

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3819845号
(P3819845)

(45) 発行日 平成18年9月13日(2006.9.13)

(24) 登録日 平成18年6月23日(2006.6.23)

(51) Int.C1.

F 1

A61B	8/04	(2006.01)	A 61 B	8/04	
A61B	5/022	(2006.01)	A 61 B	5/02	3 3 2 Z
A61K	49/00	(2006.01)	A 61 K	49/00	C

請求項の数 6 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2002-578814 (P2002-578814)
(86) (22) 出願日	平成14年4月5日 (2002.4.5)
(65) 公表番号	特表2004-529697 (P2004-529697A)
(43) 公表日	平成16年9月30日 (2004.9.30)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2002/001229
(87) 國際公開番号	W02002/080774
(87) 國際公開日	平成14年10月17日 (2002.10.17)
審査請求日	平成17年3月24日 (2005.3.24)
(31) 優先権主張番号	60/281,794
(32) 優先日	平成13年4月6日 (2001.4.6)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	398063065 ブラッコ・リサーチ・ソシエテ・アノニム B R A C C O R E S E A R C H S. A スイス、ツェーハー-1228プランーレ ーワート、ルート・ドゥ・ラ・ガレス31 番
(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人	100111903 弁理士 永坂 友康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】流体で充填された空洞内の局所物理パラメータの改善された測定方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

安定化された又はカプセル化された気泡が投与される、流体で充填された空洞内の局所物理パラメータを遠隔的に決定するための非侵襲的測定方法を実施するための装置であつて、

a) 該安定化された又はカプセル化された気泡を破壊し、遊離気泡を発生させるために、流体で充填された空洞に、第1の超音波パルス波もしくはパルス波列を適用するための、そして、発生された遊離気泡のサブおよび/またはウルトラハーモニック応答を励起するために特異的に選択される周波数の第2の超音波パルス波もしくはパルス波列を適用するための少なくとも1つの送信トランステューサと、

b) 連続する超音波パルスにより、該サブおよび/またはウルトラハーモニック応答をモニターするための手段と、

c) 該遊離気泡の平均サブおよび/またはウルトラハーモニック応答時間を決定するための手段と、

d) 該応答時間に基づき局所物理パラメータについての値を決定するための手段と、を含む装置。

【請求項 2】

第1の超音波パルス波もしくはパルス波列は、放出される遊離気泡のサイズがサブハーモニックサイズよりも大きくなるようにして調整されることを特徴とする、請求項1に記載の装置。

【請求項 3】

第1の超音波パルス波もしくはパルス波列の周波数および振幅が第2の超音波パルス波もしくはパルス波列とは独立して選択できることを特徴とする、請求項1または請求項2に記載の装置。

【請求項 4】

第2の超音波パルス波もしくはパルス波列の周波数および振幅が第1の超音波パルス波もしくはパルス波列とは独立して選択できることを特徴とする、請求項1に記載の装置。

【請求項 5】

第1の超音波パルス波もしくはパルス波列を適用するために使用されるトランスデューサは、第2の超音波パルス波もしくはパルス波列を適用するために使用されるトランスデューサと同一のもの又は別個のものとすることができます、請求項1に記載の装置。10

【請求項 6】

局所パラメータが圧力、温度およびガス濃度から成る群より選択される、請求項1、請求項2、請求項3、請求項4または請求項5のいずれか一項に記載の装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、超音波およびカプセル化された又は安定化された気泡（例えばガスを含む安定化されたマイクロバブル、マイクロバルーンもしくはマイクロ粒子の懸濁液）により、流体で充填された空洞内の局所物理パラメータを遠隔的に決定するための非侵襲的測定方法に関する。20

【背景技術】**【0002】**

心臓血管系の生理学的パラメータ、例えば血圧、温度およびガス濃度等は、臓器の健康状態および患者に関する不可欠な情報を提供するので重要である。現在、心室または血管に挿入される感圧カテーテルから成るカテーテル法により、又は単純化されたベルヌーイの式を用いるドッpler超音波心臓検査法(Burton C. Physiology and biophysics of the circulation. 2nd edition. Chicago, 1972)により、動的血圧測定が主として行われている。第一の方法は、侵襲的手順の不利な点、すなわち苦痛および感染の危険を生じさせることを伴う。第二の非侵襲的方法は、信頼性または再現性のある血圧値を与えない(Strauss AL, Roth FJ, Rieger H. "Noninvasive assessment of pressure gradients across iliac artery stenoses: duplex and catheter correlative study" (腸骨動脈狭窄を横切る圧力勾配の非侵襲的評価：デュプレックスおよびカテーテル腐食研究) J Ultra s Med 1993; 12: 17-22)。30

【0003】

別の技法が文献に記載されており、これらは個々の気泡と超音波の相互作用に基づくものである(Fairbank W, Scully M. "A new noninvasive technique for cardiac pressure measurement: resonant scattering of ultrasound from bubbles" (心圧測定のための新たな非侵襲的技術：泡からの超音波の共鳴散乱) IEEE Trans Biomed Eng 1977; 24: 107-110; Hok B. "A new approach to noninvasive manometry: interaction between ultrasound and bubbles" (非侵襲的検圧法に対する新たなアプローチ：超音波と泡との間の相互作用) Med Biol Eng Comput 1981; 19: 35-39; Ticker EG. "Precision microbubbles for right side intracardiac pressure and flow measurements" (右側心臓内圧力および流量測定のための精密マイクロバブル) Meltzer RS and Roeland JT, ed. Contrast ecocardiography; London: Martinus Nijhoff, 1982; 15: 313-324; Ishihara K et al. "New approach to noninvasive manometry based on pressure dependent resonant shift of elastic microcapsules in ultrasonic frequency characteristics" (超音波周波数特性における弾性マイクロカプセルの圧力依存性共鳴シフトに基づく非侵襲的検圧法に対する新たなアプローチ) Jap J App Phys 1988; 27: 123-127; DE 29 46 462 A1 (Siemens AG); EP 0 296 189 B (Schering AG); US 4,483,345 (Miwa))。40

【0004】

ガスの高い圧縮性に起因して、気泡のサイズは局所的静水圧の関数として変化する。このサイズ変化は、共鳴周波数、散乱および減衰断面などのような気泡の音響特性に影響を与える。それ故に、液体で満たされた空洞内の局所圧力は、これらの音響特性から導出できる。

【0005】

液体で満たされた空洞内の圧力を非侵襲的に評価すべく気泡を利用しようとする近年の試み (De Jong et al. WO 98/32378 (Andaris Ltd); Shi et al. WO 99/47045) は、不正確性および鈍感性によって妨げられてきた。

【0006】

デ ヨング(De Jong) らの WO 98/32378 (Andaris Ltd) ならびにボウアカズ(Bouakaz) ら ("Noninvasive measurement of the hydrostatic pressure in a fluid cavity based on the disappearance time of micrometer-sized free gas bubbles" (ミクロメーターサイズの遊離気泡の消失時間に基づく流体空洞内の静水圧の非侵襲的測定) Ultrasound in Medicine and Biology 1999; 25: 1407-1415) は、循環器系内へのガス含有マイクロカプセルとして称されるものの注入を含む局所圧力の非侵襲的測定方法を開示している。低周波数、高振幅の超音波バーストを伝達することによって、遊離気泡が、該ガス含有マイクロカプセルから局所圧力が測定される領域に放出される。この放出される遊離ガスの消失時間は局所圧力に依存し、これが局所圧力の非侵襲的決定に使用される。この出願では、放出される気泡の全応答 (基本(fundamental) および第二ハーモニック(second harmonic)) が消失時間を計算するために使用される。ボウアカズ(Bouakaz) の論文は、この方法が臨床的に関連する 5 ~ 10 mmHg 程度の小さな圧力変化を検出するためには不正確であることを述べている (Bouakaz et al. "Noninvasive measurement of the hydrostatic pressure in a fluid cavity based on the disappearance time of micrometer-sized free gas bubbles" (ミクロメーターサイズの遊離気泡の消失時間に基づく流体空洞内の静水圧の非侵襲的測定) Ultrasound in Medicine and Biology 1999; 25: 1407-1415)。

