

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-167341

(P2019-167341A)

(43) 公開日 令和1年10月3日(2019.10.3)

(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 8 5
A 6 1 K 49/10 (2006.01)	A 6 1 K 49/10	4 C 1 6 0
A 6 1 K 49/04 (2006.01)	A 6 1 K 49/04 2 1 0	
A 6 1 B 17/94 (2006.01)	A 6 1 B 17/94	
C 0 9 B 11/28 (2006.01)	C 0 9 B 11/28 D	
審査請求 有 請求項の数 12 O L (全 16 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-71770 (P2019-71770)	(71) 出願人	514039912
(22) 出願日	平成31年4月4日 (2019.4.4)		ナショナル キャンサー センター
(62) 分割の表示	特願2016-561269 (P2016-561269) の分割		大韓民国 1 0 4 0 8 ギョンギード ゴ ヤン-シ イルサンドン-グ イルサン- ロ 3 2 3
原出願日	平成27年4月7日 (2015.4.7)	(74) 代理人	100124431
(31) 優先権主張番号	10-2014-0043485		弁理士 田中 順也
(32) 優先日	平成26年4月11日 (2014.4.11)	(74) 代理人	100174160
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国 (KR)		弁理士 水谷 馨也
		(72) 発明者	ソン デ キュン
			大韓民国, 1 3 7 - 9 5 1 ソウル特別市 , セチョ-グ, ジャムウォン-ロ 1 2 -ギ ル, 5, ジャムウォン-ドン, シンバンボ アパートメント 3 3 5 - 8 0 1
		最終頁に続く	

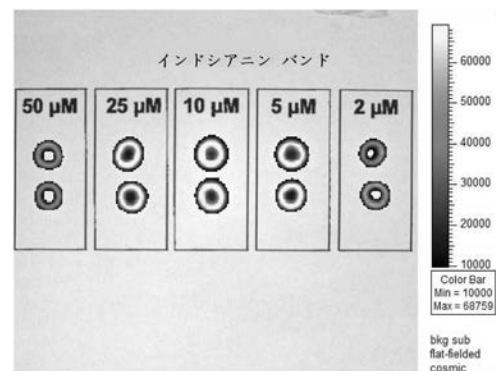
(54) 【発明の名称】 多目的医用撮影用マーカーおよびその製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】本発明は、医用撮影用マーカーに関するもので、より詳しくは、蛍光染料およびMRI造影剤またはCT造影剤を一つ以上含む多目的医用撮影用マーカーおよびその製造方法に関する。

【解決手段】非侵襲的で効果的な病変部位の標識方法に関する要求に応えるべくゴム剤配合液を提供する段階；前記ゴム剤に蛍光染料を混合する段階；および前記混合物を成形して乾燥させる段階を含む多目的医用撮影用マーカーの製造方法およびその製造方法によって製造された多目的医用撮影用マーカーを提供する。また、多目的医用撮影用マーカーを含む内視鏡用結紮具を提供する。

【選択図】図2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ゴム剤および蛍光染料を含む多目的医用撮影用マーカー。

【請求項 2】

前記ゴム剤はゴム (rubber)、ラテックスが含まれていないゴム (latex-free rubber、NFR)、ネオプレン (Neoprene)、天然ラテックス、合成ラテックスのいずれかである請求項 1 に記載の多目的医用撮影用マーカー。

【請求項 3】

前記蛍光染料は、インドシアニングリーン (Indocyanine green)、ローズベンガル (Rose Bengal)、ATTO 系染料、アレクサ (Alexa) 系染料、ローダミン (Rhodamine)、フルオレセイン (Fluorescein)、クマリン (Cumarin)、ナフタルイミド (Naphthalimide)、ベンゾキサンテン (Benzoxanthene) およびアクリジン (Acridine) のうち、一種以上を含む請求項 1 に記載の多目的医用撮影用マーカー。

10

【請求項 4】

MRI (磁気共鳴画像) 造影剤をさらに含む、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の多目的医用撮影用マーカー。

【請求項 5】

前記 MRI (磁気共鳴画像) 造影剤は、ガドリニウム錯化合物、マンガン錯化合物または酸化鉄ナノ粒子からなる、請求項 4 に記載の多目的医用撮影用マーカー。

20

【請求項 6】

CT (コンピュータ断層撮影) 造影剤をさらに含む、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の多目的医用撮影用マーカー。

【請求項 7】

前記 CT (コンピュータ断層撮影) 造影剤は、金属またはヨウ素 (Iodine) が含まれた化合物またはナノ粒子からなる、請求項 6 に記載の多目的医用撮影用マーカー。

【請求項 8】

ゴム剤配合液を提供する段階；

前記ゴム剤配合液に蛍光染料を混合する段階；および

前記混合物を成形して乾燥させる段階を含む、多目的医用撮影用マーカーの製造方法。

30

【請求項 9】

前記ゴム剤配合液は、ゴム剤、架橋剤、促進剤、活性剤、老化防止剤を含む、請求項 8 に記載の多目的医用撮影用マーカーの製造方法。

【請求項 10】

前記ゴム剤配合液において、前記架橋剤は、硫黄架橋剤；

前記促進剤は、スルフィド系、スルフェンアミド系およびカルバメート系のうち、一種以上を含む促進剤；

前記活性剤は、酸化亜鉛、ステアリン酸のうち、一種以上を含む活性剤；および

前記老化防止剤は、アミン系、イミダゾールおよびクイノン系のうち、一種以上を含む老化防止剤である、請求項 9 に記載の多目的医用撮影用マーカーの製造方法。

40

【請求項 11】

前記ゴム剤配合液において、ゴム剤 100 重量部に対して、硫黄架橋剤 1.0 ないし 2.0 重量部、カルバメート系促進剤 0.5 ないし 1.0 重量部、酸化亜鉛 0.5 ないし 1.0 重量部、アミン系老化防止剤 0.8 ないし 1.6 重量部を含む、請求項 10 に記載の多目的医用撮影用マーカーの製造方法。

