

(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2008-519642

(P2008-519642A)

(43) 公表日 平成20年6月12日 (2008.6.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 7/00 (2006.01)	A 6 1 F 7/00 3 2 2	4 C 0 8 2
A 6 1 B 8/08 (2006.01)	A 6 1 B 8/08	4 C 0 9 9
A 6 1 N 5/06 (2006.01)	A 6 1 N 5/06 E	4 C 6 0 1
	A 6 1 N 5/06 B	
	A 6 1 N 5/06 A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁)		

(21) 出願番号	特願2007-540832 (P2007-540832)	(71) 出願人	507156554
(86) (22) 出願日	平成17年11月13日 (2005.11.13)		ケービーイー リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年7月11日 (2007.7.11)		イスラエル国 3 0 9 0 0 ジチロン ヤ
(86) 国際出願番号	PCT/IL2005/001189		アコブ、 ピー. オー. ボックス 1 6 6
(87) 国際公開番号	W02006/051542		4
(87) 国際公開日	平成18年5月18日 (2006.5.18)	(71) 出願人	507156543
(31) 優先権主張番号	60/627, 391		キスレブ、ハノッチ
(32) 優先日	平成16年11月12日 (2004.11.12)		イスラエル国 3 0 9 0 0 ジチロン ヤ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アコブ、 デレフ ハシタ ストリート
(31) 優先権主張番号	60/643, 291		3 5 ビー
(32) 優先日	平成17年1月12日 (2005.1.12)	(74) 代理人	100066692
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 浅村 皓
		(74) 代理人	100072040
			弁理士 浅村 肇
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 ナノ粒子を介した超音波治療および診断影像法

(57) 【要約】

本発明は生体物質の局部的映像化および治療に有用な、熱の局部的伝達のための装置および方法に関する。本発明の装置および方法は、癌、炎症、または組織の過増殖を含むその他の疾患の局部的治療のために、および組織の修復のために用いてよい。この方法は諸条件の下でナノ粒子に電磁放射線を照射することを含む。超音波放射線を照射すると、ナノ粒子は微小気泡を生成して熱を放射する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ナノ粒子をプレロードした細胞または組織に熱を局部的に伝達する装置であって、
(a) 前記ナノ粒子を照射して前記ナノ粒子による微小気泡の生成を誘導するようにした電磁放射線源と、
(b) 前記微小気泡を照射して前記微小気泡による熱の生成を誘導するようにした治療用超音波発生源と、
(c) 前記治療用超音波発生源に結合して前記治療用超音波源を駆動信号で駆動して治療用超音波を生成する駆動手段と、
で構成する、熱を局部的に伝達する装置。

10

【請求項 2】

前記電磁放射線源に結合して前記電磁放射線を前記細胞または組織に向ける光導体を更に備える、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 3】

前記治療用超音波源に結合する集束機器を更に備える、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 4】

前記プレロードしたナノ粒子の光熱断面積を前記ナノ粒子の少なくとも物理的な断面積まで拡大する、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

20

【請求項 5】

前記プレロードしたナノ粒子は 10^5 から 10^9 ナノ粒子 / cm^3 の範囲の濃度で存在する、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 6】

前記ナノ粒子は 3×10^5 から 3×10^7 ナノ粒子 / cm^3 の範囲の濃度で存在する、請求項 5 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 7】

前記電磁放射線源は、複数の発光ダイオード (LED) ランプ、気体フラッシュ・ランプ、ダイオード・レーザ・ポンプド・フラッシュ・ランプ、固体レーザ、ダイオード・レーザ、および気体レーザから成るグループから選択する、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

30

【請求項 8】

前記電磁放射線源は紫外線、可視線、および赤外線から成るグループから選択した放射線を与える、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 9】

前記電磁放射線は約 800 nm から約 1300 nm の範囲の赤外線である、請求項 8 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 10】

前記電磁放射線源は反復パルス・モードで放射線を与える、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

40

【請求項 11】

前記パルスの幅は 0.01 μ 秒から 10 μ 秒の範囲にある、請求項 10 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 12】

前記治療用超音波源はハウジングを備え、前記ハウジングは少なくとも 1 つの圧電変換要素を含む、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 13】

前記圧電変換要素は、水晶、チタン酸バリウム、チタン酸鉛ジルコニウム、およびポリ(フッ化ビニリデン)を含むグループから選択した材料で作る、請求項 12 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 14】

50

前記治療用超音波源は、連続波モード、パルス波モード、および変調波モードから成るグループから選択した超音波放射線を与える、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 15】

前記パルス波モードは 1 マイクロ秒から約 0.5 秒の範囲内のパルス幅を有し、また前記パルスは前記電磁放射線パルスと同期する、請求項 14 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 16】

前記治療用超音波源は約 0.5 MHz から約 7.5 MHz の周波数範囲の超音波放射線を与える、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

10

【請求項 17】

前記治療用超音波源は約 0.05 W/cm^2 から約 20 W/cm^2 の範囲のピーク・パワー・レベルの超音波放射線を与える、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 18】

前記治療用超音波源は約 0.125 W/cm^2 から約 3 W/cm^2 の範囲の平均パワー・レベルの超音波放射線を与える、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 19】

前記駆動手段は無線周波数 (RF) 信号発生器を備え、また前記 RF 信号を増幅して駆動信号を作る増幅器を更に備える、請求項 1 記載の熱を局部的に伝達する装置。

