

(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2013-508005  
(P2013-508005A)

(43) 公表日 平成25年3月7日(2013.3.7)

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

F I  
A61B 8/00

テーマコード(参考)  
4C601

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2012-533726 (P2012-533726)  
(86) (22) 出願日 平成22年10月11日 (2010.10.11)  
(85) 翻訳文提出日 平成24年4月12日 (2012.4.12)  
(86) 国際出願番号 PCT/IB2010/054595  
(87) 国際公開番号 W02011/045734  
(87) 国際公開日 平成23年4月21日 (2011.4.21)  
(31) 優先権主張番号 61/252, 214  
(32) 優先日 平成21年10月16日 (2009.10.16)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590000248  
コーニンクレッカ フィリップス エレク  
トロニクス エヌ ヴィ  
オランダ国 5621 ペーアー アイ  
ドーフェン フルーネヴァウツウェッハ  
1  
(74) 代理人 100107766  
弁理士 伊東 忠重  
(74) 代理人 100070150  
弁理士 伊東 忠彦  
(74) 代理人 100091214  
弁理士 大貫 進介

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光音響造影剤に基づくアクティブな超音波イメージング

(57) 【要約】

電磁気エネルギーが適用され、それによってバブルを振動させ、その後、高周波の音波が当てられ、受信及び解析して前記領域のイメージングを提供するためのエコー(260)を作り出す。バブルを作り出すために、エネルギーは、新規なパルス化技術、より良好な感度で、結果として生じる内部のナノバブル又はマイクロバブルが提供し、エネルギーが与えられるに先立って、血管系の外側(216)に透過することができる、造影剤のナノ粒子(232)に、適用され得、それによって、血管系透過性の定量化及び標的分子の供給を提供する。粒子は、吸収部分及び蒸発部分を含み得、近赤外レーザーによるような照射(204)は、バブルを引き起こす相転移を引き起こす。エコーは、活性化された造影剤の超音波インタロゲーション(220)に回答して起こり得、それは、永続的プロセスで、パルスインバージョン、パワーモジュレーション又はコントラストパルスシーケンスイメージングを伴い得る。造影剤は、バブル活性化のタイミングを容易にするために、超音波造影剤に基づくマイクロバブルと混合されても良い。

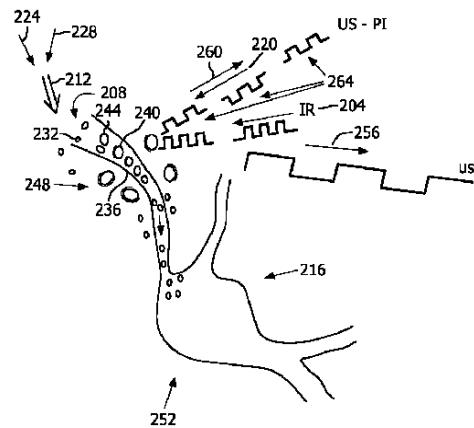


FIG. 2

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

イメージング方法であって：

電磁気エネルギーを適用し、それによって、ある領域内のバブルを振動させる、第 1 ステップ；及び

振動している前記バブルに高周波の音波を当て、受信及び解析して前記領域のイメージングを提供するためのエコーを作り出す、第 2 ステップ；

を含む、イメージング方法。

**【請求項 2】**

前記第 1 ステップは、粒子内の相転移を引き起こし、それによって、前記粒子から前記バブルを作り出す、請求項 1 に記載のイメージング方法。

10

**【請求項 3】**

前記粒子は、弾性被覆材を含む、請求項 2 に記載のイメージング方法。

**【請求項 4】**

前記相転移は、前記粒子による前記エネルギーの吸収に応答して起こる、請求項 2 に記載のイメージング方法。

**【請求項 5】**

前記第 1 ステップは、前記エネルギーを、毛細血管壁を通るのに十分小さいナノ粒子に基づく超音波造影媒体に適用し、それによって、前記ナノ粒子の各々の 1 つ内にバブルを作り出すステップを含む、請求項 1 に記載のイメージング方法。

20

**【請求項 6】**

前記第 1 ステップは、複数のバブルを振動させるために前記エネルギーを適用するステップを含み、

前記複数は前記バブルを含み、

前記第 2 ステップは、低いメカニカルインデックスで実行される、

請求項 1 に記載のイメージング方法。

**【請求項 7】**

前記複数のバブルの血管系への流入の一部が、前記血管系の外側に透過した時点で、前記第 1 段階が開始され、前記イメージングが実行される、

請求項 6 に記載のイメージング方法。

30

**【請求項 8】**

前記時点での前記イメージングは、永続的処理で実行される、請求項 7 に記載のイメージング方法。

**【請求項 9】**

前記第 2 ステップは、パルスインバージョンイメージングに従い実行される、請求項 1 に記載のイメージング方法。

**【請求項 10】**

前記第 2 ステップは、パワーモジュレーションイメージングに従い実行される、請求項 1 に記載のイメージング方法。

**【請求項 11】**

前記第 2 ステップは、コントラストパルスシーケンスイメージングに従い実行される、請求項 1 に記載のイメージング方法。

40

**【請求項 12】**

超音波トランスデューサー受信スペクトル感度曲線に対する、バブル振動の出力スペクトルの一致を許すように、造影剤のパラメータを調整するステップを更に含む、

請求項 1 に記載のイメージング方法。

**【請求項 13】**

マイクロバブルの血管系への流入を検出するステップを更に含む、

前記第 1 ステップは、前記の検出に応答して開始される、

請求項 1 に記載のイメージング方法。

50

## 【請求項 14】

前記エコーを受信するステップ；及び  
前記イメージングを提供するために、受信した前記エコーを解析するステップ；  
を更に含む、請求項 1 に記載のイメージング方法。

## 【請求項 15】

前記第 2 ステップは、共通の方向で複数の超音波パルスを発するステップを含み、  
前記解析するステップは、前記複数のパルスから反響したコヒーレントに結合している  
データを含む、  
請求項 14 に記載のイメージング方法。

## 【請求項 16】

前記第 2 ステップは、受信される複数のエコーを作り出し、  
前記複数の前記エコーを含み、  
前記解析するステップは、前記複数のエコーに基づく信号を結合させるステップ及び結  
合された前記信号を解析するステップを含む、  
請求項 14 に記載の方法。

10

## 【請求項 17】

ある物質の超音波造影剤としての利便性を高めるために、ある領域の前記物質を励起さ  
せるための電磁気エネルギーを供給するよう、かつ、前記領域のイメージングを提供する  
ために、励起された前記物質に、超音波を供給するよう、構成された、  
トランスミッションアクチベータ；  
を含む、超音波装置。

20

## 【請求項 18】

前記の電磁気エネルギーを供給することは、前記領域に伝わり、かつ、前記物質の調整  
可能なパラメータに従って、前記物質による結果として生じるエネルギー吸収の周波数を  
、前記エネルギーによる、前記領域内のバブル振動の目標周波数に、適合させる、単発の  
バーストの電磁気パルスを発することを含む、  
請求項 17 に記載の超音波装置。

## 【請求項 19】

前記物質は、ナノ粒子を含む、ナノ粒子ベースの造影媒体を含み、  
前記の電磁気エネルギーを供給することは、前記ナノ粒子を、前記エネルギーによって  
振動したバブルを含む粒子へと膨張させ、  
前記バブルは、前記イメージングのインタロゲーションも区報として役目を果たす、  
請求項 17 に記載の超音波装置。

30

## 【請求項 20】

スペクトル感度曲線を有する超音波トランスデューサーを更に含み、  
前記の励起することは、領域ずつ、出力スペクトルが、前記曲線によって半分以下で重  
なり合う、音響信号の放出を、供給された超音波なしで、それだけで、引き起こすであ  
ることである、  
請求項 17 に記載の超音波装置。

