

(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2008-517760

(P2008-517760A)

(43) 公表日 平成20年5月29日 (2008.5.29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>B 0 1 F</b> 5/06 (2006.01)	<b>B 0 1 F</b> 5/06	4 C 6 0 1
<b>B 0 1 F</b> 3/04 (2006.01)	<b>B 0 1 F</b> 3/04	4 G 0 3 5
<b>A 6 1 B</b> 8/06 (2006.01)	<b>A 6 1 B</b> 8/06	

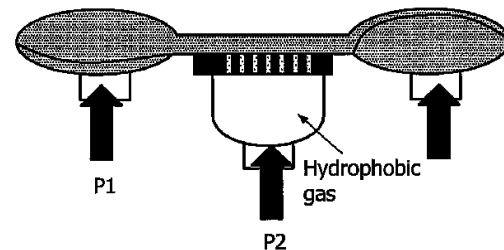
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2007-538576 (P2007-538576)	(71) 出願人	590000248
(86) (22) 出願日	平成17年10月25日 (2005.10.25)		コーニンクレッカ フィリップス エレク
(85) 翻訳文提出日	平成19年4月26日 (2007.4.26)		トロニクス エヌ ヴィ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2005/053488		オランダ国 5 6 2 1 ベーアー アイン
(87) 国際公開番号	W02006/046202		ドーフエン フルーネヴァウツウェッハ
(87) 国際公開日	平成18年5月4日 (2006.5.4)		1
(31) 優先権主張番号	04105415.6	(74) 代理人	100087789
(32) 優先日	平成16年10月29日 (2004.10.29)		弁理士 津軽 進
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100114753
			弁理士 宮崎 昭彦
		(74) 代理人	100122769
			弁理士 笛田 秀仙
		(72) 発明者	ボーメル マルセル アール
			オランダ国 5 6 5 6 アーアー アイン
			ドーフエン プロフ ホルストラーン 6
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 超音波造影剤の製造装置及び方法

## (57) 【要約】

液体中に気泡を生成する方法が開示されており、この泡は超音波その他の診断手段に反応するのに適した略均等なサイズを有する。気体 P 2 は、1 つ又は複数の細孔又はノズルを通じて液体 P 1 に入れ込まれ、ノズル又は細孔は、略均等な直径となっており、気体の流れは液体において略単分散性の気泡の形成をなすように制御される。さらに、超音波その他の診断手段に反応するのに適したサイズで液体において気泡の懸濁を形成する装置が開示されている。この装置は、略均等な直径を有するノズル又は細孔のアレイを通じて液体中へ気体を入れ込む手段と、気体の流量パラメータを制御して、液体において略単分散性の気泡として気体が懸濁されるようにする第 1 の手段とを有する。さらに、超音波用に適した略均等なサイズの気泡の懸濁を用意するキットが開示される。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

液体中に気泡を形成する方法であって、前記気泡は、前記液体内へ 1 つ又は複数の細孔又はノズルを通じて気体を入れ込むことにより、超音波その他の診断手段に反応するのに適した略均等サイズを有し、前記ノズル又は細孔は、略均等な直径を有し、前記気体の流れは、前記液体において略単分散性の気泡の形成を起こすように制御されている、方法。

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記液体は、前記ノズル又は細孔を過ぎて流され、前記液体の剪断流は、前記液体における前記略単分散性の気泡の形成を促進するように制御される、方法。

**【請求項 3】**

請求項 1 又は 2 に記載の方法であって、前記細孔又はノズルは、アルミナ、シリコン、シラス多孔性ガラス又はポリマの薄膜において形成される、方法。

**【請求項 4】**

請求項 1 , 2 又は 3 に記載の方法であって、前記細孔又はノズルの直径は、5 マイクロメートルよりも小さい、方法。

**【請求項 5】**

請求項 3 又は 4 に記載の方法であって、当該多孔性薄膜の気体入口側に疎水性の表面をさらに有する、方法。

**【請求項 6】**

請求項 1 ないし 5 のうちいずれか 1 つに記載の方法であって、前記液体は、両親媒性の分子を有する、方法。

**【請求項 7】**

請求項 6 に記載の方法であって、前記両親媒性の分子は、脂質及び / 又は生分解性のブロック共重合体である、方法。

**【請求項 8】**

超音波その他の診断手段に反応するのに適したサイズで液体中に気泡の懸濁を形成する装置であって、

略均等な直径のノズル又は細孔のアレイを通じて前記液体内へ気体を入れ込む手段と、前記気体の流量パラメータを制御して前記液体において略単分散性の気泡として気体を懸濁させるようにした第 1 の手段と、を有する装置。

**【請求項 9】**

制御された多孔性の材料により分離された気体及び液体の室部を有するキットであって、当該材料を通じて、超音波用の適切な略均等サイズの気泡の分散をもたらすよう前記気体が前記液体に押し込まれることを可能としている、キット。

**【請求項 10】**

請求項 9 に記載のキットであって、外部圧力の印加により気体の制御された流れに曝されることのできるキット。

**【請求項 11】**

請求項 9 に記載のキットであって、外部圧力又はポンプにより液体の制御された流れに曝されることのできるキット。

**【請求項 12】**

請求項 9 , 10 又は 11 に記載のキットであって、当該圧力の行使その他のために柔軟性のあるポリマ薄膜を有するキット。

**【請求項 13】**

請求項 9 , 10 又は 11 に記載のキットであって、前記気体を前記液体に押し込むことにより体積変化を見越すための柔軟性管材を有するキット。

**【請求項 14】**

請求項 9 , 10 又は 11 に記載のキットであって、付加的な成分を追加するため又は当該分散した気泡を抽出するための注入ポートを有するキット。

10

20

30

40

50

## 【請求項 15】

請求項 9, 10 又は 11 に記載のキットであって、収集貯蔵部を有するキット。

## 【請求項 16】

請求項 9, 10 又は 11 に記載の収集貯蔵部を備えたキットであって、密度に関し分離が行われるようにされたキット。

## 【請求項 17】

請求項 9 ないし 16 のうちいずれか 1 つに記載のキットであって、外部圧力を与え前記液体を汲み上げかつ前記気体の供給可能なテーブルトップタイプの装置に挿入されることのできるカートリッジであるキット。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、超音波造影剤及びその製剤、並びにその超音波造影剤を用いた医学的画像形成法及び造影剤を生成する装置に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