【請求項 20】

20

細胞または組織への熱の局部的伝達を誘導する方法であって、

- (a) 複数のナノ粒子を前記細胞または組織に投与し、
 - (b) 前記細胞または組織に投与したナノ粒子に電磁放射線を照射して微小気泡の生成を誘導し、
 - (c) ステップ (b) の微小気泡に超音波放射線を照射する、
- ことを含み、
前記微小気泡は前記超音波放射線を照射すると熱を放出する、熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 21】

前記ナノ粒子の濃度は 10^5 から 10^9 ナノ粒子 / cm^3 の範囲である、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

30

【請求項 22】

前記ナノ粒子の濃度は 3×10^5 から 3×10^7 ナノ粒子 / cm^3 の範囲である、請求項 21 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 23】

前記ナノ粒子は金属成分と非金属のナノ粒子とで構成するナノ粒子から成るグループから選択する、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 24】

前記金属成分は金、銀、銅、白金、パラジウム、鉛、および鉄から成るグループから選択する、請求項 23 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

40

【請求項 25】

前記非金属のナノ粒子は炭素のナノ粒子である、請求項 23 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 26】

前記ナノ粒子の光熱断面積は前記ナノ粒子の少なくとも物理的な断面積まで拡大する、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 27】

前記ナノ粒子は、電磁放射線、超音波放射線、衝撃波、またはその任意の組合せから成るグループから選択した外部刺激で照射した後、クラスタまたは凝集体を形成する前記ナノ粒子の傾向を強化する材料で被覆する、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方

50

法。

【請求項 28】

前記ナノ粒子は前記ナノ粒子がクラスタを形成するのを妨げる材料で被覆し、前記材料は外部刺激を当てると中性化する、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 29】

前記外部刺激は前記細胞または組織に補足的なナノ粒子を投与して与え、前記補足的なナノ粒子は被覆材料を中性化するように設計する、請求項 28 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 30】

前記ナノ粒子は少なくとも 1 つのタイプの分子に結合し、前記分子は細胞または組織に特定して結合する、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

10

【請求項 31】

前記結合は抗原 - 抗体錯体の形成による、請求項 30 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 32】

前記結合はリガンド - レセプタ錯体の形成による、請求項 30 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 33】

前記ナノ粒子の直径は約 10 から約 1,000 ナノメートルの範囲である、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

20

【請求項 34】

前記ナノ粒子は、球形、立方形、卵形、棒形から成るグループから選択した外形を有する、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 35】

前記ナノ粒子構造は、固体構造、コア/シェル構造、空洞構造、管形構造、および星形構造から成るグループから選択する、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 36】

前記電磁放射線は紫外線、可視線、および赤外線から成るグループから選択する、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 37】

前記赤外線は約 800 nm から約 1300 nm の範囲である、請求項 36 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

30

【請求項 38】

前記電磁放射線源は反復パルス・モードで与える、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 39】

前記パルスの幅は 0.01 μ 秒から 10 μ 秒の範囲である、請求項 38 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 40】

前記超音波放射線は連続波モードとパルス波モードから成るグループから選択したモードで当てる、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

40

【請求項 41】

前記パルスの幅は 1 マイクロ秒から約 0.5 秒の範囲内である、請求項 40 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 42】

前記超音波放射線の周波数は約 0.5 MHz から約 7.5 MHz の範囲である、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 43】

前記超音波放射線のピーク・パワー・レベルは約 0.05 W/cm² から約 20 W/cm² の範囲である、請求項 20 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

50

【請求項 4 4】

前記超音波の平均パワー・レベルは約 0.125 W/cm^2 から約 3 W/cm^2 の範囲である、請求項 2 0 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 4 5】

光導体を通して電磁放射線を照射し、前記光導体は細胞または組織の近くに置く、請求項 2 0 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 4 6】

挿入可能なアプリケーションを通して前記微小気泡に超音波放射線を照射し、前記アプリケーションの先端は細胞または組織の近くに置く、請求項 2 0 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

10

【請求項 4 7】

ナノ粒子に電磁放射線を照射する前に前記細胞または組織の刺激を最適にする電界を細胞または組織に当てるステップを更に含む、請求項 2 0 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 4 8】

悪性腫瘍の細胞または組織を処置するための、請求項 2 0 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 4 9】

悪性でない腫瘍の細胞または組織を処置するための、請求項 2 0 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

20

【請求項 5 0】

前記方法は追加の抗潰瘍治療と組み合わせて適用する、請求項 4 8 - 4 9 のいずれか 1 項記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 5 1】

血塊を溶かすための、請求項 2 0 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 5 2】

腎臓からの少なくとも 1 個の石のサイズを小さくしまたは石を除去する、請求項 2 0 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 5 3】

細胞または組織内の炎症を処置するための、請求項 2 0 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

30

【請求項 5 4】

組織を接合するための、請求項 2 0 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 5 5】

前記組織は他の組織に接合する、請求項 5 4 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 5 6】

前記組織は非組織材料に接合する、請求項 5 4 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 5 7】

標的皮膚領域の美顔治療のための、請求項 2 0 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

【請求項 5 8】

前記美顔治療は、血管障害や色素障害やアクネや見苦しい表皮形成の治療、不要な毛髪の除去、伸展線や皺の減少から成るグループから選択する、請求項 5 7 記載の熱の局部的伝達を誘導する方法。