【0007】

シ- (Shi) らの WO 99/47045 は、超微粒気泡により生じるサブハーモニック(subharmonic) と局所圧力との間で優れた相関が存在することを述べている。彼らはサブ (sub-) およびウルトラハーモニック(ultraharmonic) 振幅を使用して局所圧力を非侵襲的に評価し得ることを示唆し、サブハーモニック振幅が基本および第二ハーモニック振幅よりも遙かに良好な圧力変動のインジケータ (表示) であることを主張する。しかしながら、サブおよびウルトラハーモニック振幅の差は 5 ~ 10 mmHg の範囲の圧力変化に対して非常に小さい (Shi et al. "Pressure dependence of subharmonic signals from contrast microbubbles" (コントラストマイクロバブルからのサブハーモニック信号の圧力依存) Ultrasound in Medicine and Biology 1999; 25: 275-283)。それ故に、この方法も小さな圧力変化を検出する場合の感度に欠ける。第二に、この方法は圧力が測定される位置での泡のサイズに強く依存している。WO 99/47045 に開示されている方法では、泡の注入後にサイズ分布が肺濾過およびマイクロバブル取込に起因して変化することとなる。それ故に、関心のある位置での泡の正確なサイズならびに結果としてサブおよびウルトラハーモニック応答のような音響特性は不明である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、流体で充填された空洞内の局所物理パラメータの正確かつ敏感な非侵襲的測定を行うための新たな方法を提供することである。この新たな方法を使用すれば、上述の文献で記載されている方法の主な限界である小さな圧力変化 (5 ~ 10 mmHg) を測定できる。さらに、WO 99/47045 に開示されている方法とは異なり、本発明の方法では圧力が測定される位置での泡のサイズを良好に制御できるため、関心のある部位での泡の音響特性が良好に特定されることになり、このことが本発明を更に正確にする。WO 98/

10

20

30

40

50

32378 に関しては、本発明は必要な取得時間が更に短くなり、このことが本発明を臨床において更に効率的かつ更に有用とする。

【0009】

この新たな方法は、感染の危険性を伴うことなく、患者の不快さを最少にして、臓器の健康状態を決定するための貴重なツールを提供できるものである。さらに、例えば直接測定が不可能であるか又は危険すぎる状況で物理パラメータを遠隔的に感知するための一般的技術として本発明を使用できることが当業者には容易に理解されよう。

【0010】

本発明の目的は、安定化された又はカプセル化された気泡を投与し、時間の関数としてこれらの安定化された又はカプセル化された気泡から放出された遊離気泡のサブおよび／またはウルトラハーモニック応答をモニターすることによって、流体で充填された空洞内の局所物理パラメータを決定するための技術を提供することである。10

【0011】

本発明に有用な安定化された又はカプセル化された気泡は、例えば EP 554213およびUS 5,413,774に与えられた定義に従って、次の幾つかのカテゴリーに分けられる：安定化されたガスマイクロバブル、ガス充填マイクロカプセル／マイクロバルーン、およびガス含有マイクロ粒子。

【0012】

「マイクロバブル」という用語は、泡の安定性および表面特性を制御するためのテンシド(tenside)もしくは界面活性剤をも好ましくは含有する液中で浮遊している気泡を特に指す。「マイクロカプセル」または「マイクロバルーン」という用語は、エンベロープ(外皮)または境界材料すなわちポリマー膜壁を備えた好ましくは空気またはガス充填体を指す。マイクロ粒子という用語は、ガス含有固体系、例えばガスがその中に封じ込められた又はそれと会合した(例えばその表面に吸着され及び／又はその中の空隙、空洞または気孔内に封じ込められた)マイクロ粒子をいう。

【0013】

遊離気泡、すなわち何らの手段でも安定化されていない気泡(テンシドもしくは界面活性剤によって安定化されておらず、また例えばポリマーによりカプセル化されておらず、また固体の中に閉じ込められ又は固体と会合されてもいない気泡)が、これらの安定化された又はカプセル化された気泡から、例えば1以上の超音波パルス波の適用により、該安定化マイクロバブル、マイクロバルーンまたはマイクロ粒子の破壊によって得られる。放出された遊離気泡は周囲の液体中に溶解する。結果として、泡が収縮し、泡サイズに対して非常に敏感なサブおよび／またはウルトラハーモニック応答が時間の関数として変化する。気泡が周囲の液体中で完全に消失するための時間は、ガス濃度、温度および圧力のような局所パラメータの関数である。それ故に、遊離気泡のサブおよび／またはウルトラハーモニック応答の変化を時間の関数としてモニターすることによって、これらのパラメータを非侵襲的に測定することができる。30

【0014】

気泡のサブおよびウルトラハーモニック応答はそれらのサイズに対して非常に敏感である。したがって、遊離気泡のサブおよびウルトラハーモニック応答は泡サイズに影響を与えるパラメータに対して非常に敏感である。それ故に、時間の関数としてのサブハーモニック応答および／またはウルトラハーモニック応答により、周囲の液体中に溶解するガスに起因する泡サイズの変化を測定することによって、局所圧力または他のパラメータの評価を行うことができる。40

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本発明の一つの態様は、カプセル化された又は安定化された気泡および超音波の組み合せた使用に基づき、流体で充填された空洞の局所物理パラメータを遠隔的に決定するための非侵襲的測定方法であって、

a) 流体で充填された空洞に、安定化された又はカプセル化された気泡を投与するステ50

ップと、

b) 該流体で充填された空洞に、第1の超音波パルス波もしくはパルス波列をトランスデューサにより適用して、該安定化された又はカプセル化された気泡を破壊し、遊離気泡を発生させるステップと、

c) 該泡のサブおよび／またはウルトラハーモニック応答を励起するために特異的に選択される周波数の第2の超音波パルス波もしくはパルス波列をトランスデューサにより適用するステップと、

d) 平均応答時間を決定するステップと、

e) ステップd) の該応答時間に基づき局所物理パラメータについての値を決定するステップとを含んで成る方法を提供する。

10

【0016】

本発明で示されるような流体で充填された空洞内の非侵襲的測定のための改善された感度は、前述のステップの1つを省略することによっても得られなくなるであろう。

【0017】

本発明の更に良好な理解のために、ここで考慮される局所物理パラメータは圧力、温度またはガス濃度である。

【0018】

驚くべきことに、ステップb) のサブおよび／またはウルトラハーモニック応答が、連続する超音波パルスにより時間の関数としてモニターされ、この関数が測定される該局所物理パラメータのインジケータ（表示）であることに本発明の本質的特徴があることが見出された。本発明の方法は、サブおよび／またはウルトラハーモニック応答を時間の関数として測定することによって改善された正確性および効率を提供する。

20

【0019】

第1の超音波パルス波もしくはパルス波列は、放出される遊離気泡のサイズが（本明細書中で後に定義される）サブハーモニックサイズよりも大きくなるようにして（例えばその周波数および／または振幅を調整することによって）調整される。

【0020】

好ましくは、ガス放出を最適化するための第1の超音波パルス波もしくはパルス波列の周波数および振幅は、サブおよび／またはウルトラハーモニック応答をモニターするために使用される第2の超音波パルス波もしくはパルス波列とは独立して選択できる。

30

【0021】

好ましくは、サブおよび／またはウルトラハーモニック応答をモニターするために使用される第2の超音波パルス波もしくはパルス波列の周波数および振幅は、ガス放出を最適化するための第1の超音波パルス波もしくはパルス波列とは独立して選択できる。

【0022】

第1の超音波パルス波もしくはパルス波列を適用するために使用されるトランスデューサは、第2の超音波パルス波もしくはパルス波列を適用するために使用されるトランスデューサと同一のもの又は別個のものとすることができる。

【0023】

更なる態様に鑑みて、本発明は、流体で充填された空洞の局所物理パラメータを「イン・シトウ」(in situ)で決定するための超音波診断方法であって、

40

a) カプセル化された又は安定化された気泡を含む流体物質を被験体に投与するステップと、

b) 第1の超音波パルス波もしくはパルス波列をトランスデューサにより適用して、遊離気泡を発生させるステップと、

c) 該泡のサブおよび／またはウルトラハーモニック応答を励起するために特異的に選択される周波数付近の第2の超音波パルス波もしくはパルス波列をトランスデューサにより適用するステップと、

d) 平均応答時間を決定するステップと、

e) ステップd) の該応答時間に基づき局所物理パラメータについての値を決定するス

50

ステップとを含んで成り、

ステップc)の該サブおよび/またはウルトラハーモニック応答が、連続する超音波パルスにより時間の関数としてモニターされ、この関数が測定される該物理パラメータのインジケータ(表示)であることを特徴とする方法を提供する。