## 【請求項 21】

医学分析のためのコンピュータソフトウェア製品であって、  
前記製品は、複数の作動を実行するために、処理装置によって実行可能な命令を含む、  
コンピュータプログラムを具現化する、コンピュータ可読記憶媒体を含み、  
前記複数の作動は：  
電磁気エネルギーを適用し、それによって、ある領域内のバブルを振動させる、第 1 ス  
テップ；及び  
振動している前記バブルに高周波の音波を当て、受信及び解析して前記領域のイメージ  
ングを提供するためのエコーを作り出す、第 2 ステップ；  
を含む、コンピュータソフトウェア製品。

40

## 【請求項 22】

50

電磁気エネルギーを適用し、それによって、ある領域内のバブルを振動させる、第1ステップ；及び

振動している前記バブルに高周波の音波を当て、受信及び解析して前記領域のイメージングを提供するためのエコーを作り出す、第2ステップ；

を含む作動を実行することにより、処理装置が医学分析を実行することができるように、その上にエンコードされた命令を有する、機械がアクセス可能な記憶媒体を含む、製造品。

【請求項23】

ナノ粒子ベースの造影剤及びマイクロバブルベースの超音波造影剤の混合物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、イメージングのために電磁気エネルギーを適用すること、より具体的には、超音波造影剤として役割を果たす物質を活性化すること、に方向付けられる。

【背景技術】

【0002】

光音響(PA)イメージングは、例えば、とりわけ、血管疾患、皮膚の異常及び複数の種類の癌を検出するために、医療的環境で使用され得る、非侵襲性のイメージング技術である。PAイメージングは、通常、標的領域又は標的部位上に近赤外波長を有する低エネルギーでのレーザーを放つことを伴う。赤外光は、比較的深く、体内に入り込む。これは、より詳細な像のための、大きい放射領域を作り出す。レーザーエネルギーの迅速な吸収は、一時的な熱弾性膨張を経て、(微小な吸収体(microscopic absorbers)を含む)組織を拡大する。パルス拡張は、適切な感度の超音波検出器、例えば、超音波トランスデューサー、によって検出することができる、超音波の音響波を生成する。トランスデューサー測定値は、微小な吸収体の空間分布又は吸収体を運ぶ血流の流れを介する組織構造を示す、標的領域の2次元イメージ又は3次元にメー人を生成するために、種々の数学的方程式/アルゴリズムを使用して、処理及び解釈することができる。

20

【0003】

PAイメージングは、その固有の造影機構に基づいて、解剖学的適用に効果的である。通常、各々の組織又は標的部位は、PAイメージングの標準点から潜在的に固有の、各々異なる標的部位又は組織を形作る、異なる量のレーザーエネルギーを吸収する。血管に関連するイメージングに関して、ヘモグロビンは、一般的に、近赤外波長が適用されるとき、高い光学的コントラストを示す。これが、PA技術を有する血管イメージングの感度に寄与し、医師/健康管理供与者は、その後直接治療され得る、皮膚、血管の疾患及び癌における異常なものを見ることができる。PAイメージは、相補性コントラストを有する、標的領域の高度に詳細な描写を生成するために、他のモダリティ(例えば、超音波)からのイメージと結合することができる。例えば、生成されたイメージは、例えば、他の技術/テクノロジーを使用して取得することが困難かもしれない、小さい病変を、臨床医が同定することを許す、重要な診断法を促進し得る。

30

【0004】

最近、構成成分粒子がナノメートルレベルまで小さくされ、超音波イメージングで使用されたマイクロバブルよりもかなり小さい、PA造影剤が開発されている。

40

【0005】

血管を通じて拡散することができる、ナノメートル比率の粒子の基づいたPA造影剤は、血管系の外側の細胞を取り込むために使用されている。Oraevskyらの米国特許公報番号2008/0160090、タイトル“Laser-Activated Nanothermolysis of Cells”(今後、“090公報”として参照される)を参照し、その開示は、その全内容が、参照することによって、本明細書中に組み込まれる。

【0006】

50

しかしながら、現在利用可能である及び開発中であるナノメートル寸法の粒子に基づいた、このPA造影剤及び他のPA造影剤は、その小さい粒子サイズのせいで、その低いアコースティックエミッションによる、低感度に悩まされる。

【0007】

さらに、付随的な光学的パルスは、通常、超音波器具の受信帯域幅の外側であり、したがって、光学的エネルギーは、超音波信号に効率良く変換されない。

【0008】

十分に大きい又は十分に大きいクラスター (cluster) に結合された“090公報”粒子の十分なエネルギーのレーザー照射は、アコースティックエミッションを増大するであろう、周囲のマイクロバブルを作り出すことができるが、マイクロバブルの発生は、その技術の腫瘍アブレーション機能に従って、局所組織を熱機械的に破壊するレベルにエネルギー化することを必要とする。

10

【0009】

マイクロバブルに基づいた超音波造影剤は、超音波受信通過帯域内で、均一な後方散乱信号を高め、区別できる後方散乱信号を発生させる (例えば、入射超音波の高調波及び低調波) という、いくつかの認識された利点を提供する。(例えば、Shi WT, Forsberg F, Liu JB, Merritt CRB, Goldberg BB: “New US media boosts imaging quality,” Diagnostic Imaging Global: Special Supplement, Nov. 2000, pp8-12参照)。

20

【0010】

しかしながら、即ち、マイクロバブルの比較的大きいサイズは、従来のマイクロバブルに基づいた造影剤を、透過性といった、血管のパラメータを測定には利用できなくさせる。

【0011】

従来のマイクロバブルに基づいた剤に関連した制限を潜在的に克服するであろう、名のバブルの、超音波後方散乱イメージングは、いくつかの理由に関して実現されていない。例えば、ナノバブルの存続期間は、主として、このサイズ領域でのシェル材料に対する強大な表面張力により、静脈注射及びその後の人間の循環には短すぎである。さらに、そのようなナノバブルの後方散乱断面積は非常に小さい。後方散乱断面積は、散乱サイズに対して10の係数で6乗によって決定されるので、バブル直径の低下は、収穫遞減である、後方散乱出力の $10^6$ 倍(60dB)の低下につながり得る。

30

【発明の概要】

【0012】

第1の、従来のPA剤は、主に、光学的な目的で開発され、効率的で操作可能であるだけの増大された光学的な吸収を頼りにするというに、本発明者らは気付いている。今まで、不十分な注目が、吸収された光学エネルギーの、帯域内超音波信号への変換を改善する、PA剤に方向付けられてきた。効率的な変換機能性のこの欠如は、全体の効率性並びにPA剤及びPAイメージング技術の適用性に対する障害である。

【0013】

従来技術の上述された関心事及び欠点の1つ以上は、本発明者らにおける、同一出願人による国際特許公報番号2009/057021、タイトル“Photoacoustic Imaging Contrast Agent and System for Converting Optical Energy to In-Band Acoustic Emission”(以後、“’021公報”)に対処され、その開示は、その全内容が、参照することにより本明細書に組み込まれる。“’021公報”は、より効率的なイメージングシステムを供するために、PAトランスデューサーの超音波受信通過帯域に関して、光学的に調整されるPA造影剤を公開する。さらに、そこで開示された造影剤構成成分は、毛細血管壁及び同様の解剖学的構造に透過するに十分に小さい。これにより、例えば、透過性といった血管に関するパラメータへの、PAイメージング/測定

40

50

適用の拡張が許される。これらの造影剤は、例えば、静脈注射及び所望の位置/領域への循環移動による有益な臨床用途に関して、十分に安定である。

【0014】

ここで提案されていることは、“ ’ 0 2 1 公報 ” 内で開示された P A 造影剤を利用し、システム及び方法に関して改善を説明する。

【0015】

本発明者らは、超音波のパッシブな受信にとらわれないこと ( *going beyond* ) が、さらに良好な感度、それ故、より正確なイメージングを提供することができることに気が付いた。例えば、毛細血管壁といった周囲組織に関連するものからの血流情報をより良好に区別するために、超音波送信からのエコーを利用することができる。心拍又は呼吸が原因の臓器によるといった、動きを、より信頼性良く同定するために、使用することもできる。ここで提案された超音波パルス法は、すぐの ( *instant* ) 開示に従って作り出されたナノバブル及びマイクロバブルによる、比較的小さい音響応答に有利に応じる。