40

【請求項 5 9】

ナノ粒子をプレロードした細胞または組織を診断するための超音波映像化装置であって、

(a) 前記ナノ粒子を照射して前記ナノ粒子による微小気泡の生成を誘導するようにした電磁放射線源と、

(b) 前記微小気泡を照射して前記ナノ粒子を投与した前記細胞または組織の超音波映像化のコントラストを強化するようにした少なくとも 1 つの映像化超音波発生源と、

50

(c) 前記映像化超音波発生源に結合して前記映像化超音波源を駆動信号で駆動して映像化超音波を生成する駆動手段と、

(d) 超音波プローブと、
で構成する超音波映像化装置。

【請求項 60】

前記電磁放射線源に結合して前記電磁放射線を前記細胞または組織に向ける光導体を更に備える、請求項 59 記載の超音波映像化装置。

【請求項 61】

前記映像化超音波源に結合する集束機器を更に備える、請求項 59 記載の超音波映像化装置。

【請求項 62】

前記プレロードしたナノ粒子の光熱断面積を前記ナノ粒子の少なくとも物理的な断面積まで拡大する、請求項 59 記載の超音波映像化装置。

【請求項 63】

前記プレロードしたナノ粒子は 10^5 から 10^9 ナノ粒子 / cm^3 の範囲の濃度で存在する、請求項 59 記載の超音波映像化装置。

【請求項 64】

前記ナノ粒子は 3×10^5 から 3×10^7 ナノ粒子 / cm^3 の範囲の濃度で存在する、請求項 63 記載の超音波映像化装置。

【請求項 65】

前記電磁放射線は可視線および赤外線から成るグループから選択した放射線を与える、請求項 59 記載の超音波映像化装置。

【請求項 66】

前記電磁放射線は約 800 nm から約 1300 nm の範囲の赤外線である、請求項 65 記載の超音波映像化装置。

【請求項 67】

前記電磁放射線源は反復パルス・モードで放射線を与える、請求項 59 記載の超音波映像化装置。

【請求項 68】

前記パルスの幅は 0.01 から 10 μ 秒の範囲である、請求項 67 記載の超音波映像化装置。

【請求項 69】

前記映像化超音波源放出モードは単パルス列とコントラスト・パルス・シーケンシング (CPS) から成るグループから選択する、請求項 59 記載の超音波映像化装置。

【請求項 70】

前記駆動手段および前記映像化超音波源は B モードで二次元超音波映像化を得るように形成する、請求項 59 記載の超音波映像化装置。

【請求項 71】

細胞または組織を超音波映像化する方法であって、

(a) ナノ粒子を前記細胞または組織に投与し、

(b) 前記細胞または組織に投与したナノ粒子に電磁放射線を照射して微小気泡の生成を誘導し、

(c) ステップ (b) の微小気泡に超音波放射を照射する、
ことを含み、前記微小気泡は前記ナノ粒子を投与した前記細胞または組織の超音波映像化のコントラストを強化する、
細胞または組織を超音波映像化する方法。

【請求項 72】

健常細胞または組織で囲まれた病変細胞または組織を診断するための、請求項 71 記載の細胞または組織を超音波映像化する方法。

【請求項 73】

10

20

30

40

50

治療上の処置中に細胞または組織を映像化するための、請求項 7 1 記載の細胞または組織を超音波映像化する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は生物物質の局所的な映像化および治療に有用な、特に組織の修復や、癌、炎症または組織の過増殖による他の疾患の局所的な治療に有用な、熱を局所的に伝達するための装置および方法に関するものである。この方法は、種々の条件下でナノ粒子に電磁放射線を照射するとナノ粒子は微小気泡を生成し、これに更に超音波放射線を照射すると熱を放出して伝播することを含む。

10

【背景技術】

【0002】

細胞および組織の局部加熱は多くの応用で望ましい。正確な局部的加熱を行うことは治療に有用であると同時に、これにより近くの細胞や組織の付随的な損傷が非常に小さくなることが分かっている。熱切除の治療効果は、癌細胞や腫瘍の破壊から、良性腫瘍およびその他の望ましくない組織の治療的または美容的除去にまで及ぶ。

侵襲性が非常に小さいことに加えて、温熱治療法は比較的簡単に実施することができるので回復時間が短くなり、また合併症の割合や入院日数が減る可能性がある。局部組織の切除に適した熱伝達法には、集束超音波、レーザ誘導熱治療、マイクロ波および無線周波数 (RF) 切除、およびナノ粒子に基づく熱切除などがある。

20

【0003】

超音波は温熱治療を体外で行う手段として優れている。超音波の治療への応用は 2 つの主要分野に分けることができる。すなわち、低強度 ($0.125 - 3 \text{ W/cm}^2$) を用いる応用と高強度 ($> 5 \text{ W/cm}^2$) を用いる応用である。約 $1 - 3 \text{ MHz}$ の周波数範囲の超音波放射線は人体内に深く浸透する。

超音波放射線に対する多くのタイプの人の組織の減衰係数 α は次式で表される。

【数 1】

$$\frac{\alpha}{f} = 1 \times 10^{-7} \text{ C}_{\text{in}}^{-1} \text{ Sec} \quad (1)$$