【0024】

この方法によれば、前記被験体は脊椎動物であり、前記カプセル化された又は安定化された気泡を含む流体物質が前記脊椎動物の血管系内または体腔内に導入される。

【0025】

更なる態様に鑑みて、本発明は、上記測定方法を実行するための装置を提供する。この装置は、必要な励起およびモニター用送信パルス列ならびに観測される応答を局所物理パラメータの関数として解釈するために必要な信号処理関数を発生させるための特異的なソフトウェアと一体となって超音波装置中に見出される要素を含んで成る。この装置は、例えば、タイミング回路、増幅器を備えた少なくとも1つのパルスまたは任意波形発生器、関心領域に超音波を発射できる少なくとも1つの送信トランステューサ、反射された超音波を感知できる少なくとも1つの受信トランステューサ、エコー信号の増幅および調整に専用の少なくとも1つの受信回路、マイクロバブルからのエコー応答のフィルター処理を実行するための専用のアナログもしくはデジタル回路、局所物理パラメータについての値を導出するためのルックアップテーブルとの比較および必要な計算を実行できる中央処理装置、必要なプログラム、ルックアップテーブルおよび計算値を記憶するためのメモリー、および計算値を図もしくは文字の形式で表わすための表示手段を備えている。

10

【0026】

要約すれば、本発明の対象は、関心のある部位に遊離気泡を送達するためのビヒクル(媒体)として用いられるカプセル化された又は安定化された気泡および超音波による、流体で充填された空洞(例えば、心臓窩洞、血管、産業容器等)内の局所物理パラメータの遠隔的測定に関する。例えばテンシド(tenside)もしくは界面活性剤による安定化、壁もしくは殻による気泡のカプセル化、またはガスと固体との会合による、ガスの安定化またはカプセル化は、ガス内容物が周囲の液体中に迅速に溶解することを防止する。例えば局所圧力または他の局所パラメータ(例えば温度、ガス濃度等)が測定される、関心のある部位において、このカプセル化された又は安定化された構造が超音波により破裂し、次にガス内容物が放出される。この放出は、例えば適用される超音波の周波数および/または振幅を調整することによって、既知サイズの遊離気泡を放出するために調整される(Frinking et al. "Scattering properties of encapsulated gas bubbles at high ultrasound pressures" (高超音波圧力におけるカプセル化された気泡の散乱特性) Journ. Acoust. Soc. Am. 1999: 105; 1989-1996)。驚くべきことに、安定化された又はカプセル化された気泡と比較して、遊離気泡が、温度、ガス濃度または局所圧力のような環境条件の変化に対して影響を受けやすいことが見出された。

30

【0027】

遊離気泡の半径は、次式に従い、時間の関数として変化することが知られている。

【数1】

40

$$\frac{dR}{dt} = \frac{DL}{R} \left(\frac{\frac{C_i}{C_0} - 1 - \frac{2\sigma}{RP_0} - \frac{p_{ov}}{P_0}}{1 + \frac{4\sigma}{3RP_0}} \right) \quad (1)$$

式中

R = 泡の半径

50

t = 時間

D = 拡散定数

C_i / C_0 = 飽和濃度に対する溶解ガス濃度の比

= 表面張力

P_0 = 大気圧

L = オストワルド係数

p_{ov} = 過剰圧力

【0028】

遊離気泡が周囲の液体中に完全に溶解する時間、すなわち消失時間は、ガスの種類に依存する。このことは式(1)中でガスの拡散定数およびオストワルド係数によって反映されている。例えば、 $2.2\text{ }\mu\text{m}$ 気泡についての消失時間は、 CO_2 の場合に 3.2 ms 、空気の場合に 120.8 ms 、 C_4F_{10} の場合に 2936.6 ms である(図1)。

10

【0029】

ガス飽和液体中で、ミクロンサイズの遊離気泡の溶解は、表面張力および過剰圧力に起因して液中ガスと泡内ガスとの間のガス濃度の差によって生じる。図2には、例えば水中での $2.2\text{ }\mu\text{m}$ 気泡についての半径-時間曲線が 0 mmHg および 200 mmHg の過剰圧力の値でシミュレートされている。温度およびガス濃度は一定であると仮定される。消失時間はそれぞれ 120.9 ms および 94.1 ms である。

【0030】

遊離気泡を放出するための超音波パラメータは、放出される泡のサイズがサブハーモニックサイズよりも大きくなるようにして(例えばその周波数および/または振幅を調整することによって)調整される。気泡のサブハーモニックサイズは、共鳴周波数が送信周波数(f_0)の半分に等しくなる泡の半径として定義される。既知サイズの遊離気泡の放出後に、周囲の液中に溶解するガス、すなわち時間の関数としての泡サイズが超音波によりモニターされる。

20

【0031】

泡サイズがサブハーモニックサイズと等しいときに、モニター用超音波に対する気泡の応答は送信周波数のサブハーモニック($1/2f_0$ 、 $1/3f_0$ 、 $3/4f_0$...)の出現を示すことになる。さらに、該超音波に対する気泡の応答は送信周波数のウルトラハーモニック($3/2f_0$ 、 $5/2f_0$...)の出現を示すことになる。

30

【0032】

このことは、 0 mmHg 過剰圧力(101.3 kPa)での周囲液体へのガス溶解の間の異なる時刻(time instant)における超音波に対する $2.2\text{ }\mu\text{m}$ 気泡の応答を示す図3に有利に示されている。この特定の例では、ハブハーモニック成分が $1/2f_0$ であるように選択され、ウルトラハーモニック成分が $3/2f_0$ であるように選択される。図3Aは水中での $2.2\text{ }\mu\text{m}$ 空気泡の半径-時間曲線を示す。3つの点I、IIおよびIIIは、それぞれサブハーモニックサイズよりも大きな泡サイズ、サブハーモニックサイズでの泡サイズおよびサブハーモニックサイズよりも小さな泡サイズに相当する。対応する時間および周波数応答が、図3B、図3Cおよび図3Dに、それぞれI、IIおよびIIIについて示されている。

40

【0033】

驚くべきことに、気泡のサブハーモニック応答およびウルトラハーモニック応答は気泡のサイズに対して非常に敏感である。従って、気泡のサブハーモニック応答およびウルトラハーモニック応答は泡サイズに影響を与えるパラメータに対して非常に敏感である。周囲液体中に溶解するガスに起因する泡サイズの変化を時間の関数としてサブおよび/またはウルトラハーモニック応答により測定することで、局所圧力または他のパラメータの改善された評価を行うことができる。本発明で示されるような流体で充填された空洞内の非侵襲的測定のための改善された感度は、放出される気泡の消失時間とサブおよび/またはウルトラハーモニック応答との組合せによってのみ得られると言及しなければならない。

【0034】

50

サブハーモニックサイズよりも大きな半径をもった遊離気泡の放出後に、該気泡のサブおよびウルトラハーモニック応答の振幅は、それが最大値に達するまで増大し、次にそれが消失するまで減少する。平均サブまたはウルトラハーモニック応答時間は、該安定化された又はカプセル化された気泡からのガスの放出後にサブまたはウルトラハーモニックが出現する（例えばサブまたはウルトラハーモニック応答のエネルギーまたは相関係数によって重み付けされた）平均時間として定義される。式の形では、これは次式のものである。

【数2】

$$\overline{T} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_2} t \times E(t)}{\sum_{t=t_1}^{t_2} E(t)}, \quad (2)$$

10

【0035】

当業者に知られているように、式2で計算されるような平均応答時間から、校正表またはルックアップテーブルに掲げられた所定の値と計算された平均応答時間を比較することによって、局所物理パラメータの絶対値を導出できる。

20

【0036】

送信周波数のサブおよび／またはウルトラハーモニック成分は、時間応答のデジタルバンドパスフィルター処理のような標準的信号処理技術によって得ることができる。時間の関数としての送信周波数のサブおよび／またはウルトラハーモニック成分のエネルギーは、各時点におけるフィルター処理済み応答の二乗値の総和をとることによって得られる。時間の関数としての送信周波数のサブおよび／またはウルトラハーモニック成分の相関は、各時点における2つの連続する時刻でのフィルター処理済み応答の間の相関をとることによって得られる。

30

【0037】

サブハーモニックおよびウルトラハーモニックを生成するような、そしてカプセル化されたガスで充填されたマイクロ粒子の破裂または破壊を最小化するようにして（例えばその周波数および／または振幅を調整することによって）モニター用超音波を調整するために特別な注意が払われる。

