전압 초음파 인가 시간을 보여준다. 광음향 신호는, 인가 후 10 분에, 대략 817 배 향상되었다. 본 개시의 벤치탑 시스템을 사용하여 얻은 복원 향상도에 비하여, 임상적으로 사용되는 시스템을 사용하여 얻은 복원 향상도는 매우 획기적이었다. 본 개시에서 파악된 바에 따르면, 바이알 내의 원하지 않는 버블들이 멎어있는 덩어리는 시간 경과에 따라 상부 표면으로 떠올랐다. 그에 따라, 측면으로부터 광음향 신호를 측정하는 경우, 떠오른 버블 덩어리에 의한 측정 방해는 없었다. 그러나, 상부로부터 신호를 측정하는 경우에는(즉, 벤치탑 실험), 광음향 음파 전달이 심각하게 방해되었다. 그에 따라, 본 개시의 벤치탑 시스템을 사용하여 획득된 신호 강화는 2.5 배에 불과하였던 것이다. 이를 입증하기 위하여, 임상적으로 사용되는 시스템의 실험 형태를 바꾸었다. 즉, 바이알을 수평으로 배치하고, 초음파 프로브가 그 상부로부터 스캐닝하도록 하였다. 그 결과, 광음향 신호 강화는 25 배 이내로 제한되었다.

[0059] 결론

[0060] 이러한 결과로부터, 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블이 이중 모달리티 조영제로서 초음파 및 광음향 이미징에 효과적으로 사용될 수 있음을 알 수 있다. 본 개시에서 밝혀진 바에 따르면, 광음향 신호는, 메틸렌블루로 염색된 마이크로버블 용액 중의 마이크로버블 농도 증가에 따라(메틸렌 블루 농도는 고정됨) 현저하게 억제되었다. 또한, 메틸렌 블루 농도가 증가하더라도(마이크로버블 농도는 고정됨), 초음파 강도 상의 변화는 관측되지 않았다. 또한, 임상용 초음파 이미징 스캐너에 의하여 발생된 고 출력 초음파는 마이크로버블을 터뜨렸고, 그에 따라, 광음향 신호가 획기적으로 회복되었다(817 배). 이는, 광음향 신호 발생을 조절할 수 있는 혁신적인 메카니

증을 제공한다. 종래에는, 대상 내의 초기 광음향 진폭에 대한 하나 이상의 파라미터(예를 들어, Grueneisen 계수, 열 전환 효율, 광 흡수 계수, 또는 광 유도)를 조절하여야만 광음향 신호를 제어할 수 있었다. 그러나, 본 개시의 염료로 염색된 마이크로버블을 사용함으로써, 이러한 파라미터들을 고려할 필요가 없게 된다. 임상적 관점에서 볼 때, 특히, 메틸렌블루 및 지질 마이크로버블은 임상 실무에서 널리 사용되고 있다. 이미징 시스템 관점에서 보면, 본 개시에서는, 주문제작 벤치탑 이미징 스캐너 및 임상용 이미징 스캐너가 사용되었다. 따라서, 본 개시의 염료로 염색된 마이크로버블과 임상용 광음향 이미징 시스템의 임상적 이식(translationabilities) 가능성은 매우 높다.

[0061] 참고문헌

[0062] 1. (a) Beard, P., Biomedical photoacoustic imaging. *Interface focus* 2011, 1 (4), 602-31; (b) Kim, C.; Favazza, C.; Wang, L. V., In vivo photoacoustic tomography of chemicals: high-resolution functional and molecular optical imaging at new depths. *Chemical reviews* 2010, 110 (5), 2756-82; (c) Wang, L. V.; Hu, S., Photoacoustic tomography: in vivo imaging from organelles to organs. *Science* 2012, 335 (6075), 1458-62.