30

ただし、 f は MHz で表した周波数である。

[クリステンセン (Christensen) D. A. 著「超音波生物測定 (Ultrasonic Bioinstruments)」、第 4 章、Wiley John & Sons (1988 年)]。例えば、 2 MHz の超音波ビームは平均的な人の組織を 5 cm 貫通すると約 65% 減衰する。この性質により超音波は人の組織内に深く浸透することができるので、人体内の深部で細胞または組織に高体温を誘導する可能性が開かれた。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

40

低強度の超音波は、例えば物理療法において傷に対する正常な生理学的応答を刺激したり、または皮膚全体に薬を運ぶなどのプロセスを加速したりするのに共通に用いられる。かかる応用では、一般に処置時間を短くしたり超音波をパルス状で伝達したりすることにより組織の過度の加熱をできるだけ少なくするなどして、組織の付随的な損傷をできるだけ小さくする努力がなされている。低パワー密度の超音波は高体温による細胞または組織の治療には有用でない。なぜなら、病変組織と健常組織の吸収率の差が小さくまた人体内の音響特性が変るために、近くの健常な細胞または組織を傷つける恐れがあるからである。低パワーの超音波を用い、また超音波放射線に対して大きな断面積を有する造影剤を標的組織に投与することは可能で、これにより超音波放射線の沈着を局部化することができる。しかし、超音波と標的造影剤とを同時に用いることには基本的な制約がある。すなわ

50

ち、標的組織の容量内に必要な濃度の造影剤を蓄積することは非常に困難である。望ましい造影剤濃度をロードしようとする、標的組織の周りに微小気泡の層を形成して超音波放射線が標的組織の容量内に浸透するのを妨げることがある。

【 0 0 0 5 】

高強度の超音波を用いる応用は、一般に直接高体温プロセスにより組織を選択的に破壊することを目指す。高強度の超音波が介在する組織切除は、超音波エネルギーを組織に伝達する方法により類別することができる。超音波は変換器から治療する領域に直接に伝達してよい。または、超音波を集束させる結合装置が伝達に介在してよい。結合装置を介して与える場合は、間にある組織を通る超音波は通常は低強度なので比較的非破壊的である。しかし焦点では、蓄積されたエネルギーが予め定められた高強度まで上昇して、焦点またはその付近で組織の破壊が起こる。

10

【 0 0 0 6 】

一般に、高強度集束超音波（すなわち、H I F U）を用いる治療の応用では焦点で発生する熱を利用する。集束および組織切除を達成するための多数の方法および装置が開示されている（例えば、米国特許第 4, 8 8 8, 7 4 6 号、第 5, 8 9 5, 3 5 6 号、第 5, 9 3 8, 6 0 8 号、および国際特許出願 W O 9 7 / 3 5 5 1 8、W O 9 9 / 2 2 6 5 2 を参照）。

【 0 0 0 7 】

しかし、多くの場合に集束された超音波エネルギーは標的組織と健常組織との間に高密度の微小気泡雲を生成して超音波放射線をさえぎる。更に、高密度の微小気泡雲は H I F U と相互作用してキャビテーションを起こし、これにより破壊的な、または突然変異を誘発する可能性のある遊離基を形成する [ミラー (M i l l e r) 他、U l t r a s o u n d i n M e d . & B i o l . 2 2 : 1 1 3 1 (1 9 9 6 年)]。更に、人の器官は複雑な性質を有するので、H I F U を用いるときに照準の手続きが複雑になり、また誘導治療（一般にオンライン磁気共鳴映像 (M R I) 装置を用いる）を用いる必要がある。H I F U 治療の量と速度は、標的と超音波プローブとの間の近磁場内の正常な組織を破壊する可能性と標的誤差とにより制限される。

20

【 0 0 0 8 】

ナノ粒子は細胞および組織の局所の治療と診断に新たな可能性を提供する。小さいために、血管系の中を自由に循環し、腫瘍の制御されない血液細胞内に浸透し、標的組織の介在する容量を通して拡散することができる。標的物質とナノ粒子とを結合することにより、標的細胞または組織に、または腎結石などの非細胞または非組織の材料にも固着しやすくなる。十分に小さなナノ粒子は細胞膜を通して浸透することができる。これらの能力により標的組織の容量治療が可能になる。

30

ナノ粒子は前もって実質的に任意の形および構成に作ることができるので、複数の結合機構によるエネルギーの吸収を最適にすることができる。現在のところ、これらの機構には、光学的放射線の吸収の強化、磁界の結合、およびやや少ないが、超音波放射などがある。

【 0 0 0 9 】

ウエスト (W e s t) 他米国特許第 6, 5 3 0, 9 4 4 号は、一般に 1 0 0 から 2 0 0 n m のサイズの特異的な形状のナノ粒子を光熱治療に用いることについて述べている。これらのナノ粒子（ナノシェルと呼ぶ）は、規定された波長の電磁放射線の吸収が最大になるようにした形状を有する薄い金属シェルを含む。例えば、最適化されたナノシェルのピーク相互作用断面積は同じサイズの純金のナノ粒子の断面積の約 4 倍である。米国特許第 6, 6 8 5, 7 3 0 号は組織または材料を接合する熱を生成するのにこれらの粒子を用いることを開示している。

40

【 0 0 1 0 】

ヒルシュ (H i r s c h) 他 [ヒルシュ L . R . 他、P N A S 1 0 0 (2 3) : 1 3 5 4 9 - 1 3 5 5 4 (2 0 0 3 年)] は、マウスの腫瘍の治療に近赤外 (N I R) で特定のピーク吸収を持つナノシェルを用いることを記述している。彼らが適当な量のナノシ