商業的に利用可能な超音波造影剤は、直径 10 ミクロンよりも小さな気泡である。それらの循環の寿命を延ばすため、それらに、プロテイン、特に人の血清アルブミン、脂質及び / 又は生物分解性ポリマを有することのできる外皮を設けることができる。循環の寿命をさらに向上させるため、血漿中の溶解性が非常に低い気体が用いられ、よく用いられる気体は、 $C_3F_8$ 、 $C_4F_{10}$  及び  $SF_6$  である。対象とされる造影剤のために、ペルフルオロオクタン臭化物 (perfluorooctanebromide) のような液体ペルフルオロカーボン (perfluorocarbons) も用いられている。

20

## 【0003】

調合条件により、超音波造影剤のサイズ分布は、通常は相当に広く、特に脂質系の造影剤については広いものである。現場で造影剤を生成するためにキットが用いられる場合、気体と液体が攪拌により混合される。この液体は、当該外皮材料のための前駆物質を含むことができる。キット全部が殺菌可能であり、或いは当該キット及び部品が当該キットの充填前に個別に殺菌可能である。

## 【0004】

30

上述したキットが造影剤の調合のために用いられる場合、その成分及び特に気体の液体への混入の制御が乏しい。現在利用可能なキットでは、狭小なサイズ分布の造影剤を生成することは不可能又は非常に困難であるが、特に目標とされ又は薬物を運びた造影剤のためのそのようなキットを提供する必要がある。

## 【0005】

液体と気体を共にオリフィスに強制的に通過させることにより、良好に制御された気泡液体懸濁物が得られることが文献より知られている (Gordillo et al., Physics of Fluids 16 (2004) p. 2828 を参照)。液体と気体は同じ室部に含有させられる。ここで用いられる組成及び報告されているサイズは、超音波造影剤として直ちに適したものではない。

## 【発明の開示】

40

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

本発明の目的は、改善された超音波造影剤及びそれらの調合方法並びに当該超音波造影剤を用いた医学的画像形成又は診断を提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

本発明により提供されるキットの他の効果は、圧力をかけ、液体を汲み上げ気体を供給することも可能なベンチトップタイプの装置との組み合わせで好ましいカートリッジの形態で現場で当該キットを用いることができる、という点である。

## 【0008】

50

第1の態様によれば、本発明は、狭小なサイズ分布で液体中に気泡を形成する方法であって、前記気泡は、前記液体内へ1つ又は複数の細孔又はノズルを通じて気体を入れ込むことにより、超音波その他の診断手段に反応するのに適した略均等サイズを有し、前記ノズル又は細孔は、略均等な直径を有し、前記気体の流れは、前記液体において略単分散性の気泡の形成を起こすように制御されている、方法を提供する。当該気体の圧力のような流れのパラメータを制御することができる。1つ又は複数のノズル又は孔を通る液体の流量レートを、1つ又は複数のノズル又は孔における剪断力が気泡の形成を促進し、例えば当該孔又はノズルのオリフィスから泡を効果的に除去するように制御することができる。液体の流れは、形成されつつある泡に力をかけ、或るサイズに達したときに遮断の制御をするので有利である。

10

【0009】

上記方法は、単分散性の高い気泡の分散が形成されることを可能とすることができる。これは、超音波のものに対してだけでなく、他の画像形成技術にも、超音波又は他の技術を用いた薬物伝搬に対しても有益となりうる。

【0010】

本発明の付加的特徴は、孔又はノズルのアレイが、適切な基板、例えばシリコンのような半導体材料においてエッチングされたアレイを有する。

【0011】

ノズル又は細孔を、多孔率の制御された薄膜、マイクロチャネル及びSPG（シラス多孔性ガラス；Shirasu-porous glass）により設けることもできる。

20

【0012】

このような付加的な特徴のもう1つは、液体の流れに直角ではない角度に方向付けられている細孔である。液体の流れに特有のものではない。これにより、形成される飛沫が曲率の大きな領域を有するものとなるので、第1の液体により第2の液体の部分的に形成される飛沫の「スナップオフ」に対して有利なものとすることができる。

【0013】

他のこのような付加的な特徴は、湿気特性を変えるコーティングを有する細孔又はノズルである。

【0014】

他の付加的な特徴は、診断用画像形成に適した造影剤を有する分散である。

30

【0015】

他の付加的な特徴は、圧力が掛けられる前に気泡が形成されず当該気体が液体と接触し、これにより液体がその気体により飽和されるものとなる点である。

【0016】

他の態様は、当該方法を実行する装置を提供する。特に、本発明は、超音波その他の診断手段に反応するのに適したサイズで液体中に気泡の懸濁を形成する装置であって、略均等な直径のノズル又は細孔のアレイを通じて前記液体内へ気体を入れ込む手段と、前記気体の流量パラメータを制御して前記液体において略単分散性の気泡として気体を懸濁させるようにした第1の手段と、を有する装置を提供する。気泡を凝集させるため、ラプラス圧力を乗り越えなければならず、これは、表面張力及び細孔の直径に関係している。

40

【0017】

第2の制御手段は、ノズル又は細孔における剪断力により当該気体が当該液体において十分に単分散の気泡として懸濁されることを促進するようにノズル又は細孔に通じ又は入り込むように当該液体の流量レートを制御するために設けられることができる。