[0063] 2. (a) Laufer, J.; Johnson, P.; Zhang, E.; Treeby, B.; Cox, B.; Pedley, B.; Beard, P., In vivo preclinical photoacoustic imaging of tumor vasculature development and therapy. *Journal of biomedical optics* 2012, 17 (5), 056016; (b) Yao, J.; Maslov, K. I.; Wang, L. V., In vivo photoacoustic tomography of total blood flow and potential imaging of cancer angiogenesis and hypermetabolism. *Technology in cancer research & treatment* 2012, 11 (4), 301-7.

[0064] 3. Yao, J.; Xia, J.; Maslov, K. I.; Nasiriavanaki, M.; Tsytsarev, V.; Demchenko, A. V.; Wang, L. V., Noninvasive photoacoustic computed tomography of mouse brain metabolism in vivo. *NeuroImage* 2013, 64, 257-66.

[0065] 4. (a) Laufer, J.; Norris, F.; Cleary, J.; Zhang, E.; Treeby, B.; Cox, B.; Johnson, P.; Scambler, P.; Lythgoe, M.; Beard, P., In vivo photoacoustic imaging of mouse embryos. *Journal of biomedical optics* 2012, 17 (6), 061220; (b) Zemp, R. J.; Song, L.; Bitton, R.; Shung, K. K.; Wang, L. V., Realtime photoacoustic microscopy of murine cardiovascular dynamics. *Optics express* 2008, 16 (22), 18551-6.

[0066] 5. Jiao, S.; Jiang, M.; Hu, J.; Fawzi, A.; Zhou, Q.; Shung, K. K.; Puliafito, C. A.; Zhang, H. F., Photoacoustic ophthalmoscopy for in vivo retinal imaging. *Optics express* 2010, 18 (4), 3967-72.

[0067] 6. (a) Kim, C.; Erpelding, T. N.; Jankovic, L.; Wang, L. V., Performance benchmarks of an array-based hand-held photoacoustic probe adapted from a clinical ultrasound system for non-invasive sentinel lymph node imaging. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences* 2011, 369 (1955), 4644-50; (b) Ermilov, S. A.; Khampirad, T.; Conjusteau, A.; Leonard, M. H.; Lacewell, R.; Mehta, K.; Miller, T.; Oraevsky, A. A., Laser optoacoustic imaging system for detection of breast cancer. *Journal of biomedical optics* 2009, 14 (2), 024007.

[0068] 7. (a) Kim, C.; Song, K. H.; Gao, F.; Wang, L. V., Sentinel lymph nodes and lymphatic vessels: noninvasive dual-modality in vivo mapping by using indocyanine green in rats--volumetric spectroscopic photoacoustic imaging and planar fluorescence imaging. *Radiology* 2010, 255 (2), 442-50; (b) Wang, B.; Zhao, Q.; Barkey, N. M.; Morse, D. L.; Jiang, H., Photoacoustic tomography and fluorescence molecular tomography: a comparative study based on indocyanine green. *Medical physics* 2012, 39 (5), 2512-7; (c) Morgounova, E.; Shao, Q.; Hackel, B. J.; Thomas, D. D.; Ashkenazi, S., Photoacoustic lifetime contrast between methylene blue monomers and self-quenched dimers as a model for dual-labeled activatable probes. *Journal of biomedical optics* 2013, 18 (5), 56004.