50

エルを腫瘍の近くに注射したところ、この注射されたナノシェルは癌細胞に好んで付着した。次に、ナノシェルをロードした腫瘍に向けて外部から強いNIR光ビームを当てた。ナノシェルはビーム放射線を吸収してそのパワーを熱エネルギーに変換し、熱エネルギーは標的組織に吸収された。NIRビームを数分間照射すると、組織の温度は数mmの深さまで15℃以上高くなった。

【0011】

しかしNIRを吸収するナノ粒子を光熱治療に用いることには基本的な欠点がある。すなわち、局部加熱のためにはナノ粒子の容量濃度が非常に大きいこと必要である。例えば、NIRの吸収断面積が 0.6 cm^2 で散乱断面積が 80 cm^2 の一般的な内部組織内のNIR吸収速度を2倍にするには 2×10^9 ナノシェル/ cm^3 の濃度が必要である。NIRで最適化されたナノシェル（直径が約200nm）の拡散速度は非常に低いので、1cmより大きなサイズの腫瘍の容量内にこのような濃度を蓄積することは非常に困難である。

10

【0012】

光熱治療のもう1つの解決されていない問題は、NIRを含む電磁放射線の組織内への全浸透深さである。最適なNIR波長でも、数mmを超える深さで小さな腫瘍の温度を15℃上げるには $5 - 10 \text{ W/cm}^2$ のNIRパワー密度を長時間当てる必要がある。米国規格協会（ANSI）規則 [ANSI規則Z136.1（1993年）] は人の皮膚に長時間当てる場合は赤外光フラックスを 1 W/cm^2 未満に制限している。しきい値以上を当てると、特に皮下の逆散乱により深いやけどを生じて、光源付近の局所の内部組織の損傷がひどくなる恐れがある。

20

【0013】

NIR吸収の少ないナノ粒子を用いたり、光熱治療と他の治療モダリティとを組み合わせる必要な温度を下げたりして、この限界を克服する方法がいくつかある。チェン（Chen）他 [チェン J. 他、Nanotechnology、5（3）：473 - 477、（2005年）] は、ナノケージと呼ばれる別のタイプのNIRを吸収するナノ粒子を、主として光結合断層撮影（OCT）の造影剤として提案した。これらのナノケージのサイズは40nmなので、発現した腫瘍の余りはっきりしない血管を通して非常に早く浸透することができる。しかし一般的な内部組織の有効吸収を2倍にするのに必要なナノケージ濃度は非常に高く、 2×10^{10} ナノケージ/ cm^3 の範囲である。

30

【0014】

超音波は、適当な標的ナノ粒子と組み合わせると、高体温用の最適なエネルギー伝達ツールであろう。ワット当たりのコストが比較的低く、また人の組織内に非常に深く浸透するので、かかる応用にとって良いエネルギー源であることが分かる。残念ながら、超音波放射と相互作用する線形範囲で、悪性の血管（40 - 200nm）を通して浸透することのできるナノ粒子のサイズは非常に小さな相互作用断面積と関係する。

【0015】

ラリナ（Larina）他 [ラリナ L.V. 他、Technol Cancer Res Treat、4：217 - 226（2005年）] は超音波とナノ粒子とを結合する方法を提案している。彼らはKM20グリオーマ腫瘍を接種したマウスに、100nmおよび280nmのポリスチレン・ナノ粒子の静脈注射と組み合わせ、20kHzの高パワー超音波放射線を照射した。彼らは、超音波エネルギーの吸収は化学療法と組み合わせることによりグリオーマ組織を効果的に殺すことができることを発見した。彼らはまた、超音波を照射した微小気泡の動的な振動により間質内の化学療法拡散が高まると記述している。しかし必要なナノ粒子濃度は 1×10^{10} 粒子/ cm^3 であることが分かった。この濃度を腫瘍の容量内に作るのは非常に困難である。

40

【0016】

診断映像法は病変組織および細胞の識別と三次元位置の確認のための重要なツールである。診断映像法はまた、治療（特に侵襲性が非常に小さい処置）の途中および終了後に、生存能力のある病変細胞または組織の位置および境界を示すことができる。用いる一般的

50

な診断映像法は、超音波、MRI、およびX線である。超音波は重要な診断映像技術であって、X線とは異なり、電離放射線の有害な影響を患者に与えない。更に、磁気共鳴映像法とは異なり、超音波は比較的安価でありまた携帯用検査装置として用いることができる。映像法の原理は組織と体液との界面からの部分的反射に基づく。残念ながら、健常組織と病変組織の音響インピーダンスの差が小さい。

【0017】

現在の病変組織の超音波診断映像法は、患者に造影剤を投与した後に行う。超音波が低密度で高弾性の界面（造影剤など）に出会うと、音響インピーダンスが変化するために音波の反射が更になり、また超音波映像内の信号が更になる。造影剤の粒子のサイズは数ミクロンであり、標的組織に付着する傾向を高める付着プロモータで一般に被覆する。