【請求項 12】

ゴム剤および蛍光染料を含む多目的医用撮影用マーカー；および

結紮組立体を含む、内視鏡用バンド結紮具。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、医用撮影用マーカーに関するもので、より詳しくは、蛍光染料およびMRI造影剤またはCT造影剤を一つ以上含む多目的医用撮影用マーカーおよびその製造方法に関する。

【 0 0 0 2 】

また、本発明は、多目的医用撮影用マーカーを含む内視鏡用結紮具に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

腹腔鏡手術は陽性疾患はもちろん、悪性疾患の患者の治療のために幅広く適用されている。最近では、これらの腹腔鏡手術を応用したロボット手術などが導入されることにより、腹腔鏡手術は、外科手術の基本として受け入れられている。

10

【 0 0 0 4 】

腹腔鏡手術は、開腹術に比べて手術後の疼痛の減少、患者の早期回復、入院期間の短縮などがよく知られており、欠点としては、開腹術とは違って、手術中、腫瘍部位および腹腔内の臓器を手で直接触知して確認することが不可能という問題があった。

【 0 0 0 5 】

特に、早期胃癌や早期大腸癌の場合、腹腔鏡手術時、病変を直接観察することが難しいため、手術前に予め腫瘍の位置を表示しておくことが非常に重要なことの一つである。また、早期大腸癌の場合、現在用いられている病変の位置表示法には、バリウム浣腸法、大腸内視鏡下での点墨法、病変周囲のクリップ装着、および手術中、大腸内視鏡の観察などがあるが、このような方法は、腹腔鏡手術に適していないため、効用性および副作用を誘発する問題が発生してきた。

20

【 0 0 0 6 】

これに、手術前または手術中、標識部位への正確な装着有無を確認し、および手術中に取り除くべき部位を画像でリアルタイムで確認することができながらも、非侵襲的な新しい病変部位の標識方法に関する要求が求められてきた。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、前記のような要求に応えるべく開発されたものであって、標識部位を非侵襲的な方法で、正確に確認することができる多目的医用撮影用マーカーを提供することを目的とする。

30

【 0 0 0 8 】

本発明のもう一つの目的は、MRI造影剤またはCT造影剤を含む多目的医用撮影用マーカーを提供することにある。

【 0 0 0 9 】

本発明のもう一つの目的は、前記多目的医用撮影用マーカーを含む内視鏡用バンド結紮具を提供することにある。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

前記のような目的を達成するために、本発明は、ゴム剤および蛍光染料を含む多目的医用撮影用マーカーを提供する。

40

【 0 0 1 1 】

詳しくは、前記ゴム剤は、ゴム (rubber)、ラテックスが含まれていないゴム (latex-free rubber、NFR)、ネオプレン (Neoprene)、天然ラテックス、合成ラテックスのいずれかである。また、本発明の一実施例では、前記蛍光染料は、インドシアニングリーン (Indocyanine Green)、ローズベンガル (Rose Bengal)、ATTO系染料、アレクサ (Alexa) 系染料、ローダミン (Rhodamine)、フルオレセイン (Fluorescein)、クマリン (Cumarin)、ナフタルイミド (Naphthalimide)、ベンゾキサ

50

ンテン (Benzoxanthene) およびアクリジン (Acridine) のうち、一種以上を含む多目的医用撮影用マーカーを提供する。

【0012】

好ましくは、前記多目的医用撮影用マーカーは、MRI (磁気共鳴画像) 造影剤またはCT (コンピュータ断層撮影) 造影剤をさらに含む。

【0013】

さらに好ましくは、前記MRI造影剤は、ガドリニウム錯化合物、マンガン錯化合物または酸化鉄ナノ粒子からなり、前記CT造影剤は、金属またはヨウ素 (Iodine) が含まれた化合物またはナノ粒子からなることを特徴とする。

【0014】

本発明は、さらに、ゴム剤配合液を提供する段階；前記ゴム剤配合液に蛍光染料を混合する段階；および前記混合物を成形して乾燥する段階を、含む多目的医用撮影用マーカーの製造方法を提供する。

【0015】

詳しくは、前記ゴム剤配合液は、ゴム剤、架橋剤、促進剤、活性剤、老化防止剤を含む多目的医用撮影用マーカーの製造方法である。さらに詳しくは、前記架橋剤は、硫黄架橋剤；前記促進剤は、スルフィド系、スルフェンアミド系およびカルバメート系のうち、一種以上を含む促進剤；前記活性剤は、酸化亜鉛、ステアリン酸のうち、一種以上を含む活性剤；および前記老化防止剤は、アミン系、イミダゾールおよびクイノン系のうち、一種以上を含む老化防止剤であることを特徴とする。

【0016】

好ましくは、前記ゴム剤配合液において、ゴム剤100重量部に対して、硫黄架橋剤1.0ないし2.0重量部、カルバメート (Carbamate) 系促進剤0.5ないし1.0重量部、酸化亜鉛0.5ないし1.0重量部、老化防止剤0.8ないし1.6重量部を含む多目的医用撮影用マーカーの製造方法である。

【0017】

本発明は、ゴム剤および蛍光染料を含む多目的医用撮影用マーカー；および結紮組立体を含む内視鏡用結紮具を提供する。

【発明の効果】

【0018】

本発明にて提供する医用撮影用マーカーは、腹腔鏡手術前に標識を通して病変部位を正確かつ迅速に検知することができる多目的医用撮影用マーカーを提供する。

【0019】

また、標識部位を非侵襲的な方法で正確に確認し、手術時間を短縮するとともに、手術で取り除かれる正常組織の範囲を最小限に抑えることができる多目的医用撮影用マーカーの製造方法を提供する。

【0020】

さらに、本発明は、蛍光染料およびMRI造影剤またはCT造影剤を含んでおり、腫瘍の位置を非侵襲的な方法で正確に表し、手術前後の画像学的検査および放射線治療などに有用な医用撮影用マーカーを一つ以上含む内視鏡用バンド結紮具を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】本発明の一実施例に従って製造された、インドシアニングリーンを含む蛍光ゴムバンドである。