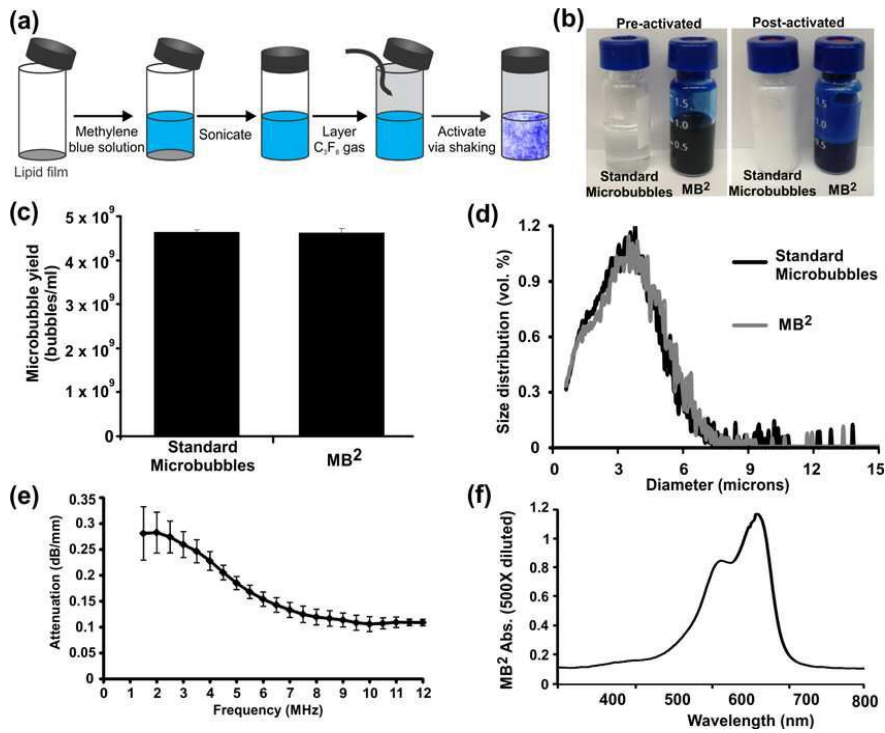
[0069] 8. (a) Cai, X.; Li, W.; Kim, C. H.; Yuan, Y.; Wang, L. V.; Xia, Y., In vivo quantitative evaluation of the transport kinetics of gold nanocages in a lymphatic system by noninvasive photoacoustic tomography. *ACS nano* 2011, 5 (12), 9658-67; (b) Kim, C.; Song, H. M.; Cai, X.; Yao, J.; Wei, A.; Wang, L. V., In vivo photoacoustic mapping of lymphatic systems with plasmon-resonant nanostars. *Journal of materials chemistry* 2011, 21 (9), 2841-2844; (c) Jokerst, J. V.; Cole, A. J.; Van de Sompel, D.;

Gambhir, S. S., Gold nanorods for ovarian cancer detection with photoacoustic imaging and resection guidance via Raman imaging in living mice. *ACS nano* 2012, 6 (11), 10366-77; (d) Qin, H.; Zhou, T.; Yang, S.; Chen, Q.; Xing, D., Gadolinium(III)-gold nanorods for MRI and photoacoustic imaging dual-modality detection of macrophages in atherosclerotic inflammation. *Nanomedicine* 2013.