10

【0016】

本発明の一樣態において、電磁気エネルギーは、ある領域内のバブルを、それによって振動させるために適用される。振動したバブルは、受信及びその領域のイメージングを提供する解析に関するエコーを作り出すために、高周波の音波が当てられる ( *insonified* ) 。

【0017】

一つの他の様態において、前記の適用することは、粒子内で相転移を引き起こし、それによって、その粒子からバブルを作り出す。

20

【0018】

他の様態において、粒子は、弾性被覆材を含む。

【0019】

更なる様態において、相転移は、粒子によるエネルギーの吸収に回答して起こる。

【0020】

更に他の様態において、前記の適用することは、毛細血管壁を通るに十分小さいナノ粒子に基づく超音波造影媒体にエネルギーを適用し、それによって、ナノ粒子の各々の1つ中にバブルを作り出すことを含む。

30

【0021】

関連したバージョンにおいて、前記の適用することは、前記のバブルを含む複数のバブルを振動させるために、エネルギーを適用することを伴う。前記の高周波の音波を当てることは、低いメカニカルインデックス ( *mechanical index* ) で実行される。

【0022】

更に他の様態において、前記の適用することが開始され、バブルの血管系への流入の一部が、血管系の外側に透過する時の、イメージングが実行される。

【0023】

あるサブバージョンにおいて、前記の時でのイメージングは、永続的処理 ( *persistance processing* ) で実行される。

40

【0024】

あるサブバージョンにおいて、前記の高周波の音波を当てることは、パルスインバージョンイメージングに従って実行される。

【0025】

あるサブバージョンにおいて、前記の高周波の音波を当てることは、パワーモジュレーションイメージングに従って実行される。

【0026】

あるサブバージョンにおいて、前記の高周波の音波を当てることは、コントラストパルスシーケンスイメージングに従って実行される。

50

## 【 0 0 2 7 】

特定の様態において、造影剤のパラメータは、バブル振動のパワースペクトルの、超音波トランスデューサー受信スペクトル感度曲線への一致を許すように調整される。

## 【 0 0 2 8 】

他の関連する様態において、マイクロバブルの血管系への流入が検出され、前記の適用することは、前記の検出することに対応して開始される。

## 【 0 0 2 9 】

特定の実施形態において、前記の方法は更に、エコーを受信すること及び受信された前記エコーを、イメージングを提供するために解析することを含む。

## 【 0 0 3 0 】

ある実施形態において、前記の高調波の音波を当てることは、共通の方向で、複数の超音波パルスを送ることを含み、前記の解析することは、前記のパルスから反響したコヒーレントに結合しているデータを伴う。

## 【 0 0 3 1 】

ある実施形態において、前記の高周波の音波を当てることは、受信される複数のエコーを作り出し、前記の解析することは、前記エコーに基づいて信号を結合すること及び結合された前記信号を解析することを含む。

## 【 0 0 3 2 】

他の別の様態において、超音波デバイスは、超音波造影剤としての物質の実用性を高めるために、あるよう域内にある前記物質を励起するための電磁気エネルギーを供給するよう、かつ、励起された前記物質に、前記領域のイメージングを提供するための超音波を供給するよう構成された、トランスミッションアクチベータを特徴付ける。

## 【 0 0 3 3 】

関連する他の様態において、電磁気エネルギーを伝えることは、前記領域に伝播し、前記物質の調整可能なパラメータに従って、前記物質による結果のエネルギー吸収の周波数を、エネルギーによる前記領域内のバブル振動の目標振動数に、適合させる、単発のバースト ( s e p a r a t e b u r s t s ) の電磁気パルスを放つことを含む。

## 【 0 0 3 4 】

他の更なる様態において、前記物質は、ナノ粒子を含むナノ粒子に基づいた造影媒体を含む。電磁気エネルギーを提供することは、ナノ粒子を、エネルギーによって振動したバブルを含む粒子へと展開することを含み、バルブは、イメージングのための調査ターゲット ( i n t e r r o g a t i o n t a r g e t ) としての役割を果たす。

## 【 0 0 3 5 】

他の種々の様態によると、超音波デバイスは更に、スペクトル感度曲線を有する超音波トランスデューサーを含み、前記の励起することは例えば、領域ずつ ( a r e a - w i s e )、その出力スペクトルが、その曲線によって半分以下で ( b y t h e c u r v e b y m o r e t h a n h a l f ) 重なり合う、音響信号の放出を、供給された超音波なしで、それだけで、引き起こすであろうことである。

## 【 0 0 3 6 】

ある更に他のバージョンにおいて、医学分析のためのコンピュータソフトウェアは：電磁気エネルギーを印加し、それによって、ある領域でバブルを振動させること；及び反響と、前記領域のイメージングを提供するための解析と、のためのエコーを作り出すために、振動しているバブルに、高周波の音波を当てること；の少なくとも作動を実行するよう、処理装置によって実効可能な命令を含む、コンピュータプログラムを具体化するコンピュータ可読の記憶媒体を包含する。

## 【 0 0 3 7 】

また更に別のバージョンにおいて、製造品は、：電磁気エネルギーを印加し、それによって、ある領域でバブルを振動させること；及び反響と、前記領域のイメージングを提供するための解析と、のためのエコーを作り出すために、振動しているバブルに、高周波の音波を当てること；を含む作動を実行することにより、処理装置が医学分析を実行するこ

10

20

30

40

50

とができるように、その上にエンコードされた、命令を有する機械がアクセス可能な記憶媒体を含む。

【0038】

ある更に追加の様態において、本開示は、ナノ粒子に基づいた造影剤及びマイクロバブルに基づいた超音波造影剤の混合物を特徴付ける。

【0039】

新規な、光音響造影剤に基づくアクティブな超音波イメージングの詳細は、縮尺通りに描かれない、以下の図面の助けで、更に下記に説明される。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】図1は、光音響造影剤に基づくアクティブな超音波イメージングシステムに関する、例となる設計を説明する概略図である。

【図2】図2は、混合造影剤の血管系への流入の検出に応答するレーザー照射及び照射と同時に実行可能な超音波インタロゲーションの例を構造的にかつ概略的に描く概略図である。

【図3】図3は、本開示に係る例となる造影剤液滴を説明する。

【図4】図4は、本開示のPAイメージングシステムでの使用のための、例となるレーザーパルス列を説明し、パルスレインは、10の個々のレーザーパルスで構成される50nsレーザー照射を含む。

【図5】図5は、50nsに関する連続的なレーザー照射を説明する本開示のPAイメージングでの使用のための、例となるレーザー照射波形を説明する。

【図6】図6は、造影剤応答を、PAトランスデューサーの帯域幅（又は“通過帯域形状”）と有利に適合させるレーザー照射波形の例となる実施形態を説明する。

【図7】図7は、一例として、供給された超音波なしで、単独で起こるであろうような、レーザー照射による、励起の、その出力スペクトルが、超音波トランスデューサースペクトル感度曲線によって半分以下で重なり合う、音響信号の放出を説明する。

【図8】図8は、吸収物質及び蒸発材料のコアと、弾性被覆材料の外殻シェルと、を有する、或いは、コアが蒸発材料だけであるのだが、弾性シェルが光学的吸収材料であっても良い、2層ナノ粒子を含む、本開示に係る一例となる造影剤を説明する。