【0018】

本発明は、他の態様において、例えばカプセルの形態で造影剤の発生のためのカートリッジに用いることのできる粒子発生のためのセルであって、当該セルが液体から気体を分離するための良好に制御された多孔性のセパレータを有するセルを提供する。このキットは、気体のための第1のソースと液体のための第2のソースとを含むことができる。この液体は、好ましくは当該カプセルの外皮材料の前駆物質を含むのがよい。当該セパレータ

50

は、シラス多孔性ガラス（SPG；Shirasu Porous Glass）薄膜又は微小多孔性アルミナ薄膜のような適切な微小多孔性薄膜とすることができ、或いは、例えばエッチング処理されたマイクロチャネルを含むシリコンのようなエッチング可能な材料を有することができ、或いは毛細管の束、例えばアレイ状に配された空洞の針群を有することができる。ノズルは、その保持基板から突出するようにしてもよい。或いは、核細孔フィルタのような多孔性ポリマ薄膜を用いることができる。使用時に少なくとも液体及び気体を含むセルと上述したようなセパレータには、当該薄膜に平行な良好に規定された流れを展開するための手段を、オプションとしてさらに装備される。この流れにより、気泡は、臨界サイズに達すると取り除かれることになり、均等性の良い気泡をもたらすことになる。当該液体中の外皮形成材料、磷脂質、ポリマ及び／又は蛋白質の存在によって、気泡を安定させることになる。細孔サイズ及び形状、現在の外皮形成材料の濃度、印加圧力及び細孔構造に平行な液体速度は、得られる粒子サイズを決定する。

10

#### 【0019】

本キットは、固体又は溶液としての添加物の付加的なポート又は室部を備えるものとすることができる。本キットは、抗体、抗体フラグメント又はペプチドのようなリガンドを造影剤に付けるために、後の処理例えば反応を見越して、付加的な成分の注入のための隔壁を備えることもできる。

#### 【0020】

本キットは、使い捨てのカートリッジとして気泡形成のための全ての薬品及び手段を含む使い捨ての物品として供給可能であり、気体及び／又は液体に対する圧力の外部制御された印加のための装置及び当該液体を所望の速度で循環させるポンプと組み合わせることができる。

20

#### 【0021】

本発明は、食菌作用がサイズ及び表面特性に依存するので、改善された物理的及び化学的特性、例えば改善されたサイズ分布、良好に規定された外皮特性及び改善された生分解性を有する造影剤を提供することができる。普通の造影剤としての使用はそのような要求はないが、本発明は、狭小なサイズ分布、例えば単分散性及び良好に規定された外皮弾力性の指定される粒子を必要とする分子像及び薬物放出における使用を可能とする。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0022】

以下、本発明を特定の実施例に関して特定の図面を参照しつつ説明するが、本発明は、これらに限定されるものではなく、請求項によってのみ定まるものである。説明される図面は、概略的に示すものであって限定するものではない。図において、要素のうちの幾つかのサイズは、例証のために、誇張して示されかつ正確な縮尺に従わずに描かれている。本文及び請求項において「有する」なる文言が使われる場合、他の要素又はステップを排除するものではない。名詞の単数表現が使われている場合、他に何か特別に言及していない限りその名詞の複数を含むものである。

30

#### 【0023】

請求項に用いられる「有する」なる文言は、その目的語として挙げられる手段に限定するものと解釈すべきではなく、他の要素又はステップを排除するものではない。したがって、「手段A及びBを有する装置」という表現の範囲は、構成部A及びBだけからなる装置に限定すべきではない。本発明について当該装置の関連する構成要素が専らA及びBであることを意味するものである。

40

#### 【0024】

さらに、詳細な説明及び請求項における第1、第2、第3などの用語は、同様の要素どうしを区別するために用いられ、必ずしも順次のすなわち時間的な順番を示すために用いられているものではない。そのようにして用いられるこれらの用語は、適切な状況の下で相互に交換可能なものであり、ここに記述される本発明の実施例はここで説明され例証されるもの以外の順序で動作可能であることに留意されたい。

#### 【0025】

50

さらに、詳細な説明及び請求項における上、下、上方、下方などの用語は、説明の目的で用いられており、必ずしも相対位置を示すために用いられていない。そのようにして用いられるこれらの用語は、適切な状況の下で相互に交換可能なものであり、ここで説明される本発明の実施例は、ここで説明又は例証されるもの以外の方位付けで動作可能である。

#### 【0026】

本発明は、液体中に分散したカプセルを作る方法を提供するものであり、当該カプセルは、1つ又は複数のノズル又は細孔を通じて、例えばノズル又は細孔のアレイを通じて液体に気体を入れ込むことにより、超音波その他の診断手段に反応するのに適したサイズを有する。本発明の実施例では、気泡が直ぐに形成され、ガス充填リボソームと呼ばれることもあるタイプの粒子となるが、一般にリボソームは水をカプセル化するものであり油脂又は気体をカプセル化するものではない。本発明は、マイクロバブル又はマイクロバルーンの使用及び製造を含む。

10

#### 【0027】

気体が充填された泡を生成するために用いられるノズル又は細孔は、大抵は、直径が略均等であり、当該気体の圧力及びノズル又は細孔を通じる液体の流量レートは、ノズル又は細孔の開口部における剪断力又は対流が当該液体において略単分散の泡として当該気体が懸濁されるように、定められるのが好ましい。これら気泡は、その後、凝結を回避するよう溶液中に存在する両親媒性分子により安定させられる。細孔を形成する1つの方法は、ドライ又はウェットエッチングによるものがある。非常に規則的な配列の細孔は、基板、例えば単結晶シリコン又はシリコン・オン・インシュレータのウェーハのような半導体基板のような剛体基板、又は例えばプラスチック、ガラス、石英又は銅のような金属といった他の適切な基板に形成される。これら細孔は、他の適切な技術によっても作ることができる。