【図2】本発明の一実施例に従って製造された、蛍光ゴムバンドの白色画像および蛍光画像を融合した画像である。

【図3】本発明の一実施例に従って製造された、ATT0647Nを含む蛍光ゴムバンドの白色光および蛍光画像を融合した画像である。

【図4】本発明の一実施例に従って製造された、ローダミン (Rhodamine) 6Gを含む蛍光ゴムバンドの白色光および蛍光画像を融合した画像である。

10

20

30

40

50

【図5】本発明の一実施例に従って製造された、MRI造影剤であるフェリデックス (Feridex) およびガドジアミド (Gadodiamide) を含む蛍光ゴムバンドである。

【図6】本発明の一実施例に従って製造された、CT造影剤であるローズベンガル (Rose Bengal) を含む蛍光ゴムバンドである。

【図7】CT造影剤であるローズベンガル (Rose Bengal) を含む蛍光ゴムバンドCT画像の写真である。

【図8】CT造影剤であるローズベンガル (Rose Bengal) を含む蛍光ゴムバンドCT画像の写真である。

【図9】従来の内視鏡用バンド結紮具である。

10

【発明を実施するための形態】

【0022】

以下、本発明の理解を助けるために好ましい実施例を提示する。しかし、下記の実施例は、本発明をより容易に理解するために提供されただけであって、実施例により本発明の内容が限定されるものではない。

【0023】

本発明は、ゴム剤および蛍光染料を含む多目的医用撮影用マーカーを提供する。詳しくは、前記ゴム剤は、ゴム (rubber)、ラテックスが含まれていないゴム (latex-free rubber、NFR)、ネオプレン (Neoprene)、天然ラテックス、合成ラテックスのいずれかである多目的医用撮影用マーカーである。

20

【0024】

「ラテックス (latex)」は、パラゴムの木から採取される天然ゴムの乳状分泌液であって、ゴム粒子が水を分散媒としてコロイド状に分散し、浮遊される。ゴムの木から抽出された天然ラテックスは、数々の商業用ゴムの応用製品に原料として用いられるようになる。合成ラテックス (SBR latex、Styrene-Butadiene Rubber latex) は、ゴムまたは樹脂の柔らかな粒を水中に分散させて人工的に作られたラテックスであって、主成分が合成ゴム (SBR) である。ラテックスが含まれていないゴム (NFR) は、植物から発見される天然のミルク-類似 (milk-like) の物質である。ネオプレン (Neoprene) は、数々の産業分野でさまざまな用途で用いられている合成ゴムであって、耐薬品性に優れ、耐候性の良いゴム原料の一つである。

30

【0025】

本発明の一実施例では、前記蛍光染料は、インドシアニングリーン (Indocyanine Green)、ローズベンガル (Rose Bengal)、ATTO系染料、アレクサ (Alexa) 系染料、ローダミン (Rhodamine)、フルオレセイン (Fluorescein)、クマリン (Cumarin)、ナフタルイミド (Naphthalimide)、ベンゾキサンテン (Benzoxanthene) およびアクリジン (Acridine) のうち、一種以上を含むことを特徴とする。

【0026】

インドシアニンググリーン (Indocyanine green、IGC) は、近赤外線 (near infrared) 蛍光物質であって (吸収波長 600 nm ~ 900 nm)、現在、血管造影でも用いられている比較的安全な試薬である。ローズベンガル (Rose bengal) は、肝の核医学的スキャンに用いられている蛍光染料であって、X-ray でも造影効果があるヨウ素 (Iodine) を含んでいる。ATTO系染料およびアレクサ (Alexa) 系染料もまた、近赤外線染料 (吸収波長 650 nm ~ 900 nm) で、その透過度が 650 nm 以下の波長を有する他の蛍光性染料に比べて向上された透過度を示す。ローダミン (Rhodamine) (吸収波長 530 nm ないし 580 nm) は、塩基性染料の一種であるローダミン B およびその誘導体である染料の総称で、青い蛍光または黄色がかかった赤色を特徴とする。

40

前記撮影用マーカーに前記のような蛍光染料を用いることにより、標識部位を非侵襲的

50

な方法によって正確に確認し、手術時間を短縮することができるだけでなく、手術で取り除かれる正常組織の範囲を最小限に抑えることができる効果を得ることができる。

【0027】

本発明は、ゴム剤および蛍光染料に、磁気共鳴画像（MRI）造影剤をさらに含む多目的医用撮影用マーカーを提供する。MRI造影剤は、人体内に注入されると、組織の弛緩率を変化させることで、組織間の弛緩度の差を広げ、MRIシグナルの変化を誘発して、組織間のコントラストをより鮮明にする役割をする。MRI造影剤としては、イオン化ガドリニウム（Gd）（III）錯体と中性ガドリニウム（Gd）（III）錯体がある。詳しくは、前記MRI造影剤は、ガドリニウム錯化合物、マンガン錯化合物および酸化鉄ナノ粒子であることを特徴とする。より詳しくは、本発明の一実施例では、酸化鉄ナノ粒子造影剤であるフェリデックスTM（Feridex）およびガドリニウム錯化合物であるオムニスキャンTM（Omniscan）をMRI造影剤として用いたが、これに限定されるものではない。

10

【0028】

本発明は、また、前記ゴム剤および蛍光染料にCT造影剤をさらに含む、多目的医用撮影用マーカーを提供する。CT造影剤は、X線撮影時、陰影を明確にするために用いられる物質で、本発明の一実施例では、金属またはヨウ素（Iodine）が含まれた化合物またはナノ粒子からなるものを用いたが、これに限定されるものではない。

【0029】

本発明のもう一つの目的は、ゴム剤配合液を提供する段階；前記ゴム剤に蛍光染料を混合する段階；および前記混合物を成形して乾燥させる段階を含む多目的医用撮影用マーカーの製造方法を提供することにある。

20

【0030】

詳しくは、前記ゴム剤配合液は、ゴム剤、架橋剤、促進剤、活性剤、老化防止剤（age resisters、antioxident）を含む。より詳しくは、前記架橋剤は、硫黄架橋剤であり、前記促進剤はスルフィド系、スルフェンアミド系およびカルバメート系のうち、一種以上を含む促進剤、前記活性剤は、酸化亜鉛、ステアリン酸のうち、一種以上を含む活性剤；および前記老化防止剤は、アミン系、イミダゾールおよびクイノン系のうち、一種以上を含む老化防止剤である多目的医用撮影用マーカーの製造方法である。