【図9】図9は、より小さい蒸発液滴が、より大きい液滴の内側に組み込まれている、ナノ液滴の二液体のエマルジョンから構成された例となる造影剤を説明する。

【図10a】図10a及び図10bは、各々、本開示に係る蒸発物質のコーティング（図10a）又は液滴（図10b）で覆われた光学的吸収粒子で構成された、一例となる造影剤を説明する。

【図10b】図10a及び図10bは、各々、本開示に係る蒸発物質のコーティング（図10a）又は液滴（図10b）で覆われた光学的吸収粒子で構成された、一例となる造影剤を説明する。

【図11a】図11a及び図11bは、蒸発液滴及び光学的吸収粒子の複合体を構成する、一例となる造影剤を説明し、図11aにおいて、蒸発液滴は、吸収粒子によって覆われ、図11bにおいて、複数の吸収粒子が、各々の液滴内に組み込まれる。

【図11b】図11a及び図11bは、蒸発液滴及び光学的吸収粒子の複合体を構成する、一例となる造影剤を説明し、図11aにおいて、蒸発液滴は、吸収粒子によって覆われ、図11bにおいて、複数の吸収粒子が、各々の液滴内に組み込まれる。

【図12】図12は、新規な光音響造影剤に基づくアクティブな超音波イメージングの一例となるプロセスを説明するフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0041】

図1は、説明的かつ非制限的な例の目的で、光音響（PA）造影剤に基づくアクティブな超音波イメージングシステム100に関する設計を提供する。イメージングシステム100は、処理モジュール104、造影媒体導入器108、Q-スイッチレーザー112、

10

20

30

40

50

レーザーダイオード型レーザー 116、トランスデューサー 120 及びディスプレイ 124 を特徴付け、構成要素は、有線又は無線で通信的に接続されている。1 つ以上の集積回路及び / 又は例えばコンピュータソフトウェアを実装可能な、処理モジュール 104 は、トランスミッションアクチベータ 128 ; 制限されないが、逆パルス ( P I ) 処理装置 132、パワーモジュレーション ( P W ) 処理装置 136 及びコントラストパルスシーケンス ( C P S ) 処理装置 140 の 1 つ以上を含む、多重パルス処理装置 130 ; 永続的 ( p e r s i s t e n c e ) 処理装置 144 ; 及び作業用ストレージ及び制御記憶装置を含む記憶装置 148 を含む。

#### 【 0 0 4 2 】

レーザー 112、116 による照射は、元の位置でナノ粒子に基づいた造影剤を活性化するために、適切な時間で、トランスミッションアクチベータ 128 によって開始される。このとき、アクチベータ 128 は更に、振動バルブをインタロゲーションするために、トランスデューサー 120 を起動することができ、その発生及び振動は、パルス化されたレーザー照射の結果として起こる。あるいは、超音波インタロゲーション ( i n t e r r o g a t i o n ) 220 は、レーザー照射の開始時に既に進行していることもできる。

10

#### 【 0 0 4 3 】

図 2 は、混合造影剤 212 の血管系 216 への流入 208 の検出に応答する、Q - スイッチレーザー 112 による、赤外 ( I R ) 又は近赤外レーザー照射 204 の例を構造的にかつ概略的に描く。照射と同時に起こる、トランスデューサー 120 に用いた超音波インタロゲーション 220 が更に描かれる。

20

#### 【 0 0 4 4 】

最初に、例えば人間又は動物である、対象者へと、インビボ、エクスピボ又はインビトロで、導入されるような、混合造影剤 212 は、“ ’ 0 2 1 公報 ” で述べられるような、ナノ粒子に基づく P A 造影剤 224 と、如何なる、即ち通常のマイクロバブルに基づく超音波造影剤 228 と、の食塩水中での混合物である。ナノ粒子 232 を活性化するための照射 204 は、ナノ粒子が毛細血管壁 236 に透過する機会を得るまで遅れるのでマイクロバブルに基づく超音波造影剤 228 との混合は、流入 208 の検出をより容易にさせる。一度流入 208 が検出可能となると、透過は既に起こっているか又は進行中である。“ ’ 0 2 1 公報 ” で述べられたように、選択されたナノ粒子に基づく P A 造影剤 224 は、造影剤 224、228 の両方の恩恵を実現するために、従来のマイクロバブル発生媒体 228 と組み合わせて使用され得る。混合 212 は、造影媒体導入器 108 を用いて導入され得る。ナノ粒子に基づく剤 224 の活性化は、例えば、血管系への透過性を定量化する目的で、組織及び血管壁 236 を通る透過を提供するために遅れる。透過は、また、ナノ粒子 232 と共役した標的分子を運搬する、分子イメージング / 診断目的を果たし得る。

30

#### 【 0 0 4 5 】

超音波インタロゲーション 220 無しで、背景及び “ ’ 0 2 1 公報 ” 内で議論されたものに関して、ナノ粒子の近赤外照射 204 の結果として作り出されたナノバブル ( 及び / 又はマイクロバブル ) 240 の共鳴は、効率的な音響放射体、即ち、P A イメージングシステムのための、超音波源、として機能するよう有利に適合される。( そのナノ粒子は、図 2 で示されないが、振動バブル 240 は、即ち、ナノ粒子のエネルギー吸収の、断続的なオン、オフによる、振動を表すために、隣接する曲線を有して示される。それ自身の吸収部分を有さない、マイクロバブルに基づく媒体 228 のマイクロバブル 244 は、振動しないということが言及される。 ) 。

40

#### 【 0 0 4 6 】

“ ’ 0 2 1 公報 ” の新規なシステム、デバイス及び技術は、本提案 ( i n s t a n t p r o p o s a l ) によって高められ、共鳴しているバブル 240 は、そのエコーが、処理モジュール 104 によって提供された、両立可能な超音波パルス化 / イメージング技術を使用して、確実に処理される、散乱体として良好に役目を果たす。

#### 【 0 0 4 7 】

さらに、図 2 で見受けられるように、血管系 216 の外側に拡散した流入 208 の部分

50

248は、インタロゲーション超音波220を用いて検出可能である振動バルブを作り出すために、赤外照射204の影響下で、活性化される。

【0048】

“021公報”で述べられたように、レーザー照射204は、ナノ粒子232の吸収部分によって吸収され、それによって、通常数だけ加熱され、ナノ粒子の一部に、相転移、即ち蒸発、を経させる。これが、バブル240及び、結果として、そのナノ粒子の空間的拡大をもたらす。レーザー112、116の Puls 化の適用と、結果としてのエネルギー吸収とが、生じるバブル240を振動させる。

【0049】

ナノ粒子に基づく造影剤/造影媒体224は、カプセル化される及び/又は被覆材料によって被覆される、例えば、金のナノ球体、ナノロッド又はそれと同種のものである、ナノ粒子232によって定義され得る。被覆材料は、低沸点を有する、ペルフルオロカーボン材料/組成物であっても良く、通常光学的に透明であり、しかし一方、力学的に弾性を示し、それによって、液滴は、相転移の間、有利に広がることのできる。

【0050】

供給の目的で、ナノ粒子に基づく造影剤/造影媒体224は、標的組織領域252に関する導入のために、単独で又はマイクロバブルに基づく造影媒体228と混合されて、キャリア溶液中に懸濁される。キャリア溶液は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)といった、生理食塩水に基づく溶液であり得る。例えば、粒子直径で約50nm及び500nmの間の、比較的小さいサイズにより、媒体224は、毛細血管壁236及びそれと同種のものに自由に透過する。

【0051】

バブル振動により発生した音響信号は、例えば、液滴サイズ、製造の材料、被覆/カプセル化材料/厚さ、多層構造の液滴の特性、及びそれと同種のものといった、造影剤と関連するパラメータを変化させることによって、調整することができる周波数によって特徴付けられる。発生した音響信号は、通常、目標周波数又は周波数範囲によって特徴付けられる。バブル(例えば、ナノバブル及び/又はマイクロバブル)232は、受信超音波トランスデューサー120のスペクトル感度曲線に有利に適合する(又は実質的に適合する)周波数で、共鳴する。より具体的には、ナノバブル及び/又はマイクロバブル形成は、造影媒体224の液滴サイズに対応する、特徴的な(signature)PA信号の発生に繋がる。