20

#### 【0028】

好ましくは、細孔は、適切な基板、例えば単結晶シリコン若しくはシリコン・オン・インシュレータのウェーハ又はガラス若しくは金属の基板において、5マイクロメートルの、好ましくはこれより小さい直径、10～20マイクロメートルのピッチ、及び10から25マイクロメートル超の深さを有するのが良い。核状細孔薄膜を用いることができ、例えば200nmの細孔直径がここでは良く適している。

30

#### 【0029】

狭い細孔は、通過により気体を圧することのできる微細なチャネルを担う。気体は、後方側に入り、液体中に流れ込む前方側で出る。液体は、細孔の出口開口部を流れる。すなわち、細孔開口部の平面に平行に流れる。そこで、液体と気体の組み合わせの特定の剪断力特性により、飛び出る気体は高い単分散性の飛沫として懸濁される。このような高い単分散性の飛沫は、超音波イメージングの造影剤として直ぐに用いられ又は効率的に変換されることが可能である。これら細孔アレイの寸法及び形状は、粒子サイズを調整するようにさらに適合させられることができる。また、細孔アレイは、当該粒子のサイズ及び形状をさらに調整するため細孔又は細孔出口及びそれらの周辺部の湿気特性を変えるために全体的又は局部的に被覆されるようにしてもよい。

40

#### 【0030】

かかる高い単分散性の泡は、例えばポリマ又は燐脂質の外皮を持つマイクロバブルをもたらすようにさらに処理されることができる。

#### 【0031】

形成される気泡は、当該気泡の形成中及び形成の後、安定させなければならず、親水性及び疎水性の部分を持つ両親媒性の分子の吸着作用を、凝結を避けるために生じさせなければならない。外皮形成材料がリボソーム又は小胞の形態を採ることができるので、この過程は相当にゆっくりとしたものである。したがって、泡の緩やかな成長が好ましく、気液界面における吸着作用の運動を増加させるように温度上昇の使用と組み合わせられることができる。適切な温度は、37℃と目され、この温度で生成されると、泡は注入に

50

より大きくは膨張しないと考えられる。

#### 【0032】

マイクロチャネルは、例えばペルフルオロカーボンガスの小さな気泡を形成するために用いることができ、このような泡が磷脂質を含有する溶液を通じると、例えばガス充填リボソーム又はマイクロバブルが生成され、超音波造影剤として用いることができる。これは、分子像及び標的化治療による早期疾患診断における新しい選択肢を実現するのに役立つ。

#### 【0033】

液体は、外皮材料を含んでおり、薬物含有剤が合成されていると、当該薬物もその中に含まれることになる。この液体は、磷脂質やコレステロールなどの脂質を含む水溶液とするのが好ましい。これらの脂質は、当該水溶液においてリボソーム又は小胞を形成することになる。この溶液により気体を泡立たせることにより、リボソーム又は小胞において気体が閉じ込められ、造影剤が形成される。親水性の又は油脂に可溶性な薬物を組み入れることができる。この場合、液体は、疎水性の薬物が溶け込んでいる所定量の油脂をカプセル化する小胞又はリボソームを含む。適切な薬物は、パクリタキセル (paclitaxel) 及びデオキシルビシン (doxyrubicin) のような耐腫瘍性の薬物である。代替えの外皮材料のポリマを用いることができる。例えば、ブロック共重合体 (block-copolymers) は非常に適している。これらは、気体が充填されることのできる疎水性内部を有するミセル又は他の自己会合型構造を形成する。親水性の相のため、ブロックポリエチレン (block poly-ethylene) 酸化物は、生体内分布に影響を及ぼすものとして知られているように、好適な物質である。また、これらの関連で、コロイドの油脂可溶薬剤が組み入れられることもできる。最後に、部分的に疎水性となることができ、ポリペプチドを用いることができ、一例として、一部変性された人の血清アルブミンを挙げることができる。外皮形成材料の層により素早く気泡を安定化させるため、液体に付加的な力を掛けることが望ましいこともある。

#### 【0034】

本発明の実施例による規則的注入細孔アレイを製造する方法は、特定の形状を持つ平均的に数マイクロメートルの直径を有する微細細孔のアレイが例えば円筒形、三角形、正方形、長方形、六角形に形成されているシリコンなどの基板を用いる。これらの形状は、気泡の分離を促すことができる。慣例の Si (100) ウェーハに数10マイクロメートルの深さにまで達する RIE エッチングのような異方性エッチング技術を用いることができる。当該ウェーハエッチングの大部分はその後 KOH によるウェットエッチングにより行われ、ここでは Si (111) の結晶学上の平面に沿う代表的形状が当該気体の先細りした入口50として機能する。得られる多孔性 Si ウェーハ又はウェーハ部には、精細な細孔壁をさらに円滑にするために例えば酸化物や窒化物などの特別な層40により被覆することができる。ウェーハの裏側は、Si ウェーハの先細の入口開口部に対応する大きな開口部を持つ頑強な材料の支持体にその多孔性 Si ウェーハを接合することにより機械的にさらに強化してもよい。細孔のオリフィスは、基板表面から突出させることができる。この態様において、液体の増大する対流の領域に飛沫が形成されるとともに、当該突出が液体の流れの全体のチャネル高さに比べて小さい場合には、剪断応力の大きさは依然として同じ程度となる。

#### 【0035】

一態様において、本発明は、カプセルの形態で造影剤の生成のためのキットの用に供する粒子発生セルを提供するものであり、このセルは、液体室部から気体室部を分離するための良好に制御された多孔性のセパレータを有する。このキットは、気体の第1のソースと液体の第2のソースを含むことができる。全ての実施例は、収集貯蔵部、注入ポート、温度制御部を含むことができる。

#### 【0036】

当該液体は、カプセルの外皮材料の前駆物質を含むのが好ましい。セパレータは、シラス多孔性ガラス (SPG) 薄膜又は微小孔性のアルミナ薄膜のような適切な微小孔性薄膜