【0038】

本発明に有用なカプセル化された又は安定化された気泡の懸濁液（suspension）は、安定化されたマイクロバブル；マイクロバルーン（マイクロカプセルともいう）；マイクロ粒子：の3つのカテゴリーに分けられる。遊離気泡は、周囲の液体へのそれらの迅速な溶解のために、これらのカテゴリーには含まれない：それらは気泡を関心領域に確実に送達するために十分なほど安定でない。従って、例えば、乳化剤、油、増粘剤もしくは糖類を使用すること、又は多様な系でガスもしくはその前駆体を取り込み又はカプセル化することによる、超音波検査法および他の超音波研究に普通に用いられる気泡安定化方法に关心が示してきた。

40

【0039】

本発明の場合に、カプセル化された又は安定化された気泡は、気液界面で結合した界面活性剤を含む非常に薄いエンベロープにより境界つけられたマイクロバブル、有機ポリマーまたは生分解性水不溶性であって室温で固体の脂質でできたエンベロープ材料により境界つけられたマイクロバルーン（マイクロカプセルまたはガスで充填されたリポソーム）、あるいはガスがその中に封じ込められた又はそれと会合した（例えばその表面に吸着され及び／又はその中の空隙、空洞または気孔内に封じ込められた）マイクロ粒子である。

50

【0040】

マイクロバブルの分類に属する第1のカテゴリーは、好ましくは気泡の表面特性および安定性を制御するためのテンシドまたは界面活性剤をも含有する液体中に懸濁する気泡を特に指す。

【0041】

好ましくは、マイクロバブル懸濁液は、界面活性剤またはテンシド(tenside)を含み、例えば、プルロニック(Pluronic(登録商標))のようなポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー界面活性剤またはUS 5,919,434に開示されているようなポリマー界面活性剤を含む。より好ましくは、ガスおよび水(または水性キャリア)の存在下で安定な膜を形成し得る両親媒性化合物が、本発明において有用な安定化されたマイクロバブル中の界面活性剤として使用される。そのような化合物としては、例えば膜形成脂質が含まれる。本発明に使用されるガス含有物質を調製するために使用可能な、合成の又は天然に産生する概ね両親媒性で生体適合性の脂質としては、例えば、脂肪酸；リゾ脂質；リン脂質、例えば：両飽和および不飽和脂質を含むホスファチジルコリン類(P C)、例えば：ジオレイルホスファチジルコリン；ジミリストイルホスファチジルコリン(D M P C)；ジペンタデカノイルホスファチジルコリン；ジラウロイルホスファチジルコリン(D L P C)；ジパルミトイールホスファチジルコリン(D P P C)；ジステアロイルホスファチジルコリン(D S P C)；およびジアラキドノイルホスファチジルコリン(D A P C)等のようなホスファチジルコリン類；ホスファチジルエタノールアミン類(P E)、例えばジオレイルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイールホスファチジルエタノールアミン(D P P E)およびジステアロイルホスファチジルエタノールアミン(D S P E)；ホスファチジルセリン(P S)、例えばジパルミトイールホスファチジルセリン(D P P S)、ジステアロイルホスファチジルセリン(D S P S)；ホスファチジルグリセロール類(P G)、例えばジパルミトイールホスファチジルグリセロール(D P P G)、ジステアロイルホスファチジルグリセロール(D S P G)；ホスファチジルイノシトール；スフィンゴ脂質、例えばスフィンゴミエリン；糖脂質、例えばガングリコシドGM1およびGM2；グルコ脂質；スルファチド類；グリコスフィンゴ脂質；ホスファチジル酸、例えばジパルミトイールホスファチジル酸(D P P A)およびジステアロイルホスファチジル酸(D S P A)；脂肪酸、例えば：パルミチン酸；ステアリン酸；アラキドン酸；オレイン酸；キチン、ヒアルロン酸、ポリビニルピロリドンまたは「peg化脂質」(pegylated lipids)とも称されるポリエチレングリコール(PEG)等のポリマーを支持する脂質、好ましいポリマー支持脂質としては、D P P E - P E G(D P P E - P E G)(これはPEGポリマーが結合した脂質D P P Eをいう)、例えばD P P E - P E G 2 0 0 0(これは約2000の平均分子量を有するPEGポリマーが結合したD P P Eをいう)；スルホン化单糖類、二糖類、オリゴ糖類もしくは多糖類を支持する脂質；コレステロール、硫酸コレステロールおよびヘミコハク酸コレステロール；ヘミコハク酸トコフェロール；エーテルおよびエステル結合脂肪酸をもった脂質；重合化脂質(それらの多種多様のものが当該技術分野でよく知られている)；リン酸ジアセチル；リン酸ジセチル；ステアリルアミン；カルジオリピン；約6ないし約8炭素鎖長の短鎖脂肪酸をもったリン脂質；非対称アシル鎖、例えば約6炭素の1つのアシル鎖と約12炭素のもう1つのアシル鎖をもつた合成リン脂質；セラミド類；非イオン性リポソーム、例えばニオソーム、例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン脂肪アルコール類、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル類、ポリオキシエチル化ソルビタン脂肪酸エステル類、リシノール酸グリセロールポリエチレングリコール、エトキシリ化大豆ステロール類、エトキシリ化ヒマシ油、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンポリマー類、およびポリオキシエチレン脂肪酸ステアレート；ステロール脂肪酸エステル類、例えば硫酸コレステロール、酪酸コレステロール、イソ酪酸コレステロール、パルミチン酸コレステロール、ステアリン酸コレステロール、酢酸ラノステロール、パルミチン酸エルゴステロール、およびn-酪酸フィトステロール；糖酸のステロールエステル類、例えばコレステロールグルコロニド、ラノステロールグルコロニド、7-デヒドロコレステロールグルコロニド、エ

10

20

30

40

50

ルゴステロールグルコロニド、コレステロールグルコネート、ラノステロールグルコネート、およびエルゴステロールグルコネート；糖酸とアルコールのエステル類、例えばラウリルグルコロニド、ステアロイルグルコロニド、ミリストイルグルコロニド、ラウリルグルコネート、ステアロイルグルコネート、ミリストイルグルコネート；糖と脂肪酸のエステル類、ラウリン酸スクロース、ラウリン酸フルクトース、パルミチン酸スクロース、ステアリン酸スクロース、グルクロン酸、グルコン酸およびポリウロン酸；サボニン類、例えばサルササボゲニン、スマラゲニン、ヘデラゲニン、オレアノール酸、およびジギトキシゲニン；グリセロールジラウレート、グリセロールトリラウレート、グリセロールジパルミテート、グリセロールおよびグリセロールエステル類、例えばグリセロールトリパルミテート、グリセロールジステアレート、グリセロールトリステアレート、グリセロールジミリステート、グリセロールトリミリステート；長鎖アルコール類、例えばn-デシルアルコール、ラウリルアルコール、ミリストルアルコール、セチルアルコール、およびn-オクタデシルアルコール；6-(5-コレステン-3-イルオキシ)-1-チオ-D-ガラクトピラノシド；ジガラクトシリジグリセリド；6-(5-コレステン-3-イルオキシ)ヘキシル-6-アミノ-6-デオキシ-1-チオ-D-ガラクトピラノシド；6-(5-コレステン-3-イルオキシ)ヘキシル-6-アミノ-6-デオキシ-1-チオ-D-マンノピラノシド；12-((7'-ジエチルアミノクマリン-3-イル)カルボニル)-メチルアミノ)オクタデカン酸；N-[12-((7'-ジエチルアミノクマリン-3-イル)カルボニル)メチルアミノ]オクタデカノイル]-2-アミノパルミチン酸；N-スクシニルジオレイルホスファチジルエタノールアミン；1,2-ジオレイル-sn-グリセロール；1,2-ジパルミトイール-sn-3-スクシニルグリセロール；1,3-ジパルミトイール-2-スクシニルグリセロール；1-ヘキサデシル-2-パルミトイールグリセロホスホエタノールアミンおよびパルミトイールホモシステイン、および/またはそれらの組合せが挙げられる。
【0042】

好ましくは、脂質が膜形成リン脂質であり、より好ましくは、この膜形成リン脂質材料が飽和リン脂質または合成不飽和リン脂質またはそれらの混合物より選択され得る。適当なリン脂質の例は、飽和合成レシチン類、例えばジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイールホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリンもしくはジアラキドイルホスファチジルコリン、または不飽和合成レシチン類、例えばジオレイルホスファチジルコリンもしくはジリノレイルホスファチジルコリン、または混合鎖ホスファチジルコリン類、例えばモノオレイルモノパルミトイールホスファチジルコリンであるが、飽和リン脂質が好ましい。より一層好ましくは、飽和リン脂質は、飽和ホスファチジン酸、飽和ホスファチジルコリン、飽和ホスファチジルエタノールアミン、飽和ホスファチジルセリン、飽和ホスファチジルグリセロール、飽和ホスファチジルイノシトール、飽和カルジオリピンおよび飽和スフィンゴミエリンより選択され得る。特に好ましいのは、以下の群：ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイールホスファチジルエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンまたはジアラキドイルホスファチジルエタノールアミン；またはジオレイルホスファチジルエタノールアミン、またはジリノレイルホスファチジルエタノールアミン、前記のいずれかのフッ素化類似体、前記のいずれかの混合物より選択される飽和リン脂質であり、飽和ホスファチジルコリンが好ましい。
【0043】