30

【0031】

本発明の一実施例では、硫黄架橋剤は、前記ゴム剤の高分子鎖の間で架橋の役割をする。硫黄含有量が多い一般加硫（conventional vulcanizates）を用いることもできるが、硫黄架橋を促進する半有効加硫（semi efficient vulcanizates）を用いて、ゴム分子鎖間の間隔を減らして、耐熱性および架橋密度を向上させる効果を得ることもできる。

【0032】

前記促進剤は、前記硫黄架橋反応を促進させ、耐久性が向上されるようにする役割をし、スルフィド系促進剤およびスルフェンアミド系促進剤、カルバメート系促進剤などがある。詳しくは、本発明の一実施例では促進剤としては、スルフィド系促進剤およびスルフェンアミド系促進剤、カルバメート系促進剤のうち、一種以上を含む促進剤であることがある。さらに詳しくは、本発明の一実施例で用いられるカルバメート系促進剤は、ジエチルジチオカルバメート（diethyl dithiocarbamate）またはジブチルジチオカルバメート（dibutyl dithiocarbamate）であるが、これに限定されるものではない。

40

【0033】

本発明の一実施例で用いられる前記活性剤は、架橋促進剤を活性化する役割をし、詳しくは、酸化亜鉛（ZnO）、ステアリン酸（Stearic acid）のうち、一種以上を含む活性剤である。さらに詳しくは、本発明の一実施例では活性剤は、酸化亜鉛（ZnO）であることを特徴とする。

50

【0034】

また、前記老化防止剤は、ゴムが酸化される現象を防止するために添加する物質である。本発明の一実施例で用いられる前記老化防止剤は、耐熱性能や疲労性能を向上させるためにアミン系、イミダゾール系、およびキノリン系のうち、一種以上を含むことを特徴とするが、これに限定されるものではない。

【0035】

好ましくは、前記ゴム剤配合液において、ゴム剤100重量部に対して、硫黄架橋剤は、1.0ないし2.0重量部、カルバメート系促進剤0.5ないし1.0重量部、酸化亜鉛0.5ないし1.0重量部、アミン系老化防止剤0.8ないし1.6重量部であることを特徴とする。

10

【0036】

前記硫黄架橋剤がゴム剤100重量部に対して、1.0重量部未満の場合、耐久力が低下する問題が発生し、2.0重量部を超える場合は、耐熱性が低下する問題が発生する。

【0037】

前記カルバメート系促進剤がゴム剤100重量部に対して、0.5重量部未満の場合には、有効な架橋システムが形成されないため、加硫結合がなされないという問題があり、1.0重量部を超える場合、スコーチ (Scorch) が発生して工程上の問題が発生し得る。

【0038】

前記酸化亜鉛は、ゴム剤100重量部に対して、0.5重量部未満の場合には、硫黄架橋反応速度が遅くなる問題が発生し、1.0重量部を超える場合、反応速度が速くなり生産性に問題があり得る。

20

【0039】

前記アミン系老化防止剤は、ゴム剤100重量部に対して、0.8重量部未満の場合、老化防止の効果を期待することができず、1.6重量部を超過する場合、価格の競争力が低下し得る。

【0040】

より好ましくは、前記ゴム剤配合液において、ゴム剤100重量部に対して硫黄架橋剤は1.5重量部、カルバメート系促進剤0.8重量部、酸化亜鉛0.8重量部、アミン系老化防止剤1.2重量部であることを特徴とする。

30

【0041】

本発明の一実施例では、インドシアニングリーン (Indocyanine Green)、ローズベンガル (Rose Bengal)、ATT O系染料、アレクサ (Alexa) 系染料、ローダミン (Rhodamine)、フルオレセイン (Fluorescein)、クマリン (Cumarin)、ナフタルイミド (Naphthalimide)、ベンゾキサンテン (Benzoxanthene) およびアクリジン (Acridine) のうち、一種以上の蛍光染料を含むことを特徴とする多目的医用撮影用マーカーの製造方法を提供する。

【0042】

本発明の前記乾燥段階は、好ましくは70 ないし100 で乾燥する多目的医用撮影用マーカーの製造方法である。本発明の一実施例では、前記のような乾燥段階を経るのは、架橋反応がうまく起こるようになるためである。本発明の一実施例では、前記のような成形段階を経て製造された多目的医用撮影用マーカーを100 で1時間の間、乾燥したが、これに限定されるものではないさらに好ましくは、前記蛍光染料に応じて、60 以下の室温または低温で、より長い時間、乾燥および架橋反応を進めて蛍光染料の安定性を維持することができる。

40

【実施例】

【0043】

[実施例1]

ゴム剤配合液の準備

50

水溶液に天然ゴム（ラテックス）および天然ゴム 100 重量部に対して、硫黄架橋剤 1.5 重量部、ジエチルジチオカルバメート（diethyl dithiocarbamate）促進剤 0.8 重量部、酸化亜鉛 0.8 重量部、アミン系老化防止剤 1.2 重量部を混合した、ラテックス配合液を準備した。

【0044】

蛍光ゴムバンドの製造

<製造例 1>

インドシアニングリーン（Indocyanine Green、シグマ - アルドリッチ社から購入、分子量 774.9 g/mol）1.345 mg を 100 μ L ジメチルスルホキシド（dimethyl sulfoxide）溶媒に溶かした。

10

【0045】

前記インドシアニンググリーン溶液中、58 μ L を採り、20 mL ラテックス水溶液に添加し、ボルテックス（vortexing）を実施して、蛍光染料であるインドシアニンググリーンとラテックス水溶液が完全に混ざるようにした。

【0046】

前記のような製造方法で、ラテックス水溶液内のインドシアニンググリーン濃度が 50 μ M である混合物を得た。

【0047】

前記のように準備した混合物をパスツールピペットの表面にコーティングして、室温で 5 分間乾燥させた後、前記ピペットにてコーティングされたゴムを剥がしてゴムバンドを得ることができた。