10

20

30

40

50

とすることができ、或いは半導体のような材料、又は例えばエッチングされたチャネルのような微小チャネルを含む例えばシリコンなどの他のエッチング可能な材料を有することができ、或いは、例えばアレイ状に配された空洞の針の如き毛细管の束を有することができる。或いは、核状細孔フィルタのような多孔性ポリマ薄膜を用いることができる。図1に概略的に示されるようなセルは、使用の際に液体(1)と気体(2)とを少なくとも含み、上述したようなセパレータが設けられる。さらに、これは当該薄膜に平行な流れを展開させるための手段を擁することができる。この流れは良好に規定されるのが好ましい。この流れによって、セパレータに付着する気泡は、臨界のサイズに達すると取り払われ、良好な均等性の気泡となる。液体(1)中の磷脂質、ポリマ及び/又は蛋白質のような外皮形成材料の存在は、気泡を安定化するために用いることができる。細孔のサイズ及び形状、現提示の外皮形成材料の濃度、印加圧力及び当該多孔性構造体に平行な液体速度は、得られる粒子サイズを決める。

10

#### 【0037】

本キットは、固体又は溶液としての添加物のための付加的な室部を擁することができる。本キットはまた、抗体、抗体フラグメント又はペプチドのようなリガンドを付けるため、後の処理、例えば反応を考慮するよう付加的な成分の注入のための隔壁を擁することもできる。

#### 【0038】

本キットは、使い捨て品として、又は気体及び/又は液体に対する圧力の制御された印加のための装置及び所望の速度で液体を循環させるためのポンプと組み合わされるカートリッジとして供給可能である。

20

#### 【0039】

超音波造影剤は、1投入につき概して $10^8$ から $10^9$ の粒子の濃度で患者に投入される。所望の投入体積は、例えば1mlである。粒子直径4ミクロンの超音波造影剤の粒子が $10^9$ 個であるとする、30マイクロリットルの総気体体積が挿入されなければならず、これは体積で3%に対応するものと考えられる。本発明によるキットは、数パーセントの体積変化を見越すことができるように構成されるのが好ましい。これは、例えば架橋重合体の好ましくは低ガラス転移温度を有するものによる柔軟性のある管材料又は変形可能な薄膜を用いて達成することができる。好適なポリマは、ポリオレフィン及びポリウレタンである。

30

#### 【0040】

本発明の実施例は、セパレータ表面に平行な液体の液流との組み合わせで気体が通過する高精細の細孔又はノズルを用いる。気体の制御された圧力は、狭いサイズ分布を持つ乳濁液を提供する。セパレータにおける細孔又はノズルは、形成すべき気泡のサイズよりも小さい有効直径を有するのが好ましい。好ましい直径は、3ミクロン未満であり、より好ましくは2ミクロン未満又は1ミクロン未満である。精細度の高い多孔性が必要であるが、細孔は必ずしも円筒形とは限らない。飛沫解消過程を調整するためにより明確なエッジ又は高い曲率の領域を持つ形状を用いることができる。この段階で、最高のラプラス圧力が存在することになる。

#### 【0041】

液体が気体室部に入ることを良好に避けるため、セパレータの気体側は、疎水化されるのが好ましく、或いは疎水性の材料がセパレータのために選ばれ、或いは当該チャネルが液体の接触ライン固定を導く直径の鋭利な変遷を呈するように構成される。効率的なものとするため、疎水化は、例えば、セパレータの気体側の細孔又はノズル壁の最も外側の部分を含むのが良い。この疎水性の層はまた、運搬及び貯蔵の間において液体が気体室部に入ることも防止する。ガラス又はシリコンのような材料の表面を疎水性のものとするために数多くの材料を用いることができる。例えば、オルガノシランは、液相又は気相から堆積可能である。フルオロシラン(fluorosilane)は、疎水性を高めるために適用可能である。エッチング処理の準備フェーズにも用いられる $\text{SF}_6$ /  $\text{C}_4\text{F}_8$ の化学作用は、疎水性の表面を形成する優れた方法でもある。液相及び気相堆積技術の双方は、複雑な幾何学

40

50



的形狀寸法の疎水化を勘案することができるので、当該細孔壁を疎水化させることができる。セパレータの液体側は、親水性であるのが好ましい。この側は、例えば化学反応において除去可能な薄膜を用いて表面変化反応及びこの反応中の液体への部分的浸漬から遮蔽される必要がある。液体に触れる他の部分は親水性のものとすることができ、疎水性の部分が露出されると、形成される気泡がこれらの部分に貼りつく危険性がある。ペグ化されたポリマ又はペグ化された脂質は表面の粘着を弱めるための優れた材料である。これら分子は、しばしば、これら材料の溶液により当該キットの液体室部の生体内分布及び前処理を調節するため超音波造影剤の調合物に存在することになり、或いは、壁部に吸着される付加された燐脂質の無視しうる断片を許容することは、当該室部表面を親水性にするのに効果的である。

10

#### 【0042】

気体室部は、外部より加圧されることが可能であり、細孔を通じて気体を圧することにより、液体の体積変化をもたらし、これにより気体を含むことにもなる。体積変化は、ふいごのような体積適応手段を用いることによって受け容れることができる。液相において貯蔵部に存在する全ての気体を含ませず、所定量の時間にわたり規定の圧力を掛けることが実用的である。

#### 【0043】

本キットは、付加的な成分を加えることのできる少なくとも1つの注入ポートも有することができる。このキットはまた、造影剤による生成された液体が抽出されることができ他のポートを有し又は用いることもできる。

20

#### 【0044】

付加的なオブションとして、当該キットは、生成された造影剤の収集のための貯蔵部を含むことができる。このような収集は、造影剤と懸濁液との密度差の存在の原則に基づいて行うことができる。薄いセルにおいて、造影剤は、上の層に素早く存在することになる。バルブを開けることにより、この造影剤を集めることができる。