【0052】

本提案に関連して上述されたように、共鳴しているバルブは、小さい振幅の振動を検出し、確実に処理するよう設計された超音波 Puls 技術によって、アクティブに(actively)インタロゲートされる。

【0053】

図3を参照して、“021公報”で開示されるように、ナノ粒子に基づく造影剤224の第1の一例となる実施形態が描かれる。造影剤224は、光学的な吸収材料のナノリユウシに基づく液滴310の形を成す。ナノ粒子に基づく液滴310は更に、必要な光学エネルギー、例えば、レーザー112、116と関連するレーザーエネルギーの吸収時に、相転移、即ち蒸発、を経るよう構成される。液滴サイズは、50nm及び500nmの間の範囲又はこの範囲を含む分布が通常であるが、同じ造影剤224内で又は異なる造影剤間で、変わっても良い。

【0054】

図3の一例の液滴310を(全部で又は一部で)定義するナノ粒子232は、ナノ球体、ナノロッド及びそれと同種のもの形態を取り得る。ナノ粒子232は、通常、レーザーエネルギーによって光学的に刺激され、それによって、今度は、液滴310に相転移を誘導する、即ち、造影媒体224を液体から気体へと変質させる、局所的な熱を発生させる。そのような相転移変質が、ナノバブル及び/又はマイクロバブルを作り出す。したがって、図3を更に参照して、蒸発は、十分な光が吸収されると、球体の液滴310の内側

10

20

30

40

50

で起こる。したがって、第1の実施形態の液滴310は、吸収及び蒸発材料320を含む。

#### 【0055】

一例において、金のナノ粒子232の吸収断面積（例えば、直径で40nmであるナノ球体又は、直径25nmで、長さ100nmであるナノロッド）は、 $10^{-11} \text{ cm}^2$ から $10^{-9} \text{ cm}^2$ までの範囲内である。金のナノ球体232は、 $10^{-16} \text{ cc}$ から $10^{-17} \text{ cc}$ までの範囲内の体積、 $19.3 \text{ g/cc}$ の密度及び $0.128 \text{ J/g}$ の熱容量を有する。

#### 【0056】

図4は、10の個々のレーザーパルス420を含む、50nsのレーザー照射を含む、一例となるレーザーパルス列410を示す。各々のレーザーパルス420は、3nsの一時的な持続時間を有する（例えば、Philips<sup>TM</sup>Nd:YAGレーザー源が、この仕様を定義する）。プロセスは、結果として得られるガス入りのバブルが、ここでは10MHzの目標周波数で共鳴し得るように、制御され得る。Q-スイッチレーザー112は、PA造影媒体224の1つ以上の調整可能なパラメータ（例えば、液滴サイズ、製造の材料、被覆/カプセル化材料/厚さ、多層構造の液滴の特性）に従って、媒体による結果のエネルギー吸収の、例えば10MHzの、周波数を、バブル振動の目標周波数に、適合させる、電磁気パルスの単発のバースト410を放つ。

10

#### 【0057】

選択された材料の光学的及び熱的拡散性に依存して、造影剤224上での実際の熱的拡大駆動（drive）は、図5で示されるように、一例となるレーザー照射波形の役目も果たすことができる、長期の（約50ns）効果を象徴しても良い。一例となる実施形態において、変換効率は、約50%にまで増大し得る。図5は、持続性照射の、単一の50nsのパルス510を表す、実行できるレーザー照射波形を説明する。励起のこの形態は、遠隔通信用とで通常しようされるタイプのレーザーダイオード型レーザー116で、より容易に達成され得る。50nsのパルス510は、図6で示されるように、100nsの間隔で繰り返すことができる。

20

#### 【0058】

図6は、造影剤応答を、受信トランスデューサー120の通過帯域形状で更に適合させる、更なるレーザー照射波形を示す。図6の照射波形は、最初の50nsレーザー波形610と、スペクトルの、トランスデューサー120の受信スペクトル感度曲線への、アップワードな（upward）調整を達成する、100ns毎の1回以上の繰り返しと、を含む。超音波検出器の受信スペクトル感度曲線は、通常、方形窓よりも、ガウス形又はローレンツ形（種々の周波数での種々の受信感度で）により類似する。図6と関連する波形励起は、スペクトル中心を、直流（DC）から上方に、離れてシフトさせ、それによって、形状での改善された結合を達成する。

30

#### 【0059】

図7は、一例として、供給された超音波220なしで、単独で起こるであろうような、レーザー照射204による、励起の、その出力スペクトル710が、超音波トランスデューサー120の受信通過帯域のスペクトル感度曲線720によって半分以下で、領域ずつ、重なり合う、音響信号の放出を説明する。ここでは、図7において、重なりは、実質的に半分以下で見受けられる。

40

#### 【0060】

図8は、吸収及び蒸発材料のコア820と、弾性被覆材料の外殻シェル830を有する、2層構造のナノ粒子810を含む、一例の造影剤を説明する。或いは、コアが、蒸発材料だけであっても良く、一方で、弾性シェルは光学的な吸収材料であっても良い。外殻シェル830は、レーザー照射204の結果として破裂しているナノバブル又はマイクロバブル240の可能性を避ける。図8の多層構造/2層構造ナノ粒子810によって、中に形成されたナノバブル/マイクロバブル240のサイズ及び共鳴特性/周波数は、図3を参照して上述されたものに類似する。

50

## 【 0 0 6 1 】

他の一例となる実施形態は、図 9 で概略的に描かれる。(例えば図 3 でのような) 光学的吸収機能及び蒸発機能の両方を有する 1 つの液体の代わりに、図 9 の一例となる剤 2 2 4 は、2 つの液体を有するエマルジョンである。エマルジョンは、大きい吸収性の液滴 9 2 0 の内側に、少なくとも 1 つの、より小さい蒸発性液滴 9 1 0 を含む。2 つの液体のエマルジョン液滴は、例えば、機械的な攪拌、超音波処理などの、種々の技術によって、作り出すことができる。

## 【 0 0 6 2 】

図 1 0 a、図 1 0 b で概略的に描かれるように、更なる一例となる実施は、ペルフルオロカーボン薬品といった、薄い、揮発性の、被覆材料 1 0 4 2 でカプセル化又は被覆された、光学的に吸収するコア 1 0 3 2 (例えば、ナノ球体、ナノロッドなど) を含む。液体被覆 1 0 4 2 は、図 1 0 b で見受けられるように、コア 1 0 3 2 の、いくつかの表面くぼみ(例えば、へこみ、凹欠陥及びそれと同種のもの)上の小さい液滴 1 0 5 2 へと小さくなり得る。

10

## 【 0 0 6 3 】

図 1 1 a、図 1 1 b で描かれるような、更なる一例となる実施形態において、ペルフルオロカーボン薬品といった、蒸発材料のナノ粒子コア 1 1 3 2 は、ナノ球体、ナノロッドなどといった、光学的吸収材料 1 1 4 2 によって被覆され得る。あるいは、光学的吸収材料 1 1 4 2 は、図 1 1 b で見受けられるように、蒸発材料のコア 1 1 4 2 の内側に組み込まれていても良い。

20

## 【 0 0 6 4 】

蒸発液滴に対する吸収粒子の取り付けは、種々の化学的及び/又は物理的な相互作用に基づいて、例えば、化学親和力、分子的又は生態学的結合などに基づいて、達成され得るということが言及される。例えば、粒子は、液滴の表面上に組み込まれるリガンドによって結合することができる。この種の結合に関して、アビジン - ビオチン接着に基づく、特別技術が使用され得る。この結合は、 $\text{pH } 5$  で  $10^{15} \text{ M}^{-1}$  の親和力を有する、タンパク質とリガンドとの間の非常に強い非共有相互作用を供する。Journal of Controlled Release, 2007 を参照のこと。