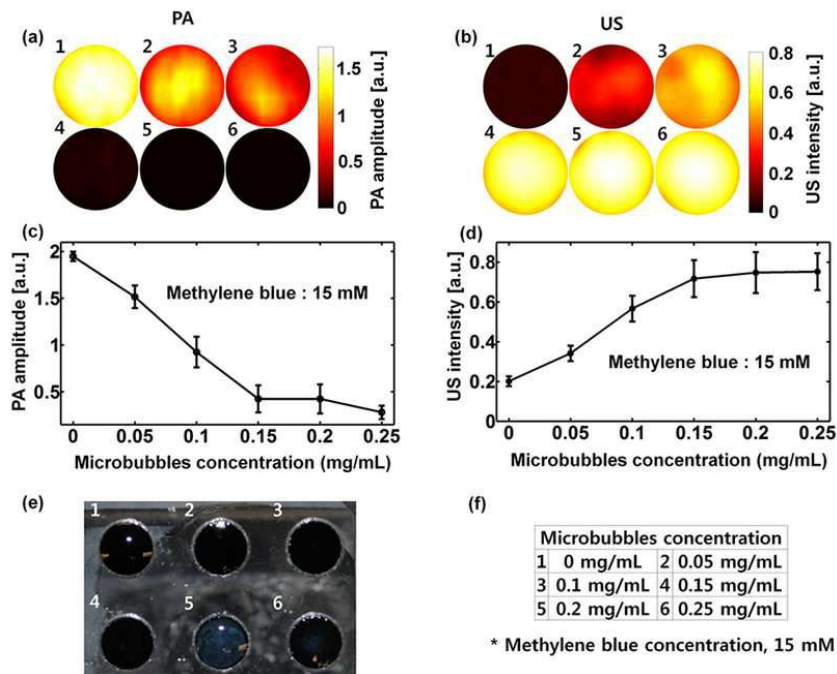
- [0070] 9. (a) Lovell, J. F.; Jin, C. S.; Huynh, E.; Jin, H.; Kim, C.; Rubinstein, J. L.; Chan, W. C.; Cao, W.; Wang, L. V.; Zheng, G., Porphysome nanovesicles generated by porphyrin bilayers for use as multimodal biophotonic contrast agents. *Nature materials* 2011, 10 (4), 324-32; (b) Zha, Z.; Deng, Z.; Li, Y.; Li, C.; Wang, J.; Wang, S.; Qu, E.; Dai, Z., Biocompatible polypyrrole nanoparticles as a novel organic photoacoustic contrast agent for deep tissue imaging. *Nanoscale* 2013, 5 (10), 4462-7.
- [0071] 10. (a) Kim, C.; Erpelding, T. N.; Jankovic, L.; Pashley, M. D.; Wang, L. V., Deeply penetrating in vivo photoacoustic imaging using a clinical ultrasound array system. *Biomedical optics express* 2010, 1 (1), 278-284; (b) Kim, C.; Erpelding, T. N.; Maslov, K.; Jankovic, L.; Akers, W. J.; Song, L.; Achilefu, S.; Margenthaler, J. A.; Pashley, M. D.; Wang, L. V., Handheld array-based photoacoustic probe for guiding needle biopsy of sentinel lymph nodes. *Journal of biomedical optics* 2010, 15 (4), 046010.
- [0072] 11. Wilson, S. R.; Burns, P. N., Microbubble-enhanced US in body imaging: what role *Radiology* 2010, 257 (1), 24-39.
- [0073] 12. (a) Lanza, G. M.; Wickline, S. A., Targeted ultrasonic contrast agents for molecular imaging and therapy. *Current problems in cardiology* 2003, 28 (12), 625-53; (b) Song, J.; Qi, M.; Kaul, S.; Price, R. J., Stimulation of arteriogenesis in skeletal muscle by microbubble destruction with ultrasound. *Circulation* 2002, 106 (12), 1550-5.
- [0074] 13. Kim, C.; Qin, R.; Xu, J. S.; Wang, L. V.; Xu, R., Multifunctional microbubbles and nanobubbles for photoacoustic and ultrasound imaging. *Journal of biomedical optics* 2010, 15 (1), 010510.
- [0075] 14. Wang, Y. H.; Liao, A. H.; Chen, J. H.; Wang, C. R.; Li, P. C., Photoacoustic/ultrasound dual-modality contrast agent and its application to thermotherapy. *Journal of biomedical optics* 2012, 17 (4), 045001.
- [0076] 15. Wilson, K.; Homan, K.; Emelianov, S., Biomedical photoacoustics beyond thermal expansion using triggered nanodroplet vaporization for contrast-enhanced imaging. *Nature communications* 2012, 3, 618.
- [0077] 16. Huynh, E.; Lovell, J. F.; Helfield, B. L.; Jeon, M.; Kim, C.; Goertz, D. E.; Wilson, B. C.; Zheng, G., Porphyrin shell microbubbles with intrinsic ultrasound and photoacoustic properties. *Journal of the American Chemical Society* 2012, 134 (40), 16464-7.
- [0078] 17. Goertz, D. E.; de Jong, N.; van der Steen, A. F., Attenuation and size distribution measurements of Definity and manipulated Definity populations. *Ultrasound in medicine & biology* 2007, 33 (9), 1376-88.
- [0079] 18. Kim, C.; Jeon, M.; Wang, L. V., Nonionizing photoacoustic cystography in vivo. *Optics letters* 2011, 36 (18), 3599-601.
- [0080] 19. (a) Gorce, J. M.; Arditi, M.; Schneider, M., Influence of bubble size distribution on the echogenicity of ultrasound contrast agents: a study of SonoVue. *Investigative radiology* 2000, 35 (11), 661-71; (b) Sarkar, K.; Shi, W. T.; Chatterjee, D.; Forsberg, F., Characterization of ultrasound contrast microbubbles using in vitro experiments and viscous and viscoelastic interface models for encapsulation. *The Journal of the Acoustical Society of America* 2005, 118 (1), 539-50.