#### (実施例1)

#### 【0045】

第1の実施例において、このキットは、外部ポンプを伴うことなく構成することができ、外圧の付与だけが必要である。この実施例は、図1に概略的に示される。気体含有空間又は室部は、本キットの底部又は下側に位置づけられる。これは、生成されるマイクロバブルが浮遊することになること、及びそのためにそれらが未だ臨界サイズに達していないのでセパレータに付着したままとなっている気泡を妨害しないことが理由で好ましい。上述した表面変化は、底の側に気体を維持することを可能にすることになる。気体室部の壁部又は壁部の一部は、気密の変形可能な薄膜により形成される。液体及び気体室部上のこうした柔軟性のある薄膜は、湾曲した表面として示され、外部圧力の行使を見越している。

30

#### 【0046】

この薄膜上の気体の圧力を掛け、この圧力をラプラス圧力により決まる気泡の核状形成により決まる臨界値を上回るように維持することにより、気泡を形成することができる。

#### 【0047】

液体室部は、柔軟性のある薄膜を擁する少なくとも2つの部分を有する。これらの部分は、チャネル壁部の一部を当該薄膜が形成するところの微小チャネルにより分離される。当該2つの部分の間の圧力差をかけることにより、当該液体に対して良好に規定された流れを確立させることができる。好ましくは、セパレータと反対の壁部との間に一定の間隔を設けるのが良い。薄膜の一方に圧力を掛けることにより、セパレータの一方の側の液体室部の一方の部分から、当該チャネルの他方の側の当該室部の他方の部分へと液体が流れることが強制され、当該セパレータのスリットを通過することになる。この流れを制御するため、圧力又はストロークが制御される。セパレータのスリットを通過するときに、気泡が追い払われることが可能となる。必要に応じて、圧力勾配を逆にするることにより例えば液体室部の他方の側に圧力を掛けることにより液体が何度も当該スリットを通ることを

40

50

強制することができる。これらステップは、造影剤の使用準備ができるまで繰り返されることが可能である。本キットは、要求される圧力を印加し測定する装置と組み合わせて用いることができる。

(実施例 2)

【0048】

第 2 の実施例では、気体が気体室部に存在するだけでなく、外部より気体を供給することも可能であり、好ましくは流体の流れをも制御する装置に組み入れられる。実施例 1 と比較すると、気体に対するキット全体の浸透性について厳しさの程度の低い要求が課されるという効果がある。不利な点は、器具により供給されなければならないより複雑なインターフェースである。閉じられたキットは、気体で一掃される指定の容積を有する装置に置かれる。その後このキットは、開けられて、制御された圧力により、細孔のアレイを通じて気体が一掃される。好ましくは、同じ装置がセパレータに沿う液流を扱うのが良い。

10

(実施例 3)

【0049】

第 3 の実施例においては、一方側から他方側へ液体が押されず、外部の汲み上げ装置を用いて循環させられる。この実施例においては、ポリマ薄膜は必須ではなく、例えば柔軟性のある管状材料で足りる。全体積変化は約 3 % なので、この柔軟性のある管状材料は、この体積変化を許容することになる。このことは図 2 に概略的に示されている。

20

(実施例 4)

【0050】

図 3 は、本発明の他の実施例による気泡を発生する装置の概略図である。参照番号「1」によって気体のソース（供給源）が示される。ソース 1 における気体は、ポンプ（図示せず）によりヘッド 3 に送られ、このヘッドは、ノズル又は細孔 8 を有し容器 9 に位置づけられる。本発明は、各ノズル又はノズルの各グループが独立した気体ソースを有し、各ノズル又はノズルの各グループが独立して制御されることを含むものである。或いは、これら細孔又はノズルの全てが単一のソースから供給され単一のコントローラにより制御されるようにしてもよい。気体の流れパラメータは、圧力コントローラとすることができる。コントローラ 2 によって制御される。コントローラ 2 は、気体ループにおける圧力センサ（図示せず）からの入力を受信し、例えば適正な圧力 / 流れでヘッド 3 へ気体を計測しながら供給するようポンプ又はバルブを制御することにより気体の流れを制御する閉ループコントローラとすることができる。液体はソース 5 に供給され、重力により或いはポンプ（図示せず）を介してチャンバ 9 の他の入力に送られる。気体の供給は、ノズル 8 の前方端部を通じた液体の流れを生じる。液体の流れは、コントローラ 6 により制御される。コントローラ 6 は、液体ループにおける流れセンサ（図示せず）からの入力を受信し、例えば適正な圧力 / 流れで容器 9 に液体を計量しながら供給するようポンプ又はバルブを制御することにより液体の流れを制御する閉ループコントローラとすることができる。粒子はチャンバ 7 に集められる。粒子のさらなるサイズ調整は、例えば、過大な粒子を引き止めるオーバーサイズこし器 S 1 及び / 又は過小な粒子を当該システムから出すことを可能にするアンダーサイズこし器 S 2 によって行うことができる。こし器 S 1 及び S 2 の代わりに、粒子密度に基づいた他の分留を用いてもよい。分留のもう 1 つの方法は、浮揚速度が粒子サイズに依存するという事実を用いることである。

30

40

【0051】

ノズル 8 は、本発明の実施例において述べるノズルのいずれかとすることができる。これらノズル又は細孔は、略均等な直径のものであり、そのコントローラは、気体の流れパラメータ及びノズル又は細孔を通じる液体の流量レートを制御して、ノズル又は細孔における剪断力が当該液体における略単分散性の気泡として気体が懸濁させられるようにしている。

【0052】

ノズルへの気体の流れは、連続的なものとしたり、或いは機械的又は電気機械的パルス

50

により決まるものとしたりすることができる。このパルスは、自由な浮遊性の泡を生成するのに足りるものとする必要がない。ノズルの開口を過ぎた液体の流れにより、小さめのパルスにより凸状のメニスカスを形成している気体は、液体の流れが存在していなかった場合に泡が自由になるよう当該メニスカスが十分な大きさに達していないときに液体の流れにより引き離されることが可能となる。本発明はまた、泡を生成するよう連続的な流れにおける気体を制御することを含む。この場合、ノズルの開口を過ぎた液体の流れのために、一定の流れにより凸状のメニスカスを形成している気体は、液体の流れが存在していなかった場合に飛沫が自由になるのに十分なサイズに当該メニスカスが達していないときに液体の流れにより引き離されることが可能である。