20

【0048】

それから、前記インドシアニンググリーンを含む蛍光ゴムバンドを 100 のオーブンで 1 時間の間、乾燥および架橋反応を進めた。

【0049】

<製造例 2>

ラテックス水溶液内のインドシアニンググリーン濃度が 25 μ M である条件を除いては、製造例 1 と同様の方法を用いて、蛍光ゴムバンドを製造した。

【0050】

<製造例 3>

30

ラテックス水溶液内のインドシアニンググリーン濃度が 10 μ M である条件を除いては、製造例 1 と同様の方法を用いて、蛍光ゴムバンドを製造した。

【0051】

<製造例 4>

ラテックス水溶液内のインドシアニンググリーン濃度が 5 μ M の条件を除いては、製造例 1 と同様の方法を用いて、蛍光ゴムバンドを製造した。

【0052】

<製造例 5>

ラテックス水溶液内のインドシアニンググリーン濃度が 2 μ M である条件を除いては、製造例 1 と同様の方法を用いて、蛍光ゴムバンドを製造した。

40

【0053】

前記製造例 1 ないし 5 の方法で製造された蛍光ゴムバンドの形および色が図 1 に示されている。図 1 には、前記蛍光ゴムバンドの形状が円形の環状で示されているが、これに限定されるものではない。

【0054】

評価 1. 蛍光信号特性評価

【表 1】

	製造例 1	製造例 2	製造例 3	製造例 4	製造例 5
インドシアニン グリーン (ICG)濃度	50 μ M	25 μ M	10 μ M	5 μ M	2 μ M

10

【0055】

前記【表 1】は、前記実施例 1 にて製造した各蛍光ゴムバンドのインドシアニングリーン濃度を表す。

【0056】

前記のように製造された蛍光ゴムバンドの蛍光特性を評価するために、製造例 1 ないし 5 の各蛍光ゴムバンドを蛍光画像装置 (I V I S L u m i n a X R、X e n o g e n C o r p o r a t i o n - C a l i p e r、C A、U S A) を用いて、白色光画像および蛍光画像を得ることができた。これは、図 2 に示されている。

20

【0057】

詳しくは、図 2 は、前記製造例 1 ないし 5 の方法で製造された蛍光ゴムバンドの白色光画像および蛍光画像を融合した画像であって、インドシアニングリーンの濃度が最も低い、製造例 5 の蛍光バンドでも蛍光信号の強度が最も強いことが確認できる。

【0058】

インドシアニングリーン濃度が 10 μ M まで (製造例 3 ないし 5) は、蛍光の強度がだんだん増大したが、これより高い濃度を有する製造例 2 は、蛍光の強度がやや減少しており、最も高い濃度を有する製造例 1 の蛍光バンドの蛍光強度が最も低いことが確認された。

【0059】

<製造例 6>

600 nm の波長領域で蛍光を出す A T T O 6 4 7 N 染料 (A T T O - T E C G m b H 社から購入) を準備した。

【0060】

前記用意した A T T O 6 4 7 N の濃度が 50 μ M であるラテックス混合液を製造するために、A T T O 6 4 7 N、0.746 mg を水溶液 20 mL に溶かしたことを除いては、製造例 1 と同様の方法で蛍光ゴムバンドを製造した。

【0061】

<製造例 7>

500 nm 波長領域帯において蛍光信号を出すローダミン (R h o d a m i n e) 6 G 染料 (シグマ - アルドリッチ社から購入) を準備した。

40

【0062】

前記用意したローダミン 6 G の濃度が 50 μ M であるラテックス混合液を製造するために、ローダミン 6 G、0.48 mg を水溶液 20 mL に溶かしたことを除いては、製造例 1 と同様の方法で蛍光ゴムバンドを製造した。

【0063】

前記製造例 6 および製造例 7 の製造方法で製造された蛍光ゴムバンドの蛍光特性は、図 3 および図 4 に示されている。製造例 6 および製造例 7 の製造方法で製造された蛍光ゴムバンドはいずれも、強い蛍光信号が発生することを知ることができる。

【0064】

50

本発明の一実施例では、前記のように製造された蛍光ゴムバンドを内視鏡用結紮具に1つ以上装着して、病変部位を標識および治療に活用することができる。

【0065】

さらに、本発明は、前記ゴム剤に蛍光染料を混合する段階の後、前記混合物を成形して乾燥させる段階の前に、MRI（磁気共鳴画像）造影剤を混合する段階をさらに含む、多目的医用撮影用マーカーの製造方法を提供する。詳しくは、前記MRI造影剤は、ガドリニウム錯化合物、マンガン錯化合物または酸化鉄ナノ粒子を含む化合物のいずれかであることがある。

【0066】

[実施例2]

蛍光染料が混合されたラテックス水溶液準備

前記[実施例1]の製造方法で、ラテックス水溶液を準備した。

【0067】

これに、インドシアニングリーン（Indocyanine Green）0.67mgをジメチルスルホキシド（dimethyl sulfoxide）50μL溶媒に溶かした。

【0068】

前記インドシアニンググリーン溶液中、17μLを採り、30mLラテックス水溶液に添加し、ボルテックス（vortexing）を実施して、溶かすことにより、インドシアニンググリーンとラテックス水溶液が完全に混ざるようにした。

【0069】

前記のような製造方法で、ラテックス水溶液内のインドシアニンググリーン濃度が10μMである混合物を得た。

【0070】

磁気共鳴画像（MRI）が可能なゴムバンドの製造

磁気共鳴画像造影剤である、フェリーデックスI.V.（Feridex、テジューン製薬社から購入、1.2μgFe/mL）とオミスキャン（OMISCAN、Gadodiamide、500mM、GE Healthcareから購入）は、商業用製品自体が水溶液状に分散されているため、これをそのまま用いた。

【0071】

<製造例8>

MRI造影剤であるフェリーデックスI.V. 50μLを、前記10μM濃度のインドシアニンググリーンが混合されたラテックス水溶液5mLに添加して、ボルテックス（vortexing）した。

【0072】

前記のような製造方法で、フェリーデックスが111μgFe/mL配合液の濃度で溶けている溶液を準備した。

【0073】

<製造例9>

MRI造影剤であるフェリーデックスI.V. 250μLを用いたことを除いては、製造例8と同様の方法で、フェリーデックスが533μgFe/mL配合液の濃度で溶けている溶液を準備した。