## 【 0 0 6 5 】

多層構造 / 2 層構造の造影剤の実施形態を参照して、相転移 / 蒸発が達成される後、光学的に透明な材料のシェルを有する、ガス入りのナノバブル又はマイクロバブルが、通常、作り出される。バブル含有液滴のサイズは、500 nm からの 5000 nm のオーダーとなり得る。本開示は、これらの値に制限されないが、一例となる実施形態において、ナノバブル又はマイクロバブルは、約 5 MHz から 15 MHz までの共鳴周波数を有し得る。本開示は、これらのデータに制限されないが。

30

## 【 0 0 6 6 】

図 1 2 は、新規な、光音響造影剤に基づくアクティブな超音波イメージングに関する、一例となるプロセス 1 2 0 0 を示す。PA 造影剤 2 2 4 のパラメータは、バブル振動の出力スペクトル 7 1 0 の、超音波トランスデューサー受信スペクトル感度曲線 7 2 0 への一致を許すように調整される(ステップ S 1 2 1 0)。PA 造影剤 2 2 4 は、標的血管系 2 1 6 への流入 2 0 8 の検出を促進するために、例えば食塩水中で、マイクロバブルに基づく超音波造影剤 2 2 8 と混合される。この事象は、血管系の外側に、PA 剤 2 2 4 の透過が発生することを示す(ステップ S 1 2 2 0)。超音波プローブ 1 2 0 及びレーザー 1 1 2, 1 1 6 は、標的領域 2 5 2 をイメージ化するために配置される(ステップ S 1 2 3 0)。混合された造影媒体 2 1 2 は、診察対象者へと導入される(ステップ S 1 2 4 0)。混合造影媒体 2 1 2 の流入 2 0 8 が検出されると(ステップ S 1 2 5 0)、電磁気、即ち近赤外レーザー、エネルギーの適用が開始される。(PA 造影媒体 2 2 4 のレーザー活性化は、血管透過性を定量化するために、単に興味のある領域 2 5 2 でより寧ろ、腕又は脚といった、対象者の体の四肢で実行され得る。レーザーは外部からである必要はなく、血管内アプリケーションを用いて、体内に導入されても良く、血管系の外側から導入されても

40

50

良い。)。レーザー照射 204 と同時に、標的領域 216 の超音波インタロゲーション 220 が開始し、例えば、血管透過性を定量化する。低いメカニカルインデックス (MI) イメージングは、低い出力であり、バブル破壊が避けられ、ナノバブル及びマイクロバブル振動からの低い音響応答に特に感度がある、非線形イメージング技術が使用され得る。本提案に係る、超音波インタロゲーション 204 に使用可能な、低 MI、多重パルス処理技術の中で、パルスインバージョン (PI) イメージングがある。この方法は、今後、“ ‘ 819 公報 ” として参照される、Hwang らの、同一出願人による、米国特許番号 5,706,816、タイトル “ Ultrasonic Diagnostic Imaging with Harmonic Contrast Agents ” で述べられる。PI イメージングは、基本要素と調波が重なる時、バブルエコー 260 の基本要素を、調波から分割するという問題を避ける。それはまた、帯域幅制限されたフィルタへの要求を緩和する。Burn らの、US 特許番号 6,095,980、タイトル “ Pulse Inversion Doppler Ultrasonic Diagnostic Imaging ” は、PI イメージングでの組織の動きを捕らえることに焦点を当て、更に、パワーモジュレーション (PM) イメージング及びコントラストパルスシーケンス (CPS) イメージングの、代替りの非線形方法を更に議論する。後者の方法は、Thomas らの、米国特許番号 6,595,841、タイトル “ Medical Diagnostic Ultrasound System Using Contrast Pulse Sequence Imaging ” で、より十分に述べられる。人為的な影響を低減し、感度を改善する、PI イメージングに対するアプローチは、Burns らの、共同所有された米国特許番号 6,508,767、タイトル “ Ultrasonic Harmonic Image Segmentation ” で理解される。これらの非線形技術の全てが、超音波インタロゲーションパルス 264 を、共通の方向で発し、エコーバック (echoed back) データ 260 をコヒーレント結合する。図 2 で見受けられるように、インタロゲーションパルス 264 は、一致する、又は、隣接しかつ平行である、のいずれかである経路上にある。種々の放出パルス 264 からのエコーバックデータ 220 の線形結合を加えること又は差し引くことは、コヒーレント結合の一例である。非線形イメージング方法は、永続的処理で補完され、それはリアルタイムのイメージでの変化を遅らせる効果を有する。速い開始 (attack)、遅い減衰 (decay) の永続的処理技術は、“ ‘ 819 特許 ” で議論される (ステップ S1260)。超音波インタロゲーション 220 及び非線形の、低い MI イメージング技術で処理された応答 260 の結果として、毛細血管壁透過性を定量化することができる (ステップ S1270)。この時点で、又はステップ S1240 の後の如何なる時間で、分子イメージング又は診断が、小さいサイズのプレ-活性化されたナノ粒子 232 及び結果である、毛細血管壁及び組織を通して拡散する能力のおかげで、かつ、標的分子をナノ粒子に共役させる能力のおかげで、提供される。標的分子イメージング及び診断は、例えば、乳癌での Her II 選択的ターゲティング、“ ‘ 090 公報 ” 参照、循環器疾患及び関節リウマチと関連する、内皮炎症の  $v_3$  選択的ターゲティング、Lanza らの、米国特許番号 6,548,046、タイトル “ Site Specific Binding System, Imaging Compositions and Method ” 参照、及び、内皮細胞形質導入 (endothelium transduction) の熱ショックタンパク質ターゲティング、Syud らの、米国特許番号 7,575,738、タイトル “ Heat Shock Protein as a Targeting Agent for Endothelium-Specific In Vivo Transduction ” 参照、で利用可能である。この段落において、上で引用された特許の全ては、その内容が、参照することによって、本明細書に組み込まれる。

#### 【0067】

電磁気エネルギーが適用され、それによって、バブルを振動させ、その後、バブルの領域のイメージングを提供するために、受信及び解析のためのエコーを作り出すために、高周波の音波が当てられる。バブルを作り出すために、エネルギーは、新規なパルス化技術

10

20

30

40

50

、より良好な感度で、結果として生じる内部のナノバブル又はマイクロバブルが提供し、エネルギーが与えられるに先立って、血管系の外側に透過することができる、造影剤の粒子に、適用され得、それによって、血管系透過性の定量化及び標的分子の供給を提供する。粒子は、吸収部分及び蒸発部分を含み得、近赤外レーザーによるような照射は、バブルを引き起こす相転移を引き起こす。エコーは、活性化された造影剤の超音波インタロゲーションに应答して起こり得、それは、永続性プロセスで、パルスインバージョン、パワーモジュレーション又はコントラストパルスシーケンスイメージングを伴い得る。造影剤は、バブル活性化のタイミングを容易にするために、超音波造影剤に基づくマイクロバブルと混合されても良い。

【 0 0 6 8 】

上述された実施形態は、本発明を制限するよりも寧ろ、説明し、当業者は、添付の特許請求の範囲の範囲から逸脱することなく、多くの他の実施形態を設計することができるであろうということが言及されるべきである。例えば、新規なPA造影剤を、血管系への流入の検出を助けるために、超音波造影剤に基づくマイクロバブルと混合することの代わりとして、流入タイミングは、実験データに基づいて判断されても良い。特許請求の範囲において、丸括弧間に配置された如何なる参照符号は、特許請求の範囲を制限するよう解釈されるべきでない。“含む”の動詞及びその活用の使用は、特許請求の範囲で言及されるのとは別の要素又はステップの存在を除外しない。要素の前の冠詞“a”又は“an”は、そのような要素の複数の存在を除外しない。本発明は、いくつかの個別要素を含むハードウェアを用いて、コンピュータ可読記憶媒体を有する適切にプログラム化されたコンピュータを用いて、及び/又は、機械がアクセス可能な記憶媒体を有する集積回路を用いて、実行され得る。幾つかの手段が、互いに異なる独立請求項で引用されるという単なる事実は、これらの手段の組み合わせを有利に使用することができないということを示さない。