【 0 0 5 3 】

収集室部において、造影剤と液体の分離は、重力に基づいて行うことが可能である。この室部の底部における純度の高い液体は、当該入口室部に向かって再循環させられ、チャネルを通じて再び汲み上げられることができる。この態様において、全部の液体に造影剤が効果的に充填されることとなる。

【 0 0 5 4 】

図 3 の装置は、液体が複数回多孔性の表面を通過することを許容するように変更してもよく、これにより当該薄膜における液体の通過の回数を独立して変えることが可能なのでより多くの気泡を集めることができる。例えば、バイパス 1 2 を設け、これが連続フェーズを可能とする、すなわち複数回当該多孔性表面を液体が通過することを可能とすることができる。流れは、一方向フロー装置 1 6 及びコントローラ 6 により制御されることの可能な又は個別に制御可能なバルブ 1 4 により制御可能である。

【 0 0 5 5 】

本発明によるマイクロバブルの応用例は、超音波造影剤、特に標的化された超音波造影剤を含む。本発明によれば、色々な超音波用途が、良好に規定されたサイズ分布及び安定した外皮特性を有する造影剤の良好な音響特性により利点を奏することができる。単分散性の超音波造影剤は、沢山の利点がある。高調波のピークは、多分散性の造影剤と比べてより明確に区別されるので、組織とのコントラスト比が改善する。この利点は、明確に異なるサイズを持つ 2 つの単分散性造影剤の混合が用いられる場合にさらに活用可能であり、2 つの高調波のピークの存在により、造影剤を見ていることが証明される。超音波造影剤を用いた圧力測定の実行が可能となり、気泡の共振周波数は Minnaert 周波数により示される良好な近似値となる。rad / s によるこの共振周波数は、

$$\omega_0 = \frac{1}{R} \sqrt{\frac{3p}{\rho}} \quad (1)$$

によって示される。ここで、p は圧力であり、R は泡の半径であり、 $\rho$  は流体の密度である。断熱のケースの場合、分子の 3 は、3 に置き換えなければならない、ここで  $\gamma$  はポリトロープ気体係数（例えば空気の場合 1.4）である。大気条件下における水中の 2  $\mu$ m の半径を有する気泡では、 $\omega_0 = 8.7 \times 10^6$  rad / s であり、1.37 MHz に相当する。

【 0 0 5 6 】

ここでも、2 つの区別されるサイズの混合を用いることにより、圧力測定の質を向上させることになる。

【 0 0 5 7 】

標的化された造影剤のために、密なサイズ分布は、粘着した造影剤と粘着していない造影剤との区別を導くことができる。広いサイズ分布を持つ造影剤について、これは、Dayton 氏らによる Molecular Imaging vol3 no2 April 2004, p125-134 において示されている。そこでは  $\gamma$  インテグリンに標的化された造影剤の蓄積が研究され、粘着する造影剤のために低めの周波数へエコースペクトルのシフトが観察されている。Dayton 氏らにより観察された方向のシフトは、Scott 氏により J. F. Scott "Singular perturbation theo

10

20

30

40

50

ry applied to the collective oscillation of gas bubbles in a liquid", J. Fluid Mech. 113, 487-511 (1981)において予測されている。この理論は、起こりうる流れの計算に基づいているが、小さめの泡にも合理的に良好に推定されうるものである。壁面に近接する共振周波数の減少、又は2つの等しくサイズ調整された泡の同様のケースについて示す関数が開示されている。泡が壁面に触れるとき、 $0.83 \times 10^3$ の共振周波数が定められている。高い表面被覆率のため、付加的な減少を期待することができ、Duineveld, J. Acoust. Soc. Am. 99, 622-624, 1996では、2つの等しくサイズ調整された泡の共振周波数の低下の効果を実験的に証明している。単分散性の標的化された造影剤が用いられる場合、結合された造影剤と結合されていない造影剤との区別は、Dayton氏らによる結果と比べてより明らかになるものと期待される。単分散性の造影剤の使用により、当該シフトがより定量的に研究され、恐らくは臨床上関連した情報を抽出することが可能となる。この場合にはまた、明確に異なるサイズの混合を、例えばVEGF及び $\alpha_3$ インテグリンなど異なるマーカに標的化して使うことができる。

10

#### 【0058】

薬物伝搬にとって、提案の調合方法を用いたサイズ分布の良好な制御は、投入される薬物の量も良好に制御されるという利点がある。したがって、薬物放出を定量化することができる。造影剤の均等な外皮特性により、キャビテーションによる放出も、多分散性のサンプルによるものよりも良好な制御下に置かれる。

(結び)

#### 【0059】

上述した方法により形成される良好に規定された超音波造影剤によって、非常に小さい血管に対しても、高度な画像を得ることができる。さらに、本発明により、療法、特に標的化され局所化される療法における応用例だけでなく、超音波イメージング特に標的化された超音波イメージングにおける応用例も提供される。どちらの応用例も、良好に規定された気泡の利用に依拠するものである。標的化される超音波イメージングの例として、本発明は、血管において、急性心臓血管病における主要な役割を担う、脆弱な動脈プラークのような特定の病理に用いることができる。超音波に支持される局部的薬物伝搬は、第2の非常に重要な用途であり、本提案の粒子製造方法により可能とされる。この実施例により、本発明により形成されるマイクロバブルには、薬物が充填される。