10

【0018】

診断映像法では超音波プローブを患者の自由な体表面に取り付け、疑わしい組織に向けて低パワー超音波を送る。造影剤診断映像法では、一般的な平均の超音波パワーの範囲は1から125 mW / cm²であり、一般的な周波数は1から3 MHzである。動作モードは、連続またはパルス列の或るシーケンスから成る。反射されたエコーをプローブで受け、電気信号に変換し、これを適当なCPUで組織の映像に変換する。強化領域は造影剤で満たされた容量である。

【0019】

サイズが数ミクロンと小さいので、一般的な造影剤は小さな病変血管内に蓄積せず、また介在する容量内に浸透しない。したがって、超音波映像は傾向として病変組織の主血管は示すがその境界や範囲は示さない。ナノ粒子が微小気泡を生成する場合は、ナノ粒子が標的組織に付着する傾向を組織の映像化に用いてよい。残念ながら、そのサイズが100 nmより小さいナノ粒子が運ぶガスの内容は無視できる程度であり、これは映像化にほとんど役に立たない。したがって、微小気泡を生成するナノ粒子を有して、病変組織全体を映像化するのにその利点を用いることが非常に望ましい。

20

【0020】

以上のことから、治療、診断、および映像化のために、超音波放射エネルギーとナノ粒子とを結合して細胞または組織内に、強化され、局所化され、標的化された高体温を誘導するための装置および方法が必要であり、またこれを有することが非常に有利であることが認識される。

30

【課題を解決するための手段】

【0021】

本発明は細胞および組織内で治療および映像化に用いる装置および方法を提供する。本発明の主な目的はかかる細胞および組織内で、強化され、局所化され、標的化された高体温を誘導し、他方で周囲の正常な細胞および組織への付随的な損傷をできるだけ小さくすると共に、病変組織の境界および容量を正確に映像化する手段を与えるための装置および方法を提供することである。

【0022】

本発明は、予期しなかったことであるが、加熱されたナノ粒子のクラスタまたは凝集体が生成する蒸気の微小気泡を低パワー超音波放射線により安定させて伝播することのできる領域のパラメータがあることを開示する。本発明は更に、安定化された微小気泡により超音波放射線の局所的な吸収が劇的に増えることを開示する。吸収された超音波放射線は熱に変換され、熱は微小気泡の環境に放出される。本発明はまた、安定化された微小気泡の断面積が大きいために、これまでの周知の方法に比べて、或る程度の熱を放出するのに必要なナノ粒子の濃度は非常に低いことを開示する。

40

【0023】

本発明では、電磁放射線を強く吸収するナノ粒子を細胞または組織に投与し、電磁放射線で照射して微小気泡を誘導してよい。次にこれらの細胞または組織に超音波放射線を照射すると微小気泡に効果的に吸収され、他方で熱が周囲に放出される。

50

本発明の教示は、熱を細胞または組織に局部的に伝達する従来の周知の方法に比べて優れている。なぜなら、標的領域での必要なナノ粒子の濃度が低く、また超音波パワー密度の必要な平均強度が低いからである。

【0024】

1つの態様では、本発明はナノ粒子をプレロードした細胞または組織に熱を局部的に伝達する装置を提供する。この装置は、

(a) ナノ粒子を照射して前記ナノ粒子による微小気泡の生成を誘導するようにした電磁放射線源と、

(b) 微小気泡を照射して前記微小気泡による熱の生成を誘導するようにした治療用超音波発生源と、

(c) 治療用超音波発生源に結合して前記治療用超音波源を駆動信号で駆動して治療用超音波を生成する駆動手段と、

で構成する。

【0025】

電磁放射線源は、複数の発光ダイオード(LED)ランプ、気体フラッシュ・ランプ、ダイオード・レーザ・ポンプド・フラッシュ・ランプまたは固体レーザ、ダイオード・レーザ、または気体レーザを含むグループから選択してよいが、これらに限定されるものではない。

電磁放射線は、当業者に周知の種々の方法で細胞または組織にプレロードしたナノ粒子に伝達することができる。或る実施の形態では、この装置は更に、電磁放射線を電磁波源から細胞または組織に向ける光導体を備える。1つの実施の形態では、光源からの電磁放射線を光導体に結合するには、1個以上の適当なレンズ、レンズ・アレイ、1個以上の集中鏡、またはそれらの組合せを用いる。

【0026】

或る実施の形態では、ナノ粒子を照射するのに用いる電磁放射線は、紫外線、可視線、および赤外線から成るグループから選択する。現在好ましい1つの実施の形態では、電磁放射線は約800から約1300nmの範囲の赤外線である。電磁波の動作モードは、反復パルスか、または適当なナノ粒子から微小気泡を生成するのに適した任意の他の時間シーケンスでよい。現在好ましい1つの実施の形態では、電磁波源の動作モードは0.01から10マイクロ秒の範囲のパルス幅を持つパルス・モードである。

【0027】

電磁放射線源は、複数の発光ダイオード(LED)ランプ、気体フラッシュ・ランプ、ダイオード・レーザ・ポンプド・フラッシュ・ランプまたは固体レーザ、ダイオード・レーザ、または気体レーザを含むグループから選択してよいが、これらに限定されるものではない。超音波源は、連続で、変調され、わずかに集束する機器に結合してよく、また1個以上のセラミック変換器または他の適当な超音波発生変換器を含む。