10

20

【 図 1 】

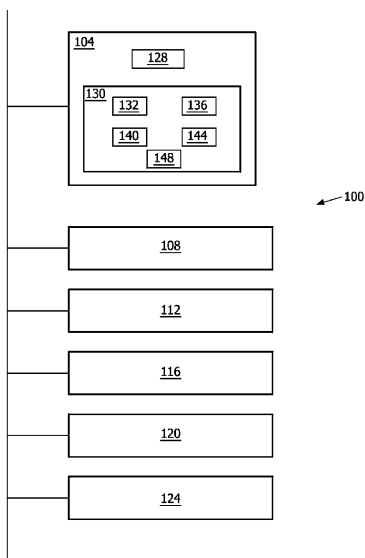


FIG. 1

【 図 2 】

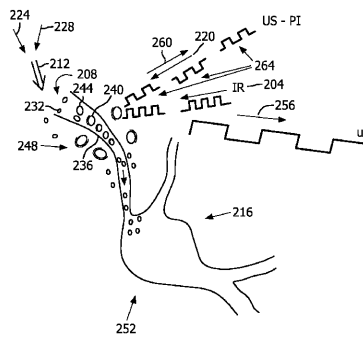


FIG. 2

【 図 3 】

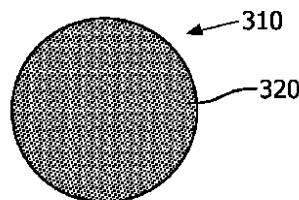


FIG. 3

【 図 4 】

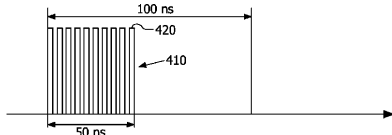


FIG. 4

【 図 5 】

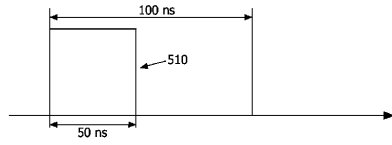


FIG. 5

【 図 6 】

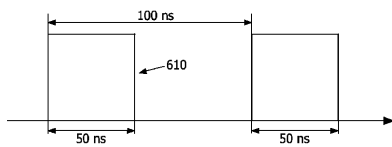
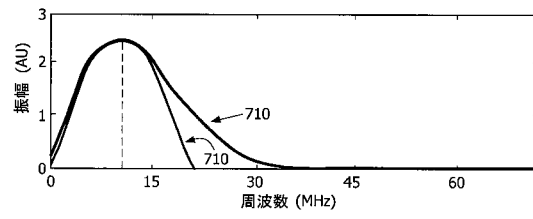


FIG. 6

【 図 7 】



【 図 8 】

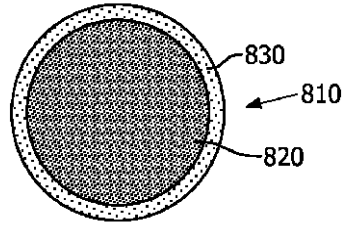


FIG. 8

【 図 9 】

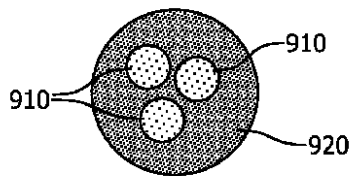


FIG. 9

【 図 10 b 】

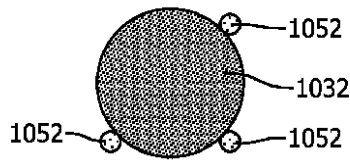


FIG. 10b

【 図 10 a 】

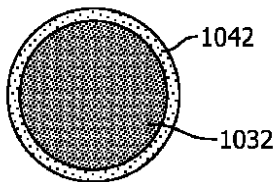


FIG. 10a

【 図 11 a 】

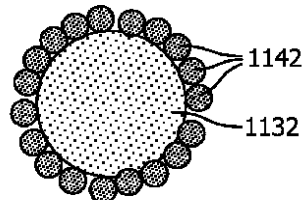


FIG. 11a

【図 1 1 b】

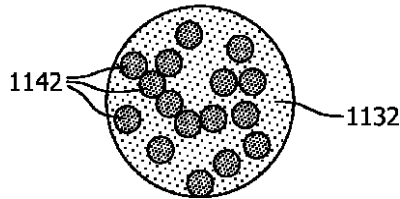


FIG. 11b

【図 1 2】

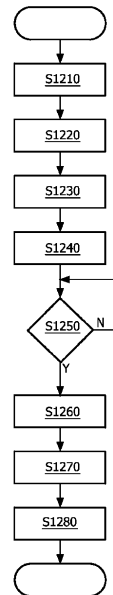


FIG. 12

## 【手続補正書】

【提出日】平成24年4月17日(2012.4.17)

## 【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】

光音響造影剤に基づくアクティブな超音波イメージング方法であって：

パルス化された電磁気エネルギーを、ある領域内に位置づけられたナノ粒子を含むナノ粒子ベースの光音響造影媒体に適用し、(i)前記ナノ粒子の蒸発成分に相転移を引き起こし、パブルをもたらし、(ii)更に、インタロゲーションする超音波によって検出可能な10MHzの周波数で共鳴する、パルス化された前記電磁気エネルギーに応答する前記ナノ粒子の吸収成分の断続的なオン及びオフのエネルギー吸収により、振動しているパブルを作り出す、第1ステップ；及び

振動している前記パブルに高周波の音波を当て、受信及び解析して前記領域のアクティブな超音波イメージングを提供するためのエコーを作り出す、第2ステップ；を含む、イメージング方法。

【請求項 2】

前記粒子は、弾性被覆材を含む、請求項1に記載のイメージング方法。

【請求項 3】

前記造影媒体は更に、超音波造影媒体を含み、前記ナノ粒子は、十分小さく毛細血管壁を通ることができ、前記パブルは、前記ナノ粒子の各々の1つの中に作り出される、

請求項 1 に記載のイメージング方法。

【請求項 4】

前記第 2 ステップは、低いメカニカルインデックスで実行される、  
請求項 1 に記載のイメージング方法。

【請求項 5】

前記複数のバブルの、前記領域の血管系への流入の一部が、前記血管系の外側に透過した時点で、前記第 1 段階が開始され、前記イメージングが実行される、  
請求項 4 に記載のイメージング方法。

【請求項 6】

前記時点での前記イメージングは、永続的処理で実行される、請求項 5 に記載のイメージング方法。

【請求項 7】

前記第 2 ステップは、パルスインバージョンイメージングに従い実行される、請求項 1 に記載のイメージング方法。

【請求項 8】

前記第 2 ステップは、パワーモジュレーションイメージングに従い実行される、請求項 1 に記載のイメージング方法。

【請求項 9】

前記第 2 ステップは、コントラストパルスシーケンスイメージングに従い実行される、請求項 1 に記載のイメージング方法。

【請求項 10】

超音波トランスデューサー受信スペクトル感度曲線に対する、バブル振動の出力スペクトルの一致を許すように、前記造影媒体のパラメータを調整するステップを更に含む、  
請求項 1 に記載のイメージング方法。