20

#### 【図面の簡単な説明】

30

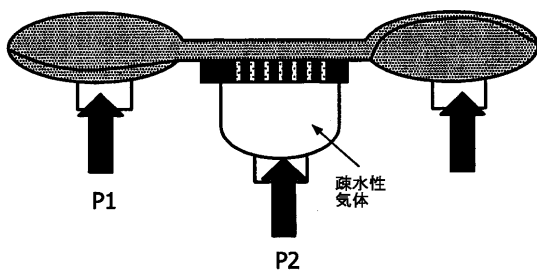
#### 【0060】

【図1】本発明の実施例によるキットを示す図。

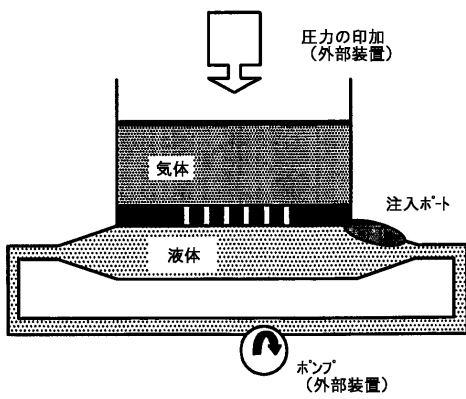
【図2】本発明の実施例による他のキットを示す図。

【図3】本発明の実施例による装置の概略的構成を示す図。

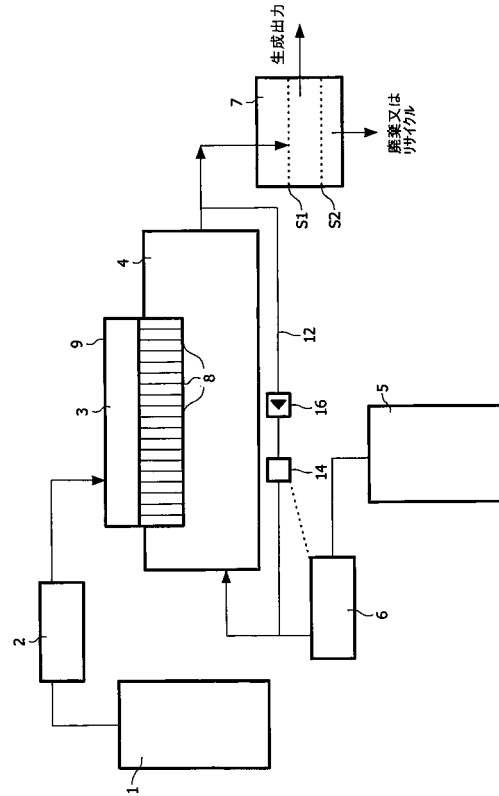
【図 1】



【図 2】



【図 3】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2005/053488

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> B01F3/04 B01F5/04 //A61K49/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) B01F A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2002/172762 A1 (SCHMIDT WOLFGANG ET AL) 21 November 2002 (2002-11-21) paragraph [0001] paragraph [0014] - paragraph [0016] paragraph [0058] - paragraph [0067] paragraph [0102] - paragraph [0108] -----	1,3-8 2
X A	US 4 276 885 A (TICKNER ET AL) 7 July 1981 (1981-07-07) column 4, line 39 - column 5, line 2 -----	1,2,4-8 3,5
X A	US 3 545 731 A (DONALD S. MCMANUS) 8 December 1970 (1970-12-08) column 1, line 4 - line 29 column 1, line 53 - line 73 figures 1-3 -----	1-4,8 5-7
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document 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  30 March 2006		Date of mailing of the international search report  04.04.2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer  Real Cabrera, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2005/053488

**Box 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.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
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 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:

see additional sheet

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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:

1-8

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2005/ 053488

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8

Method and apparatus for making gas bubbles in a liquid where the liquid is flowed past the nozzles or pores.

---

2. claims: 9-17

Kit comprising compartments for a gas and a liquid separated by a material of controlled porosity.

---



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2005/053488

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002172762 A1	21-11-2002	AU 1609802 A DE 10065068 A1 WO 0249752 A2	01-07-2002 04-07-2002 27-06-2002
US 4276885 A	07-07-1981	CA 1171952 A1 EP 0028253 A1 WO 8002365 A1	31-07-1984 13-05-1981 13-11-1980
US 3545731 A	08-12-1970	NONE	

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ヴィンベルゲル フリードル ラインホルト

オランダ国 5 6 5 6 アーアー アインドーフエン プロフ ホルストラーン 6

Fターム(参考) 4C601 DD03 DE06 LL40

4G035 AB28 AC26

专利名称(译)	用于制造超声造影剂的设备和方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2008517760A</a>	公开(公告)日	2008-05-29
申请号	JP2007538576	申请日	2005-10-25
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司的Vie		
[标]发明人	ボーマルマルセルアール ヴィンベルゲルフリードルラインホルト		
发明人	ボーマル マルセル アール ヴィンベルゲル-フリードル ラインホルト		
IPC分类号	B01F5/06 B01F3/04 A61B8/06		
CPC分类号	B01F3/04439 A61K49/223 B01F5/0475 B01F5/0476		
FI分类号	B01F5/06 B01F3/04.Z A61B8/06		
F-TERM分类号	4C601/DD03 4C601/DE06 4C601/LL40 4G035/AB28 4G035/AC26		
代理人(译)	宫崎明彦		
优先权	2004105415 2004-10-29 EP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

公开了一种在液体中产生气泡的方法，该液体具有适合于对超声波或其他诊断装置起反应的基本均匀的尺寸。气体P2是一个或多个通孔或喷嘴，喷嘴或孔在液体P1被交错，具有基本上均匀的直径，气流形成气泡在液体基本上是单分散如图1所示。此外，公开了一种用于在液体中形成气泡悬浮液的装置，其尺寸适于响应超声波或其它诊断装置。的装置中，气体基本上悬浮成单分散气泡的装置交织气体进入液体中，通过喷嘴或具有基本均匀的直径的阵列的孔中，以控制在液体中的气体的流动参数并且是用于控制操作的第一种方法。还公开了一种用于制备适合于超声波的基本上均匀尺寸的气泡的悬浮液的试剂盒。