コレステロール等の添加剤および他の物質も、0ないし50重量%の範囲の割合で前記脂質の1種以上に任意的に添加し得る。そのような添加剤としては、膜形成界面活性剤と混合して使用でき、かつ、それらの大部分が既知である他の非リン脂質界面活性剤が含まれ得る。例えば、ポリオキシプロピレングリコールおよびポリオキシエチレングリコールならびにそれらの共重合体、エルゴステロール、フィトステロール、シトステロール、ラノステロール、トコフェロール、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビルおよびブチル化ヒドロキシトルエン、脂肪酸、例えばミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸

、アラキドン酸またはそれらの誘導体のような化合物が挙げられる。特に好ましいのはパルミチン酸である。これらの非膜形成界面活性剤の量は、通常は界面活性剤の全量の 50 重量%までであるが、好ましくは 0 ないし 30 %である。

【 0 0 4 4 】

このカテゴリーには、気液界面で結合した界面活性剤の非常に薄い層により気体 / 液体界面で気泡が境界つけられた水性懸濁液が含まれる。本発明に使用できる調製容易なマイクロバブル懸濁液は、例えば EP 474833 (US 5,271,928)、US 5,380,519、US 5,531,980、US 5,567,414、US 5,643,553、US 5,658,551、US 5,911,972 に開示されており、それらの全体が参考により本願に取り込まれる。これらの懸濁液は、層状または層板状の形態の膜形成界面活性剤、および任意的に親水性安定剤を含有する。これらのマイクロバブルは、両親媒性化合物、すなわち親水性部分と疎水性部分をもった化合物の 1 またはそれ以上の単分子層によって安定化される。これらの特許はまた、水性キャリア液体との混合により、その後に本発明で使用可能であるマイクロバブルの無菌懸濁液を生成することになる乾燥組成物も開示している。好ましい懸濁液は、膜形成界面活性剤としてリン脂質、および任意的に親水性安定剤を含有する。リン脂質の全濃度は、全脂質濃度の 0.01 % ~ 20 % の範囲とすることができます、好ましくは 0.01 ~ 10 % (w / w) の間、より一層好ましくは 0.1 ~ 1 % (w / w) の間であつてよい。マイクロバブルの濃度は 10⁷ ないし 10¹⁰ 泡 / mL の範囲とすることができます、好ましい濃度は 10⁸ ないし 10⁹ 泡 / mL である。マイクロバブル懸濁液は複数ヶ月間安定な状態のままである。

【 0 0 4 5 】

好ましいリン脂質単分子層安定化マイクロバブルは、例えば US 5,445,813；US 5,597,549；US 5,686,060 (シュナイダー (Schneider) ら)、US 5,413,774；US 5,578,292 (シュナイダー (Schneider) ら)、US 5,556,610；US 5,846,518 (ヤン (Yan) ら)；US 5,827,504 (ヤン (Yan) ら) にも開示されており、それらの全体が参考により本願に取り込まれる。

【 0 0 4 6 】

本発明に有用な他のマイクロバブルには、例えば US 5,798,091 (トレビーノ (Trevino) ら) および WO 97/29783 (US を指定するナイコメッド (Nycomed)、EP 881 915 も) が含まれ、それらの全体が参考により本願に取り込まれる。

【 0 0 4 7 】

例えば、US 5,798,091 は、少なくとも第 1 界面活性剤および第 2 界面活性剤の層によって取り囲まれた複数の気泡を含んで成るガスエマルジョンであると述べられるものを開示している。第 1 界面活性剤は、全界面活性剤の少なくとも約 5 % w / w の、少なくとも 10 炭素原子数を含む、少なくとも 1 種のアシル鎖を有する疎水性リン脂質またはリン脂質混合物である。第 2 界面活性剤もリン脂質またはリン脂質混合物であっても又はなくともよいが、これは第 1 界面活性剤として供給されるリン脂質またはリン脂質混合物よりも親水性である。好ましい第 2 界面活性剤は、リン脂質、ホスホコリン類、リゾリン脂質、非イオン性界面活性剤、中性もしくは陰イオン性界面活性剤、中性でも又は陰イオン性でもよいフッ素化界面活性剤、およびそのような乳化剤または発泡剤の組合せから成る群より選択してよい。第 2 界面活性剤として有用である幾つかの特定の例としては、ポリオキシプロピレンとポリオキシエチレンのブロック共重合体 (そのような分類の化合物の例は プルロニック F - 68 のようなプルロニックである)、糖エステル類、脂肪アルコール類、脂肪族アミンオキシド類、ヒアルロン酸脂肪族エステル類、ヒアルロン酸脂肪族エステル塩、ドデシルポリ (エチレンオキシ) エタノール、ノニルフェノキシポリ (エチレンオキシ) エタノール、誘導体化デンプン類 (derivatized starches)、ヒドロキシエチルデンプン脂肪酸エステル類、脂肪酸の塩、市販の食用植物デンプン類、デキストラン脂肪酸エステル類、ソルビトール脂肪酸エステル類、ゼラチン、血清アルブミン類、およびそれらの組合せが挙げられる。同様に第 2 界面活性剤として考慮されるのは、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル類、例えばポリオキシエチレンステアレート類、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエステル類、ポリオキシエチル化ソルビタン脂肪酸エステル類、グリセロー

10

20

30

40

50

ルポリエチレングリコールオキシステアレート、グリセロールポリエチレングリコールレチノレート、エトキシリ化大豆ステロール類、エトキシリ化ヒマシ油、およびそれらの水素添加誘導体。加えて、非イオン性アルキルグルコシド類、例えばトウイーン (Tween (登録商標)) 、スパン (Span (登録商標)) およびブリジ (Brij (登録商標)) も第2界面活性剤として使用し得る。

【0048】

WO 9729783には、前記両親媒性物質が正味の電荷を帯びた分子を主に含むリン脂質から実質的に成ることを特徴とするリン脂質含有両親媒性物質によって安定化されたガスマイクロバブル (微粒気泡) の注射可能な水性キャリア液体中の懸濁液を含む、診断研究用コントラスト剤 (造影剤) が与えられている。コントラスト剤中のリン脂質材料の望ましくは少なくとも 75%、好ましくは実質的に全てが、調製および / または使用の条件下で正味の全体電荷を帯びた分子 (その電荷は正であっても又はより好ましくは負でもあってよい) から成る。正に帶電したリン脂質の代表例としては、例えばヒドロキシエチレンジアミンのようなアミノアルコール類を有するジステアロイルホスファチジン酸またはジパルミトイールホスファチジン酸のようなホスファチジン酸のエステル類が挙げられる。負に帶電したリン脂質の例としては、天然産生 (例えば大豆または卵黄由来の) 、半合成 (例えば部分的に又は完全に水素添加された) および合成のホスファチジルセリン類、ホスファチジルグリセロール類、ホスファチジルイノシトール類、ホスファチジン酸およびカルジオリピンが挙げられる。そのようなリン脂質の脂肪酸アシル基は各々が、通常、例えばパルミトイール基およびステアロイル基にあるような 14 ~ 22 炭素原子数を含有する。そのような帶電したリン脂質のリゾ形も有用であり、「リゾ」 (lyso) という用語は 1 つの脂肪酸アシル基のみを含有するリン脂質を表わし、これは好ましくはグリセリル部分の 1 位炭素原子にエステル結合される。そのような帶電したリン脂質のリゾ形は 2 つの脂肪酸アシル基を含有する帶電したリン脂質と混合して使用し得るのが有利である。

【0049】

本発明において有用な好ましいガス充填マイクロバブル懸濁液は、例えば以下の特許 : EP 554213 ; US 5,578,292 ; EP 744962 ; EP 682530 ; US 5,556,610 ; EP 474833 ; US 5,567,414 ; EP 619743 ; US 5,597,549 に従って行うことができ、それらの全体が参照により本願に取り込まれる。