【0074】

<製造例10>

MRI造影剤として、オミスキャン（ガドジアミド（Gadodiamide）50μLを用いたことを除いては、製造例8と同様の方法でガドジアミドが、5mM Gd濃度で溶けている溶液を準備した。

【0075】

<製造例11>

MRI造影剤として、オミスキャン（ガドジアミド（Gadodiamide））25

10

20

30

40

50

0 μ L を用いたことを除いては、製造例 8 と同様の方法でガドジアミドが 2.4 mM Gd 濃度で溶けている溶液を準備した。

【0076】

前記、製造例 8 ないし 11 のように準備した混合物をパスツールピペットの表面にコーティングして、室温で 5 分間乾燥させた後、前記ピペットにてコーティングされたゴムを剥がしてゴムバンドを得ることができた。

【0077】

それから、前記造影剤を含む蛍光ゴムバンドを 100 のオーブンで 1 時間の間、乾燥および架橋反応を進めた。

【0078】

また、本発明は、前記ゴム剤に蛍光染料を混合する段階の後、前記混合物を成形して乾燥させる段階の前に CT 造影剤を混合する段階をさらに含む、多目的医用撮影用マーカの製造方法を提供する。詳しくは、前記 CT 造影剤は、金属またはヨウ素 (Iodine) が含まれた化合物またはナノ粒子からなる化合物のいずれかであることがある。より詳しくは、本発明の一実施例では、ローズベンガル (Rose Bengal) を用いるが、これに限定されるものではない。ローズベンガルは、X-ray にも造影効果があるヨウ素 (Iodine) を含んでおり、固体状態であって、水溶性である。

【0079】

[実施例 3]

蛍光染料が混合されたラテックス水溶液の準備

前記[実施例 1]の製造方法で、ラテックス水溶液を準備した。

【0080】

これに、インドシアニングリーン (Indocyanine green) 0.67 mg をジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide) 50 μ L 溶媒に溶かした。

【0081】

前記インドシアニンググリーン溶液中、17 μ L を採り、30 mL ラテックス水溶液に添加し、ボルテックス (vortexing) を実施して、溶かすことにより、インドシアニンググリーンとラテックス水溶液が完全に混ざるようにした。

【0082】

前記のような製造方法で、ラテックス水溶液内のインドシアニンググリーン濃度が 10 μ M である混合物を得た。

【0083】

CT (computed tomography) 画像が可能なゴムバンドの製造
<製造例 12>

CT 造影剤として、ヨウ素を含有している試薬であるローズベンガル (Rose Bengal) を準備した。

【0084】

ローズベンガル 121.5 mg を前記 10 μ M 濃度のインドシアニンググリーンが混合されたラテックス水溶液 5 mL に添加して、ボルテックス (vortexing) した。

【0085】

前記のような製造方法で、ヨウ素が 100 mM 濃度で溶けている溶液を準備した。

【0086】

該溶液をパスツールピペットの表面にコーティングして、室温で 5 分間乾燥させた後、前記ピペットでコーティングされたゴムを剥がしてゴムバンドを得ることができた。

【0087】

それから、前記 CT 造影剤を含む蛍光ゴムバンドを 100 のオーブンで 1 時間の間、乾燥および架橋反応を進めた。

【0088】

評価 2. CT 画像の評価

10

20

30

40

50

図 7 および図 8 には、前記製造例 1 および製造例 1 2 の C T 画像の写真が示されている。具体的には、製造例 1 および製造例 1 2 で製造された蛍光ゴムバンドをプラスチックチューブに入れ、C T を撮影した画像である。

【 0 0 8 9 】

ローズベンガルをさらに含む、製造例 1 2 の蛍光ゴムバンドが蛍光染料であるインドシアニングリーンのみを含む製造例 1 の蛍光ゴムバンドよりもさらに強い C T 造影効果を示すことを確認することができた。

【 0 0 9 0 】

また、本発明は、上記のような方法で製造したゴム剤および蛍光染料を含む多目的医用撮影用マーカーおよび結紮組立体を含む内視鏡用結紮具を提供する。詳しくは、前記実施例 1 ないし 3 の製造方法で製造された多目的医用撮影用マーカーを一つ以上含む内視鏡用バンド結紮具である。

【 0 0 9 1 】

さらに、本発明の一実施例にて製造された多目的医用撮影用マーカーは、図 9 に示された従来の商用化された多様な形態のバンド結紮具に容易に適用することができることを特徴とする。

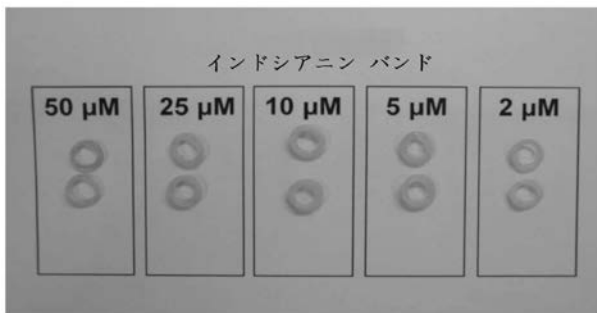
【 0 0 9 2 】

以上の説明は、本発明の一実施例にすぎず、本発明が属する技術分野において通常の知識を有する者は、本発明の本質的特性から逸脱しない範囲で変形された形態で具現することができる。したがって、本発明の範囲は、前述した実施例に限定されず、特許請求の範囲に記載された内容と同等の範囲内にある様々な実施形態が含まれるように解釈されるべきである。