【0028】

別の実施の形態では、治療用超音波の線源(ここでは「治療用超音波源」とも呼ぶ)はハウジングを備え、このハウジングは少なくとも1つの圧電変換要素を含む。或る実施の形態では、圧電変換要素は、水晶、チタン酸バリウム、チタン酸鉛ジルコニウム、およびポリ(フッ化ビニリデン)を含むグループから選択した材料で作られる。

【0029】

別の実施の形態では、駆動手段は無線周波数(RF)信号発生器と、RF信号パルスを増幅して駆動信号を作る増幅器とで構成する。1つの実施の形態では、駆動手段は電気ケーブルを通して治療用超音波源に結合し、この電気ケーブルを通して駆動信号を前記治療用超音波源の圧電変換要素に与えるようにする。一般に、駆動手段は治療用超音波源から離して置き、過剰な振動および過剰な熱が交換されるのを避ける。

【0030】

或る実施の形態では、治療用超音波源は0.5から7.5MHzの周波数範囲の超音波放射線を生成する。超音波は好ましくは約0.05から約20W/cm²のピーク・パワ

10

20

30

40

50

ー・レベルで与える。本発明は以下に、 $0.1 \sim 2.5$ から 3 W/cm^2 の平均パワー・レベルの低強度の超音波放射線を与えれば、本発明の教示に従って作られる微小気泡がかなりの熱を生成するのに十分であることを開示する。超音波放射線は連続波としてまたはパルス波として与えてよい。超音波放射線のパルス幅は好ましくは $1 \mu\text{s}$ から 0.5 s の範囲である。

【0031】

或る実施の形態では、この装置は治療用超音波源に結合する集束装置を更に備える。

別の実施の形態では、プレロードしたナノ粒子は 10^5 から 10^9 ナノ粒子/ cm^3 の範囲内の、好ましくは 3×10^5 から 3×10^7 ナノ粒子/ cm^3 の範囲内の濃度で存在する。別の実施の形態では、ナノ粒子は電磁波源のために強化された光熱断面積を有する。すなわち、光熱断面積は少なくともナノ粒子の物理的断面積まで強化する。

10

【0032】

別の態様では、本発明は細胞または組織への熱の局部的伝達を誘導する方法を提供する。この方法は、

- (a) ナノ粒子を細胞または組織に投与し、
 - (b) 細胞または組織に投与したナノ粒子を電磁放射線で照射して微小気泡の生成を誘導し、
 - (c) ステップ(b)の微小気泡に超音波放射線を照射する、
- ことを含む。前記微小気泡は超音波放射線を放射すると熱を放出する。

20

【0033】

或る実施の形態では、ナノ粒子は電磁放射線で強化された光熱相互作用断面積を特徴とするクラスタを形成するように設計する。

別の実施の形態では、粒子は金属または炭素などの非金属材料で作ってよい。粒子はクラスタを形成する傾向を強化する材料で被覆してよい。粒子の寸法は一般に数十ナノメートルから約 1000 ナノメートル程度であり、球形、立方形、卵形、棒形を含む任意の望ましい外形を有してよい。ナノ粒子の構造は、固体、コア/シェル、空洞、管形、星形などでよい。或る実施の形態では、ナノ粒子の直径は約 10 から約 $1,000 \text{ nm}$ の範囲である。

【0034】

或る実施の形態では、ナノ粒子は 10^5 から 10^9 ナノ粒子/ cm^3 の濃度で、好ましくは 3×10^5 から 3×10^7 の濃度で、細胞または組織に投与する。

30

細胞または組織に投与するナノ粒子は一般に、クラスタ化または凝集を妨げる材料（例えば、ポリエチレングリコール）で被覆する。クラスタ化はいくつかの機構によりトリガする。例えば前記材料でナノ粒子を被覆し、電磁放射線、超音波放射線、および衝撃波などの外部刺激を与えてその反クラスタ化作用を除去することによりトリガする。または、放射線を吸収するナノ粒子の投与と共に第2のタイプのナノ粒子を投与する。第2のタイプのナノ粒子はある種の材料で被覆する。この材料は、外部刺激により活動化すると放射線を吸収するナノ粒子の反クラスタ化被覆を中和して、クラスタ化または凝集を誘導する。

【0035】

40

別の実施の形態では、ナノ粒子のクラスタ化の傾向は電磁波源または超音波源によりトリガする。或る好ましい実施の形態では、クラスタ化の傾向は、最初に細胞または組織に投与したナノ粒子と相互作用する補足的なナノ粒子を追加することによりトリガする。更に別の実施の形態では、ナノ粒子は標的細胞または組織上にクラスタで付着する傾向を強化するように設計する。現在好ましい実施の形態では、ナノ粒子は標的細胞または組織の代謝活動が活発になるとクラスタ化する傾向が強まるよう設計する。

【0036】

投与したナノ粒子は、当業者に周知の任意の適当な方法を用いて組織または人体内の望ましい位置に向けてよい。1つの実施の形態では、投与したナノ粒子は、例えば、抗原-抗体錯体およびリガンド-レセプタ錯体を含む適当な化学組織を用いて望ましい位置に向

50

ける。好ましい或る実施の形態では、抗原 - 抗体結合を用いて向ける。

【 0 0 3 7 】

更に別の実施の形態では、超音波放射線は1つ以上の源から、標的の細胞または組織上に適当に集束するように設計して照射する。好ましくは、超音波放射線は侵襲性が最も小さいアプリータを用いて、例えばカテーテルの末端に設けた適当な超音波源を用いて、内部照射する。或る別の実施の形態では、電磁放射線はまた侵襲性が最も小さい分散光導体を用いて内部照射する。