【0050】

マイクロバブル懸濁液が調製される方法とは無関係に、肺系を通じての自由な通過を可能とするとともに共鳴を実現するためには、0.1 ~ 10 μm の平均径を有するマイクロバブルを使用するのが便宜である場合がある。本発明で用いられるマイクロバブルは、超音波検査法用に好ましい範囲内のマイクロバブル分散のための非常に狭小なサイズ分布をもって製造することができ、それにより該マイクロバブルのエコー発生性のみならず生体内 (in vivo) での安全性をも大きく向上させ、該マイクロバブルをそのような適用に特に有利なものとする。

【0051】

第2のカテゴリーは、天然または合成ポリマーでできた固体材料エンベロープ (外皮) を備えたコントラスト剤を含む。この場合に、そのガス充填体がマイクロバルーンと称される。「マイクロバルーン」または「マイクロカプセル」という用語は、境界またはエンベロープ (外皮) すなわちポリマー膜壁を備えたガス充填体を指す。例えば US 5,580,575 (アンガー (Unger)) によるガス充填リボソームもこのカテゴリーに属し、参照により本願に取り込まれる。更にこれらに基づき異なる配合物が EP-A-0 324 938 (US 4,844,882、ウィダー (Widder) ら) 、US 5,711,933 (ビチョン (Bichon) ら) 、US 4,900,540 (ライアン (Ryan)) 、US 5,230,882 (アンガー (Unger)) 、US 4,718,433 (ファインスタイン (Feinstein)) 、US 4,774,958 (ファインスタイン (Feinstein)) 、WO 9501187 (米国を指定する M B I) 、US 5,529,766 (ナイコメッド (Nycomed)) 、US 5,536,490 (ナイコメッド (Nycomed)) 、US 5,990,263 (ナイコメッド (Nycomed)) に見出され、それらの内容が参照により本願に取り込まれる。

10

20

30

40

50

【0052】

本発明に特に有用となり得るマイクロバルーンとしては、柔軟かつ弾性の膜によって境界つけられた耐圧性マイクロバルーンが含まれ、これは圧力の変動下で一時的に変形可能で、高いエコー発生性が付与されており、生分解性である。

【0053】

ポリマー性マイクロバルーンとしては、注射可能なマイクロバルーンのエンベロープまたは境界膜を構成するポリマーを、大抵の親水性、生分解性、生理学的適合性のポリマーから選択し得る。そのようなポリマーとしては、低水溶性の多糖類、ポリラクチド類およびポリグリコール酸ならびにそれらの共重合体、 ϵ -カプロラクトン、 γ -バレロラクトン等のラクトン類とラクチド類との共重合体およびポリペプチド類が含まれる。他の適当なポリマーとしては、ポリ(オルト)エステル類(例えばUS 4,093,709; US 4,131,648; US 4,138,344; US 4,180,646を参照、参考により本願に取り込まれる);ポリ乳酸およびポリグリコール酸ならびにそれらの共重合体、たとえばデクソン(DEXON)(J. Heller, Biomaterials 1 (1980), 51を参照、その全体が参考により取り込まれる);DL-ラクチド- ϵ -カプロラクトン共重合体(poly(DL-lactide-co- ϵ -caprolactone))、DL-ラクチド- γ -バレロラクトン共重合体(poly(DL-lactide-co- γ -valerolactone))、DL-ラクチド-g-ブチロラクトン共重合体(poly(DL-lactide-co-g-butyrolactone))、ポリアルキルシアノアクリレート類;ポリアミド類;ポリヒドロキシ酪酸;ポリジオキサン;ポリ- ϵ -アミノケトン類(Polymer 23 (1982), 1693, その全体が参考により取り込まれる);およびポリ無水物が挙げられる。生分解性ポリマーについての言及はR.ランガー(Langer)ら, Micromol. Chem. Phys. C23 (1983), 61-126に見出すことができ、その全体が参考により取り込まれる。ポリグルタミン酸およびポリアスパラギン酸等のポリアミノ酸だけでなく、それらの誘導体すなわち低級アルコールもしくはグリコールとの部分エステル類も使用できる。そのようなポリマーの1つの有用な例はポリ(t -ブチル-グルタメート)である。メチオニン、ロイシン、バリン、プロリン、グリシン、アラニン等の他のアミノ酸との共重合体も可能である。近年、制御された生分解性をもったポリグルタミン酸およびポリアスパラギン酸の幾つかの新規な誘導体が報告されている(US 4,892,733; US 4,888,398およびUS 4,675,381を参照、それらの全体が参考により本願に取り込まれる)。モノ-、ジ-およびトリグリセリド類、脂肪酸、ステロール類、ワックス類およびそれらの混合物より選択される生分解性、水不溶性であって室温で固体の脂質も、本発明によるマイクロバルーンの製造に使用し得る(WO 96/15815を参照、その全体が参考により本願に取り込まれる)。マイクロバルーンを製造するための非生分解性ポリマーは、大抵の非水溶性、生理学的許容可能、生体抵抗性ポリマー、例えばポリオレフィン類(ポリスチレン)、アクリル樹脂(ポリアクリレート、ポリアクリロニトリル)、ポリエステル類(ポリカーボネート)、ポリウレタン類、ポリ尿素およびそれらの共重合体より選択できる。ABS(アクリル・ブタジエン・スチレン)が好ましい共重合体である。

【0054】

膜の性質、例えば強さ、弾性および生分解性は、制御できる。添加剤をマイクロバルーンのポリマー壁に取り込んで、分散性、弾性、水透過性等の物性を変更できる。有用な添加剤のうちで、水透過性を減少させるべくマイクロバルーン膜を「疎水性化」(hydrophobize)できる化合物、例えば脂肪、ワックス、高分子量炭化水素を挙げるところができる。注射可能な液体キャリア中のマイクロバルーンの分散性を改善する添加剤は、リン脂質等のような両親媒性化合物であり、それらは水透過性および生分解性の速度も増大させる。本発明のマイクロバルーンのポリマー形成膜に取り込まれる添加剤の量は、必要性に依存し、極めて大幅に変えることができる。場合によっては添加剤が全く使用されず、また場合によってはポリマーの重量の約20%に達する添加剤の量も可能である。

【0055】

安定化された又はカプセル化された気泡の第3のカテゴリーは、マイクロ粒子、該マイクロ粒子の気孔内に取込まれたガスマイクロバブルを運搬するポリマーまたは他の固体の多孔性粒子の懸濁液である。マイクロ粒子の凝集体を含む、これらの系はガスがその中に

10

20

30

40

50

封じ込められ又はそれと会合している（例えば、参照によりその全体が本願に取り込まれる EP 0122 624、EP 0123 235、EP 0365 467、US 5,558,857、US 5,607,661、US 5,637,289、US 5,558,85、US 5,137,928、WO 9521631またはWO 9313809に記載されているように、例えばその表面に吸着され及び／又はその中の空隙、空洞または気孔内に封じ込められている）。

【0056】

本発明に使用されるカプセル化された又は安定化された気泡（安定化されたマイクロバブル、マイクロバルーンまたはマイクロ粒子の懸濁液）は、医薬的に許容可能な水性液体キャリアで投与し得るのが便宜である。安定な液体キャリアは、水、生理食塩水等の水溶液（注射用最終製品が低張性でないように平衡化されるのが有利である）、あるいは塩類または糖類、糖アルコール類、グリコール類および他の非イオン性ポリオール物質（例えばグルコース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、グリセロール、ポリエチレングリコール類など）の1種以上の張性調節物質の溶液である。実際には、全ての注射可能な組成物は血液と可能な限り等張性であるべきである。等張性剤は医薬品で慣用される生理学的溶液であり、それらは生理食塩水溶液（0.9%NaCl）、2.6%グリセロール溶液、5%デキストロース溶液等を含む。

【0057】

他の賦形剤も、望ましければ、乾燥される組成物中に存在してよいし、又は投与用の配合物に添加してよい。そのような賦形剤としては、例えば、pH調整剤、浸透圧調整剤、粘度向上剤、乳化剤、增量剤等が挙げられ、通常の量で使用し得る。