도면

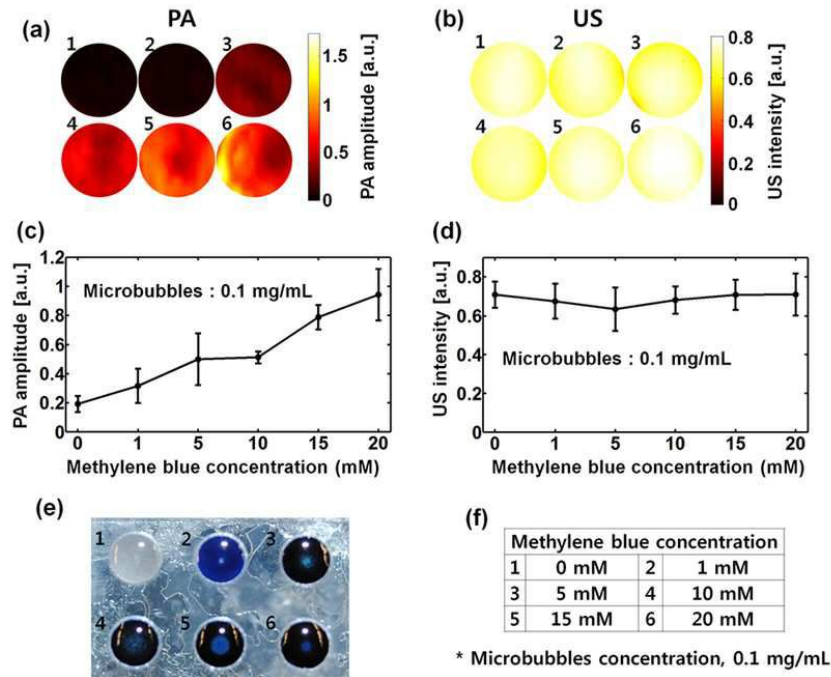
도면1



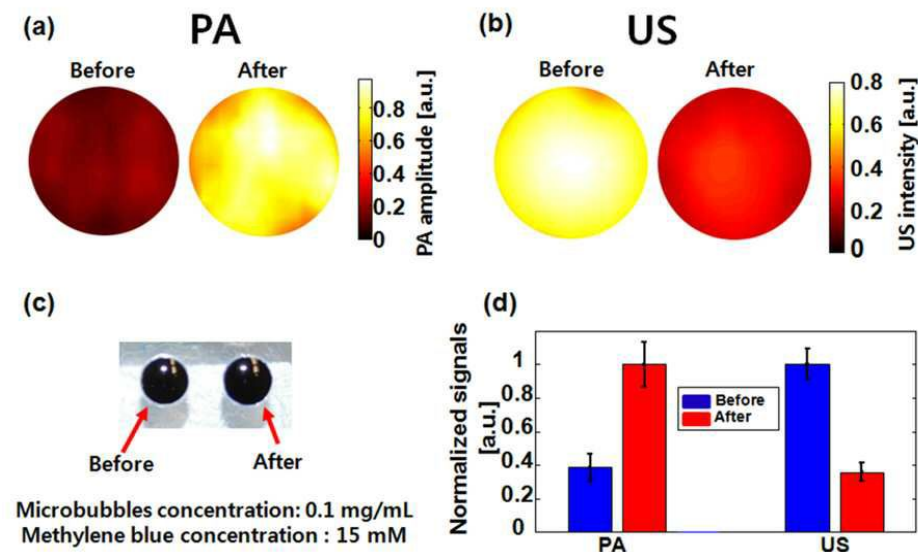
도면2



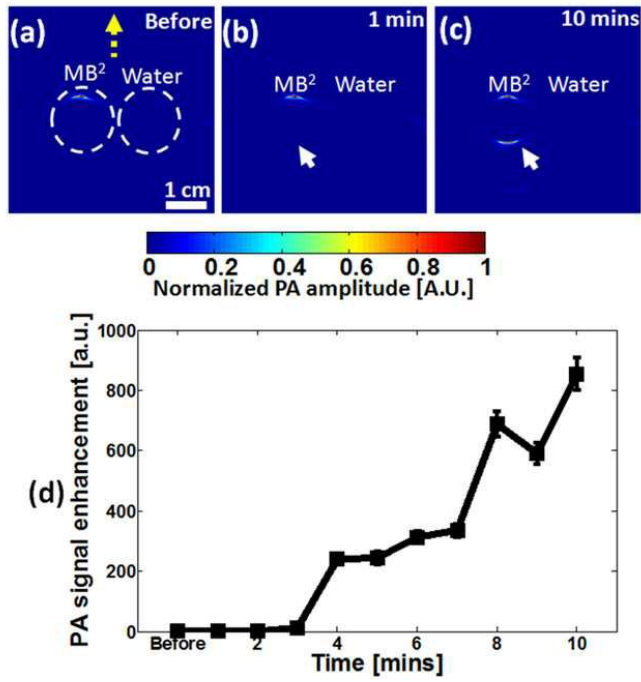
도면3



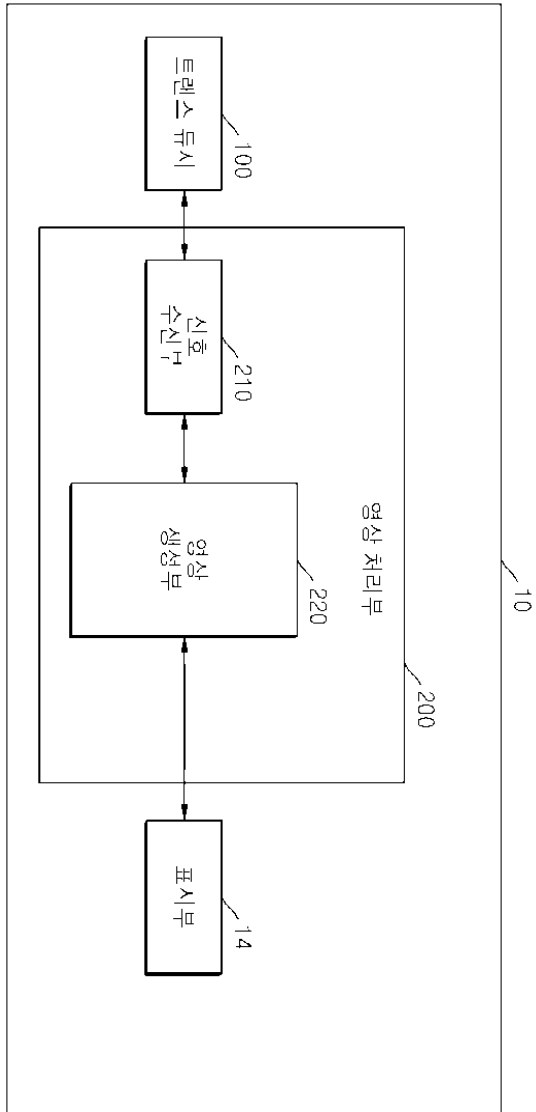
도면4



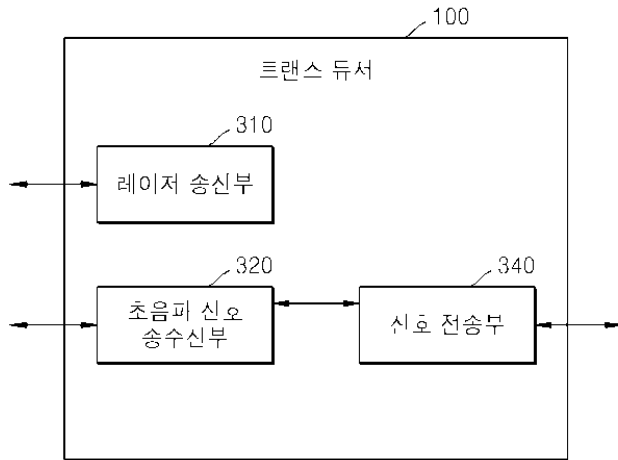
도면5



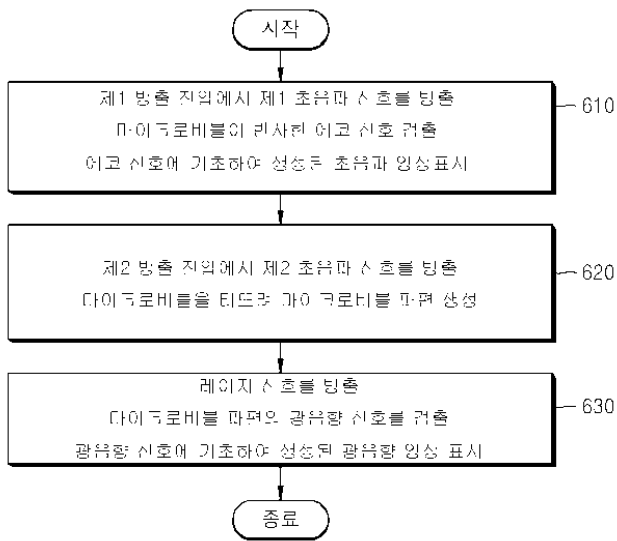
도면6



도면7



도면8



专利名称(译)	标题：组合的光声和超声诊断设备和方法		