【請求項 11】

マイクロバブルベースの超音波造影剤のマイクロバブルの、前記領域の血管系への流入を検出するステップを更に含む、

前記第 1 ステップは、前記の検出に応答して開始される、

請求項 1 に記載のイメージング方法。

【請求項 12】

前記エコーを受信するステップ；及び

前記アクティブな超音波イメージングを提供するために、受信した前記エコーを解析するステップ；

を更に含む、請求項 1 に記載のイメージング方法。

【請求項 13】

前記第 2 ステップは、共通の方向で複数の超音波パルスを送るステップを含み、

前記解析するステップは、前記複数のパルスから反響したコヒーレントに結合しているデータを含む、

請求項 12 に記載のイメージング方法。

【請求項 14】

前記第 2 ステップは、受信される複数のエコーを作り出し、

前記複数のエコーを含み、

前記解析するステップは、前記複数のエコーに基づく信号を結合させるステップ及び結合された前記信号を解析するステップを含む、

請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

ナノ粒子ベースの光音響造影物質の超音波造影剤としての利便性を高めるために、ある領域に位置づけられたナノ粒子を含む前記物質を励起させるためのパルス化された電磁気エネルギーを供給するよう構成され、( i ) 前記ナノ粒子の蒸発成分に相転移を引き起こし、バブルをもたらす、( i i ) 更に、インタロゲーションする超音波によって検出可能

な 10 MHz の周波数で共鳴する、パルス化された前記電磁気エネルギーに応答する前記ナノ粒子の吸収成分の断続的なオン及びオフのエネルギー吸収により、振動しているバルブを作り出し、

かつ、前記領域のイメージングを提供するために、励起された前記物質に、超音波を供給するよう、構成された、

トランスミッションアクチベータ：

を含む、超音波装置。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2010/054595

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B5/00 A61B8/00 ADD.		
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) A61B		
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) EP0-Internal, INSPEC, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2008/045865 A1 (KISLEV HANOCH [IL]) 21 February 2008 (2008-02-21) paragraph [0022] paragraph [0024] paragraph [0026] paragraph [0027] paragraph [0048] paragraph [0050] paragraph [0058] - paragraph [0068] paragraph [0098] - paragraph [0101] paragraph [0105] paragraph [0138] paragraph [0139] paragraph [0149] - paragraph [0154] paragraph [0203] - paragraph [0217] paragraph [0225] figures 1-8  ----- -/--	1,2,4-8, 13-22 3,9-12
<input checked="" 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 :		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
14 January 2011	28/01/2011	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Völlinger, Martin	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2010/054595
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EGEREV S ET AL: "Acoustic signals generated by laser-irradiated metal nanoparticles", APPLIED OPTICS OPTICAL SOCIETY OF AMERICA USA, vol. 48, no. 7, 1 March 2009 (2009-03-01), pages C38-C45, XP002616842, ISSN: 0003-6935 page C42, right-hand column, paragraph 2 - last paragraph -----	1,18,19, 21,22
X	WO 2009/057021 A2 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; WANG YAO [US]; SHI WILLIAM T [US]) 7 May 2009 (2009-05-07) cited in the application page 2, line 10 - page 4, line 10 page 5, line 15 - page 6, line 19 page 7, lines 11-15 page 9, line 27 - page 11, line 21 page 13, lines 14-27 figures 1-10 -----	23
Y	page 2, line 10 - page 4, line 10 page 5, line 15 - page 6, line 19 page 7, lines 11-15 page 9, line 27 - page 11, line 21 page 13, lines 14-27 figures 1-10 -----	3,12
Y	WO 2009/072022 A1 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; SHI WILLIAM [US]; RAFTER PATRICK) 11 June 2009 (2009-06-11) page 2, lines 26-33 page 10, line 18 - page 11, line 32 -----	9,10
Y	US 6 494 841 B1 (THOMAS LEWIS JONES [US] ET AL) 17 December 2002 (2002-12-17) cited in the application column 1, lines 17-60 -----	11
X	US 2009/187099 A1 (BURCHER MICHAEL [US]) 23 July 2009 (2009-07-23) paragraph [0005] paragraph [0008] paragraph [0009] paragraph [0015] paragraph [0022] paragraph [0024] paragraph [0030] - paragraph [0033] paragraph [0042] figures 1-4 -----	1,2,4-8, 13-22
A	US 2008/237028 A1 (KISLEV HANOCH [IL]) 2 October 2008 (2008-10-02) paragraph [0013] - paragraph [0016] -----	1,17, 21-23

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2010/054595

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008045865 A1	21-02-2008	EP 1819277 A1 WO 2006051542 A1 JP 2008519642 T	22-08-2007 18-05-2006 12-06-2008
WO 2009057021 A2	07-05-2009	NONE	
WO 2009072022 A1	11-06-2009	NONE	
US 6494841 B1	17-12-2002	AU 3501801 A DE 10195815 T0 JP 2004512857 T WO 0164108 A1	12-09-2001 12-06-2003 30-04-2004 07-09-2001
US 2009187099 A1	23-07-2009	CN 101472520 A EP 2034878 A2 WO 2007148239 A2 JP 2009540904 T	01-07-2009 18-03-2009 27-12-2007 26-11-2009
US 2008237028 A1	02-10-2008	WO 2008029401 A1	13-03-2008

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ワン, ヤオ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10510-8001 ブライアクリフ・マナー スカーボロ  
・ロード 345 ピー・オー・ボックス 3001

(72)発明者 シ, ウィリアム タオ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10510-8001 ブライアクリフ・マナー スカーボロ  
・ロード 345 ピー・オー・ボックス 3001

Fターム(参考) 4C601 DE06 DE07 DE10 DE14 DE16 HH05 HH14 LL38

专利名称(译)	基于光声造影剂的主动超声成像		
公开(公告)号	<a href="#">JP2013508005A</a>	公开(公告)日	2013-03-07
申请号	JP2012533726	申请日	2010-10-11
[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	ワンヤオ シウィリアムタオ		
发明人	ワン,ヤオ シ,ウィリアム タオ		
IPC分类号	A61B8/00		
CPC分类号	A61B5/0095 A61B8/481		
FI分类号	A61B8/00		
F-TERM分类号	4C601/DE06 4C601/DE07 4C601/DE10 4C601/DE14 4C601/DE16 4C601/HH05 4C601/HH14 4C601/LL38		
代理人(译)	伊藤忠彦		
优先权	61/252214 2009-10-16 US		
其他公开文献	JP2013508005A5 JP5993741B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

施加电磁能从而振荡气泡，然后气泡被声波化以产生用于接收和分析的回波（260），以提供气泡区域的成像。为了产生气泡，可以将能量施加到造影剂的纳米颗粒（232）上，所述造影剂随后产生内部纳米或微气泡，具有新颖的脉冲技术，更高的灵敏度，并且可以在之前渗透到脉管系统外部（216）。通电，从而提供血管通透性的定量和靶向分子的递送。颗粒可以包括吸收和蒸发部分，照射（204），如通过近红外激光，引起产生气泡的相变。回波可以响应于激活的造影剂的超声询问（220）而发生，其可能需要脉冲反转，功率调制或对比脉冲序列成像，具有持久性处理。造影剂可以与基于微泡的超声造影剂混合以促进气泡活化的时间。

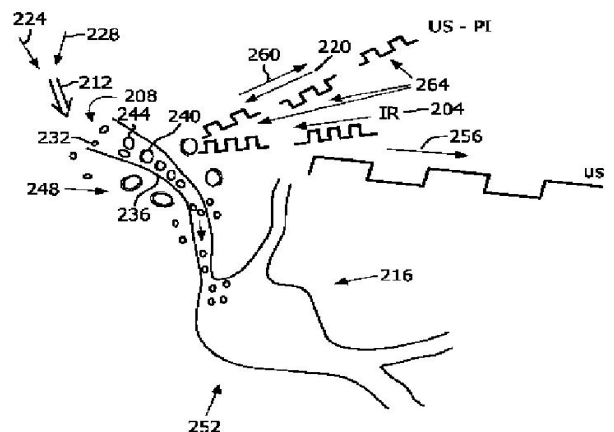


FIG. 2