【0058】

カプセル化された又は安定化された気泡は、フッ素化ガス、例えば、六フッ化硫黄、トリフルオロメチルスルファペントフルオライド、フレオン類（Freons（登録商標））（例えばCF₄、CBrF₃、C₄F₈、CClF₃、CCl₂F₂、C₂F₆、C₂ClF₅、CBrClF₂、CBr₂F₂、C₃F₈およびC₄F₁₀ならびにそれらの混合物等のような1以上の炭素原子およびフッ素を含有する有機化合物）、およびペルフルオロカーボン類；空気；窒素；酸素；二酸化炭素；水素；一酸化二窒素；不活性ガス、例えばヘリウム、クリプトン、キセノンおよびアルゴン；超偏極（hyperpolarized）ガス；低分子量炭化水素（例えば7炭素原子数までを含有するもの）、例えばメタン、エタン、プロパン、ブタンもしくはペンタン等のアルカン、シクロブタンもしくはシクロヘンタン等のシクロアルカン、プロベンもしくはブテン等のアルケン、またはアセチレン等のアルキレン；エーテル；ケトン；エステル；ハロゲン化低分子量炭化水素（例えば7炭素原子数までを含有するもの）；または前記のいずれかの混合物；からなる群より選択されたガスまたはガス混合物で充填されている。ハロゲン化ガス中のハロゲン原子の少なくとも幾つかがフッ素原子であるのが有利である。

【0059】

生体適合性のハロゲン化炭化水素ガスは、例えば、プロモクロロジフルオロメタン、クロロジフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、プロモトリフルオロメタン、クロロトリフルオロメタン、クロロペントフルオロエタン、ジクロロテトラフルオロエタン、およびペルフルオロカーボン類、例えばペルフルオロアルカン類、例えばペルフルオロメタン、ペルフルオロエタン、ペルフルオロプロパン、ペルフルオロブタン類（例えば任意的にペルフルオロイソブタン等の他の異性体と混合されているペルフルオロ-n-ブタン）、ペルフルオロベンタン類、ペルフルオロヘキサン類およびペルフルオロヘブタン類、ペルフルオロオクタン類、ペルフルオロノナン類、ペルフルオロデカン類；ペルフルオロアルケン類、例えばペルフルオロプロペン、ペルフルオロブテン類（例えばペルフルオロブト-2-エン）およびペルフルオロブタジエン類；ペルフルオロアルキン類、例えばペルフルオロブト-2-イン；およびペルフルオロシクロアルカン類、例えばペルフルオロシクロブタン、ペルフルオロメチルシクロブタン、ペルフルオロジメチルシクロブタン類、ペルフルオロトリメチルシクロブタン類、ペルフルオロシクロベンタン、ペルフルオロメチルシクロベンタン、ペルフルオロジメチルシクロベンタン類、ペルフルオロシクロヘキ

10

20

30

40

50

サン、ペルフルオロメチルシクロヘキサンおよびペルフルオロシクロヘプタンより選択し得る。他のハロゲン化ガスとしては、フッ素化、例えば過フッ素化されたケトン類、例えばペルフルオロアセトン、およびフッ素化、例えば過フッ素化されたエーテル類、例えばペルフルオロジエチルエーテルが挙げられる。空気、酸素、窒素、ヘリウムまたは CO_2 とともに、六フッ化硫黄、ペルフルオロカーボン類、例えばペルフルオロプロパンまたはペルフルオロブタンまたはそれらの混合物を含有するコントラスト剤が好ましく、 SF_6 および C_4F_{10} を含有するコントラスト剤が特に好ましい。

【0060】

ガスは上記ガスの混合物とすることができます。特に以下の組合せが特に好ましい：ガス(A)および(B)の混合物であって、0.5~41体積%の間の量で存在するガス(B)の少なくとも1種が80ダルトンよりも大きな分子量を有し、(B)が SF_6 、 CF_4 、 C_2F_6 、 C_2F_8 、 C_3F_6 、 C_3F_8 、 C_4F_6 、 C_4F_8 、 C_4F_{10} 、 C_5F_{10} 、 C_5F_{12} およびそれらの混合物からなる群より選択され、(A)が空気、酸素、窒素、二酸化炭素およびそれらの混合物からなる群より選択され、該混合物の残量がガス(A)である、混合物。

【0061】

さらに、上述のように、コントラスト剤はガス前駆体（例えば通常のヒトの体温(37)で部分的にガス状態にある化合物または化合物混合物、すなわち C_5F_{12} 、 C_6F_{14} シクロヘキサン、シクロオクタン、ヘキサン、シクロペンタン等）を含んでよい。特に好ましいのは20ないし80の沸点をもったガス前駆体である。ガス前駆体は単独で又はガスもしくは他のガス前駆体と組み合わせて使用し得る。

【0062】

以上の説明は以下の実施例を参照して更に十分に理解されるだろう。しかしながら、そのような実施例は本発明を実施する方法の典型例であって、本発明の範囲を限定することが意図されるものではない。

【実施例】

【0063】

実施例1：

図4は、コンピュータシミュレーションにより得られた、 $2.2\mu\text{m}$ の半径をもった空気泡について時間の関数としてのサブおよびウルトラハーモニックエネルギー曲線（それぞれ上および下）を示す。明細書に記載されるように、これらの曲線は周囲液体圧力の異なる値について計算された。この液体圧力は過剰圧力すなわち 760mmHg の大気圧を超える圧力値により示されている。過剰圧力の値は0、50、100および200mmHgである。異なる線はそれぞれのエネルギー曲線を示す。これらの曲線から、式(2)に従って平均応答時間が計算され、平均サブおよびウルトラハーモニック応答時間についての値が表1の第3および第4欄にそれぞれ与えられる。参照として、空気泡が完全に消失するための時間が過剰圧力の関数として式(1)により計算され、第2欄に与えられる。当該新たな方法では、異なる圧力（行と行の間の差）に対するサブおよびウルトラハーモニック応答時間（第3および第4欄）の差を見ることによって、消失時間を測定するよりも高いか又は類似の感度を得ることができる事が明らかである。さらに、当該新たな方法の有意な利点は、全消失時間（第2欄）を測定するための取得時間と比較して取得時間が遙かに短い（2~3倍）ことであり、これは当該方法のリアルタイム用途にとって重要である。

【0064】

【表1】

表1. 過剰圧力の関数としての消失時間td、サブハーモニックについての平均応答時間t_sub およびウルトラハーモニックについての平均応答時間t_ul

Pov [mmHg]	td [ms]	t_sub [ms]	t_ul [ms]
0	120.8	51.0	51.5
50	112.7	42.6	43.1
100	105.7	35.7	36.4
200	94.1	26.7	27.0

【0065】

実施例2:

この実施例は、コンピュータシミュレーションにより得られた、 $2.2 \mu\text{m}$ の半径をもった空気泡について 10 mmHg の臨床関連圧力差を測定するための当該新たな方法の感度を示す。この実施例の結果を表2に示す。過剰圧力は 10 mmHg ずつ 80 ないし 120 mmHg までの範囲にある。消失時間（表2の第2欄）の差は 10 mmHg の圧力変化当たり 1.2 ないし 1.4 ms の範囲にある。サブハーモニック（表2の第3欄）についての平均応答時間の差は 1.7 ないし 2.7 ms の範囲にある。ウルトラハーモニック（表2の第4欄）についての平均応答時間の差は 2.1 ないし 2.8 ms の範囲にある。このことは、当該新たな方法を用いることにより、気泡の完全消失を考慮する方法と比較して感度が $40 \sim 100\%$ も増大したことを意味する。

【0066】

【表2】

表2. 過剰圧力の関数としての消失時間td、サブハーモニックについての平均応答時間t_sub およびウルトラハーモニックについての平均応答時間t_ul

Pov [mmHg]	td [ms]	t_sub [ms]	t_ul [ms]
80	108.4	40.2	41.3
90	107.0	37.5	38.5
100	105.7	35.7	36.4
110	104.4	34.0	34.0
120	103.2	32.1	31.5

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0067】

【図1】式(1)を用いることにより計算された水中での異なるガスの $2.2\text{ }\mu\text{m}$ 泡についての半径-時間曲線である。

【図2】式(1)を用いることにより計算された0および 200 mmHg 過剰圧力における水中での $2.2\text{ }\mu\text{m}$ 空気泡についての半径-時間曲線である。

【図3A】式(1)を用いることにより計算された 0 mmHg 過剰圧力における水中での $2.2\text{ }\mu\text{m}$ 空気泡についての半径-時間曲線である。

【図3B】放出後 25 ms での $2.2\text{ }\mu\text{m}$ 空気泡のサブおよびウルトラハーモニック応答ならびに関連スペクトルである。
10

【図3C】放出後 45 ms での $2.2\text{ }\mu\text{m}$ 空気泡のサブおよびウルトラハーモニック応答ならびに関連スペクトルである。

【図3D】放出後 60 ms での $2.2\text{ }\mu\text{m}$ 空気泡のサブおよびウルトラハーモニック応答ならびに関連スペクトルである。

【図4】異なる過剰圧力についてのエネルギー-時間曲線である。

【図1】

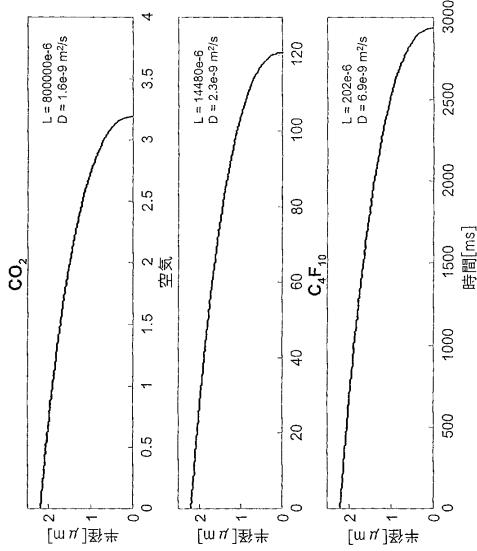


FIG. 1.