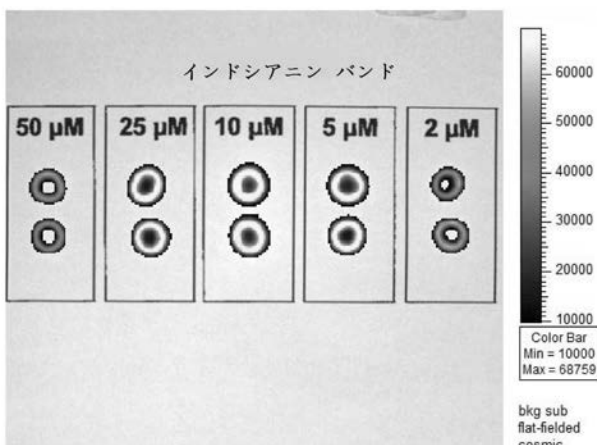
10

20

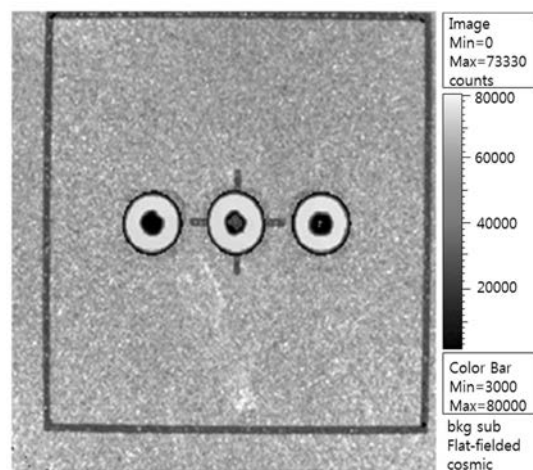
【 図 1 】



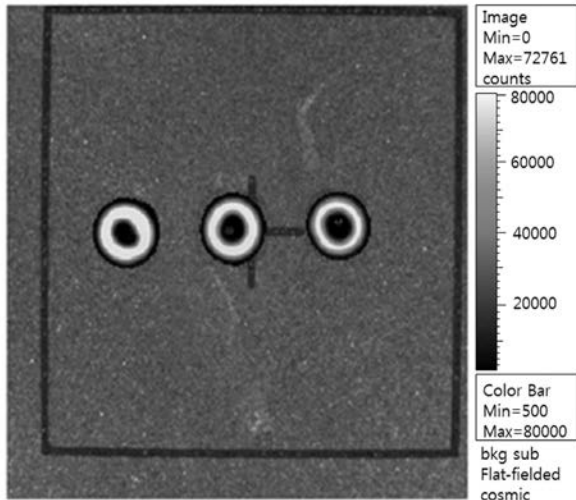
【 図 2 】



【 図 3 】



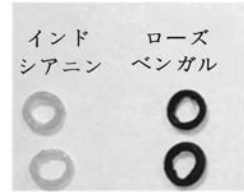
【 図 4 】



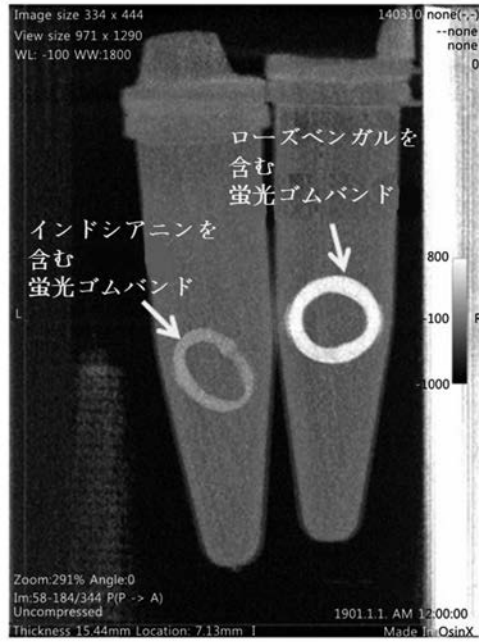
【 図 5 】



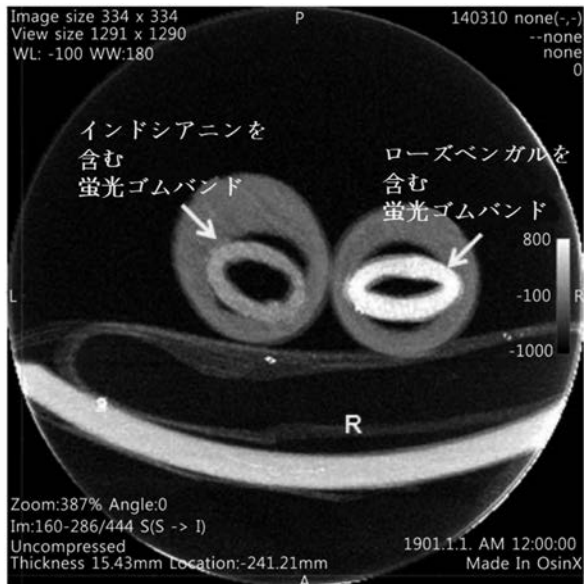
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



【手続補正書】

【提出日】平成31年4月26日(2019.4.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ゴム剤および蛍光染料を含み、バンド形態であり、且つ、手術前又は手術中、標識部位への正確な装着有無を確認し、および手術中に取り除くべき部位を画像でリアルタイムで確認するために用いられる、多目的医用撮影用マーカー。

【請求項 2】

前記ゴム剤はゴム (rubber)、ラテックスが含まれていないゴム (latex-free rubber、NFR)、ネオプレン (Neoprene)、天然ラテックス、合成ラテックスのいずれかである請求項 1 に記載の多目的医用撮影用マーカー。

【請求項 3】

前記蛍光染料は、インドシアニングリーン (Indocyanine green)、ローズベンガル (Rose Bengal)、ATTO 系染料、アレクサ (Alexa) 系染料、ローダミン (Rhodamine)、フルオレセイン (Fluorescein)、クマリン (Cumarin)、ナフタルイミド (Naphthalimide)、ベンゾキサンテン (Benzoxanthene) およびアクリジン (Acridine) のうち、一種以上を含む請求項 1 に記載の多目的医用撮影用マーカー。

【請求項 4】

MRI (磁気共鳴画像) 造影剤をさらに含む、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の多目的医用撮影用マーカー。

【請求項 5】

前記 MRI (磁気共鳴画像) 造影剤は、ガドリニウム錯化合物、マンガン錯化合物または酸化鉄ナノ粒子からなる、請求項 4 に記載の多目的医用撮影用マーカー。

【請求項 6】

CT (コンピュータ断層撮影) 造影剤をさらに含む、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の多目的医用撮影用マーカー。