公开(公告)号	KR1020150010909A	公开(公告)日	2015-01-29
申请号	KR1020130085759	申请日	2013-07-21
[标]申请(专利权)人(译)	纽约布法罗州立大学 多国家大学《纽约水牛 三星麦迪森株式会社		
申请(专利权)人(译)	纽约水牛城州立大学 三星麦迪逊有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	纽约水牛城州立大学 三星麦迪逊有限公司		
[标]发明人	KIM JUNG HO 김정호 OH JUNG TAEK 오정택 LOVELL JONATHAN 러벌조나탄 SONG WENTAO 송웬타오 KOH DAL KWON 고달권 KIM CHUL HONG 김철홍 JEON MAN SIK 전만식 JUNG JONG KYU 정종규		
发明人	김정호 오정택 러벌조나탄 송웬타오 고달권 김철홍 전만식 정종규		
IPC分类号	A61B8/00		
CPC分类号	A61B5/4839 A61B8/4416 A61B8/463 A61K49/223 A61B8/5246 A61B5/0095 A61B8/5261 A61B8/481 A61M37/0092 A61B5/0035 A61K49/0091 A61M31/005		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

由于高强度的超声波而用作超声成像的造影剂的微泡爆裂，并且突发微泡有效地用作光声成像的造影剂。基于这一点，提供了一种用于组合光声和超声诊断的新设备和方法。