【図2】

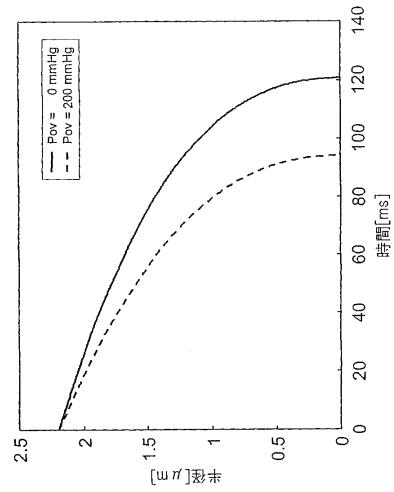


FIG. 2.

【図 3 A】

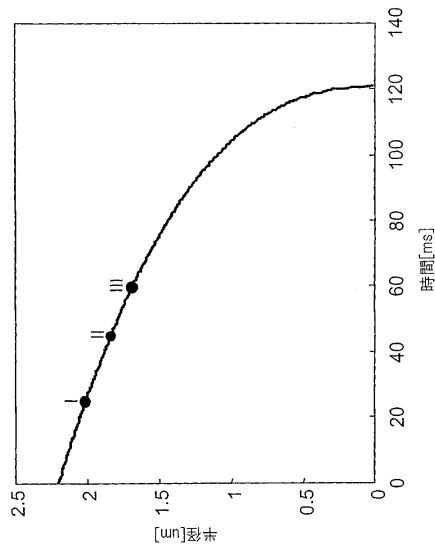


FIG. 3A.

【図 3 B】

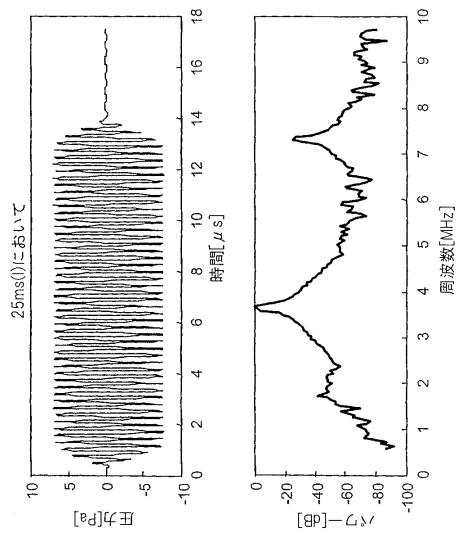


FIG. 3B.

【図 3 C】

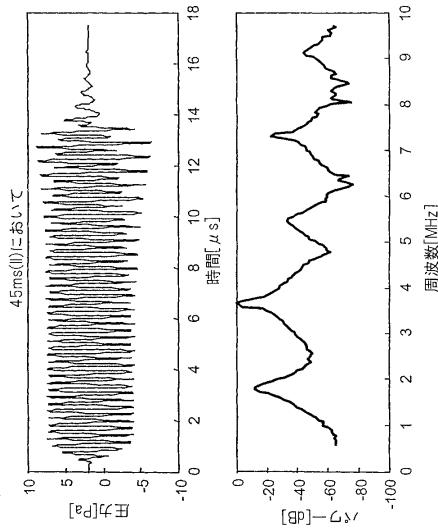


FIG. 3C.

【図 3 D】

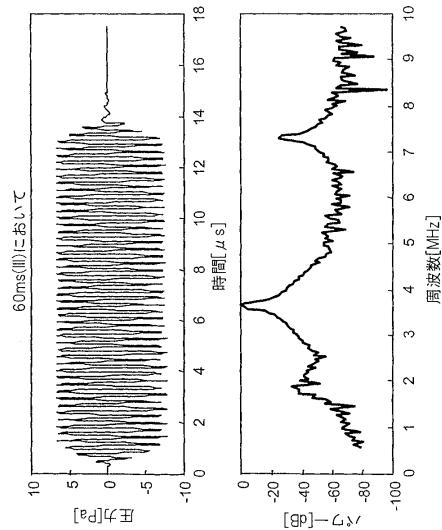


FIG. 3D.

【図4】

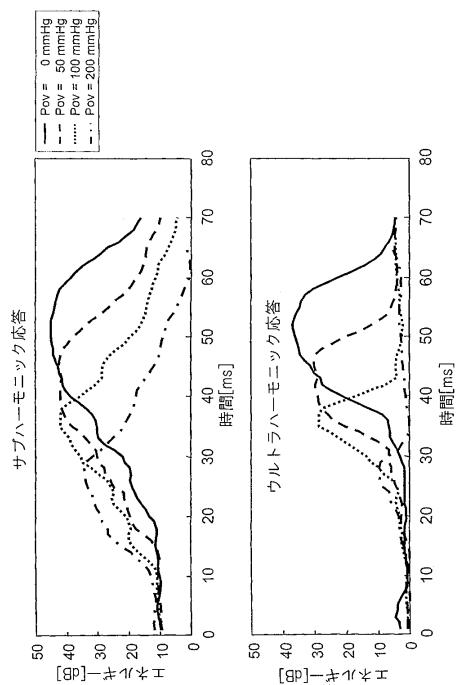


FIG. 4.

フロントページの続き

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 フランカン , ペテル ジエー . アー .

スイス国 , ツェーハー - 1207 ジュネーブ , リュ デュ トランテアン デサンブル , 23

(72)発明者 アルディティ , マルセル

スイス国 , ツェーハー - 1203 ジュネーブ , リュ ドーバン , 27

審査官 右 高 孝幸

(56)参考文献 特開昭58 - 26238 (JP, A)

特開昭59 - 164035 (JP, A)

特開平8 - 308831 (JP, A)

特開平11 - 244284 (JP, A)

国際公開第98 / 32378 (WO, A1)

国際公開第99 / 47045 (WO, A1)

国際公開第99 / 53964 (WO, A1)

国際公開第00 / 21578 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 8/00

专利名称(译)	用于测量充满流体的腔中的局部物理参数的改进方法		
公开(公告)号	JP3819845B2	公开(公告)日	2006-09-13
申请号	JP2002578814	申请日	2002-04-05
[标]申请(专利权)人(译)	BRACCO RES美国		
申请(专利权)人(译)	布拉科研究法兴ANONYME		
当前申请(专利权)人(译)	布拉科研究法兴ANONYME		
[标]发明人	フランカンペテルジェーアー ¹ アルディティマルセル ²		
发明人	フランカン,ペテル ジエー,アーティ ¹ アルディティ,マルセル ²		
IPC分类号	A61B8/04 A61B5/022 A61K49/00 A61B8/00 G01L11/06 G01N7/14 G01N15/00 G01N15/02 G01N29/036		
CPC分类号	G01N29/036 A61B8/481 G01L11/06 G01N15/02 G01N2015/0011 G01N2291/02433 G01N2291/02854 G01N2291/02872		
FI分类号	A61B8/04 A61B5/02.332.Z A61K49/00.C		
代理人(译)	青木 笃 石田 敬 西山雅也		
优先权	60/281794 2001-04-06 US		
其他公开文献	JP2004529697A JP2004529697A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及通过超声和封装或稳定的气泡远程确定充满流体的腔(例如,心腔,血管,工业容器等)中的局部物理参数。公开了一种用于远程确定流体填充腔的环境的物理局部参数的测量方法及其超声诊断方法和设备。

$$\frac{dR}{dt} = \frac{DL}{R} \left(\frac{\frac{C_i}{C_0} - 1 - \frac{2\sigma}{RP_0} - \frac{p_{ov}}{P_0}}{1 + \frac{4\sigma}{3RP_0}} \right)$$