【請求項 7】

前記 CT (コンピュータ断層撮影) 造影剤は、金属またはヨウ素 (Iodine) が含まれた化合物またはナノ粒子からなる、請求項 6 に記載の多目的医用撮影用マーカー。

【請求項 8】

ゴム剤配合液を提供する段階；

前記ゴム剤配合液に蛍光染料を混合する段階；および

前記混合物を成形して乾燥させる段階を含む、

バンド形態であり、且つ、手術前又は手術中、標識部位への正確な装着有無を確認し、および手術中に取り除くべき部位を画像でリアルタイムで確認するために用いられる、多目的医用撮影用マーカーの製造方法。

【請求項 9】

前記ゴム剤配合液は、ゴム剤、架橋剤、促進剤、活性剤、老化防止剤を含む、請求項 8 に記載の多目的医用撮影用マーカーの製造方法。

【請求項 10】

前記ゴム剤配合液において、前記架橋剤は、硫黄架橋剤；

前記促進剤は、スルフィド系、スルフェンアミド系およびカルバメート系のうち、一種以上を含む促進剤；

前記活性剤は、酸化亜鉛、ステアリン酸のうち、一種以上を含む活性剤；および

前記老化防止剤は、アミン系、イミダゾールおよびキノロン系のうち、一種以上を含む老化防止剤である、請求項 9 に記載の多目的医用撮影用マーカの製造方法。

【請求項 11】

前記ゴム剤配合液において、ゴム剤 100 重量部に対して、硫黄架橋剤 1.0 ないし 2.0 重量部、カルバメート系促進剤 0.5 ないし 1.0 重量部、酸化亜鉛 0.5 ないし 1.0 重量部、アミン系老化防止剤 0.8 ないし 1.6 重量部を含む、請求項 10 に記載の多目的医用撮影用マーカの製造方法。

【請求項 12】

ゴム剤および蛍光染料を含み、バンド形態であり、且つ、手術前又は手術中、標識部位への正確な装着有無を確認し、および手術中に取り除くべき部位を画像でリアルタイムで確認するために用いられる、多目的医用撮影用マーカ；および

結紮組立体を含む、内視鏡用バンド結紮具。

【手続補正書】

【提出日】令和1年6月4日(2019.6.4)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

【図 1】本発明の一実施例に従って製造された、インドシアニングリーンを含む蛍光ゴムバンドである。

【図 2】本発明の一実施例に従って製造された、蛍光ゴムバンドの白色画像および蛍光画像を融合した画像である。

【図 3】本発明の一実施例に従って製造された、ATTO 647N を含む蛍光ゴムバンドの白色光および蛍光画像を融合した画像である。

【図 4】本発明の一実施例に従って製造された、ローダミン (Rhodamine) 6G を含む蛍光ゴムバンドの白色光および蛍光画像を融合した画像である。

【図 5】本発明の一実施例に従って製造された、MRI 造影剤であるフェリデックス (Feridex) およびガドジアミド (Gadodiamide) を含む蛍光ゴムバンドである。

【図 6】本発明の一実施例に従って製造された、CT 造影剤であるローズベンガル (Rose Bengal) を含む蛍光ゴムバンドである。

【図 7】CT 造影剤であるローズベンガル (Rose Bengal) を含む蛍光ゴムバンド CT 画像の写真である。

【図 8】CT 造影剤であるローズベンガル (Rose Bengal) を含む蛍光ゴムバンド CT 画像の写真である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 0 9 B 23/08 (2006.01) C 0 9 B 23/08

(72)発明者 チョイ ヨン ドー
大韓民国, 4 3 1 - 9 0 1 キョンギ - ド, アンヤン - シ, ドンガン - グ, ポドウォン - ロ 2 7 ペ
オン - ギル, 4 4, ホゲ - ドン, ヒュンダイ アパートメント 1 0 2 - 1 0 0 3

(72)発明者 キム クワン - ギ
大韓民国, 1 4 3 - 9 0 0 ソウル特別市, グワンジン - グ, ニュンドン - ロ, ジュンゴク - ドン
3 3 5 - 8 0 1

F ターム(参考) 4C085 HH05 HH07 HH11 KB07 KB08 KB12 KB18
4C160 NN04 NN30

专利名称(译)	用于多用途医学成像的标记及其制造方法		
公开(公告)号	JP2019167341A	公开(公告)日	2019-10-03
申请号	JP2019071770	申请日	2019-04-04
[标]申请(专利权)人(译)	NAT癌症CENT		
申请(专利权)人(译)	国立癌症中心		
[标]发明人	ソndeキユン チヨイヨンドー キムクワンギ		
发明人	ソン デ キュン チヨイ ヨン ドー キム クワン-ギ		
IPC分类号	A61K49/00 A61K49/10 A61K49/04 A61B17/94 C09B11/28 C09B23/08		
CPC分类号	A61B1/043 A61B5/0071 A61B5/055 A61B5/684 A61B6/03 A61B6/12 A61B6/481 A61K49/0021 A61K49/0034 A61P35/00 G01R33/5601 A61K49/04 A61K49/06 A61K49/12		
FI分类号	A61K49/00 A61K49/10 A61K49/04.210 A61B17/94 C09B11/28.D C09B23/08 A61K49/04 A61K49/12 A61K49/18		
F-TERM分类号	4C085/HH05 4C085/HH07 4C085/HH11 4C085/KB07 4C085/KB08 4C085/KB12 4C085/KB18 4C160/NN04 4C160/NN30		
代理人(译)	田中纯弥		
优先权	1020140043485 2014-04-11 KR		
其他公开文献	JP6705039B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

为了提供一种用于医学成像的标记物，更具体地说是一种用于多用途医学成像的标记物，其包含荧光染料和一种或多种MRI造影剂或CT造影剂，以及制备该标记物的方法。解决方案：提供了一种制备方法 一种用于多功能医学成像的标记物，其包括：提供橡胶试剂复合液体以便响应关于病变部位的非侵入性和有效标记方法的要求的步骤；将荧光染料混合到橡胶剂中的步骤；形成和干燥混合物的步骤，以及通过该生产方法生产的用于多功能医学成像的标记物。此外，还提供了一种内窥镜结扎器，该结扎器包括用于多功能医学成像的标记。