【 0 0 3 8 】

別の実施の形態では、電磁放射線および超音波放射線の治療は、細胞または組織を敏感にするようにそのパラメータを最適化した電界を前に当てた細胞または組織に対して行う。

10

或る実施の形態では、この装置および/または方法を用いて癌を治療する。別の実施の形態では、この装置および/または方法を適用して悪性でない腫瘍を治療する。どちらの場合も、この方法は単独で用いてよく、または他の治療と組み合わせて用いてよい。

【 0 0 3 9 】

別の実施の形態では、本発明の装置および/または方法は、血塊を溶かし、腎結石を碎き、炎症または望ましくない皮膚状態を治療するのに用いる。

更に別の或る実施の形態では、この装置および/または方法は組織を接合するのに用いる。組織を接合する方法は、皮膚の傷の縫合、血管の吻合、目の修復、神経の修復、軟骨の修復、肝臓の修復などの処置に用いてよい。或る実施の形態では、この方法は組織を非組織材料に接合するのに用いる。

20

【 0 0 4 0 】

別の実施の形態では、この装置および/または方法は標的皮膚領域の美顔治療に用いる。美顔治療は、血管障害や色素障害やアクネや見苦しい表皮形成などの治療、不要な毛髪の除去、伸展線や皺の減少などを含むが、これらに限定されるものではない。

本発明は更に、ナノ粒子を用いて細胞および/または組織を明確に局部的に映像化する装置および方法を提供する。ナノ粒子を細胞および/または組織に投与し、次に電磁放射線を照射して微小気泡を生成し、細胞または組織の超音波映像化のコントラストを強化する。

【 0 0 4 1 】

別の態様では、本発明はナノ粒子をプレロードした細胞または組織を診断するための超音波映像化装置を提供する。この装置は、

30

(a) ナノ粒子を照射して前記ナノ粒子による微小気泡の生成を誘導するようにした電磁放射線源と、

(b) 微小気泡に照射して前記ナノ粒子を投与した前記細胞または組織の超音波映像化のコントラストを強化するようにした映像化超音波発生源と、

(c) 映像化超音波発生源に結合して前記映像化超音波源を駆動信号で駆動して映像化超音波を生成する駆動手段と、

(d) 超音波プローブと、

で構成する。

40

【 0 0 4 2 】

1つの実施の形態では、診断に用いるプレロードしたナノ粒子は金属で構成する。現在好ましい別の実施の形態では、金属ナノ粒子はクラスタを形成するその傾向を強化する材料で被覆する。粒子の寸法は数十ナノメートルから約1000ナノメートル程度であり、用いる電磁放射線は可視線または赤外線である。

或る映像化の実施の形態では、電磁放射線は可視線および赤外線から成るグループから選択する。現在好ましい1つの実施の形態では、電磁放射線は可視線である。放射線は単一または複数の光パルスとして当ててよく、パルス幅は0.01から10マイクロ秒の範囲である。

【 0 0 4 3 】

50

或る実施の形態では、映像化超音波発生源（ここでは「映像化超音波源」とも呼ぶ）は、微小気泡を安定させるのに適した超音波と、疑わしい組織を映像化するのに適した超音波とを提供するようにする。2つのタイプの波は1つの発生源で作ってもよいし、2つの別個の発生源から与えてもよい。

【0044】

1つの実施の形態では、微小気泡の安定化を誘導しまた保持するのに低強度の連続的な超音波放射線を用いる。別の実施の形態では、映像化のための好ましい放出モードはパルス列（反復が多くて狭いパルス）である。現在好ましい1つの実施の形態では、パルス周波数は1から3 MHzの範囲である。好ましいパルス・ピーク・パワーは診断映像化についてのFDA許可レベルより低い。1つの実施の形態では、ピーク・パワーは125 mW / cm²より低い。

10

【0045】

或る実施の形態では、映像化超音波源は、温度および凝固レベルなどの追加の組織パラメータを得るためのパルス・シーケンシング（CPS）放出モードで用いる。1つの実施の形態では、プローブ信号はBモードで処理して、疑わしい組織の二次元映像および/または追加の組織パラメータの分布を得る。

【0046】

更に別の態様では、本発明は細胞または組織を超音波映像化する方法を与える。この方法は、

20

- (a) ナノ粒子を細胞または組織に投与し、
 - (b) 細胞または組織に投与したナノ粒子を電磁放射線で照射して微小気泡の生成を誘導し、
 - (c) ステップ(b)の微小気泡に超音波放射線を照射する、
- ことを含む。前記微小気泡は前記ナノ粒子を投与した前記細胞または組織の超音波映像化のコントラストを強化する。

【0047】

1つの実施の形態では、本発明の超音波映像法は健常細胞または組織に囲まれた病変細胞または組織を診断するのに用いる。

別の実施の形態では、本発明の超音波映像法は治療上の処置中の映像化に用いる。

本発明の他の目的、機能、および利点は以下の説明および図面から明らかになる。

30

【実施例】

【0048】

定義

ここで用いる「エネルギー源」は、電磁スペクトル、超音波、磁界、電界、マイクロ波放射線、レーザ放射線などの任意のまたは全ての領域からの放射線を含む、任意のおよび全ての形の刺激を含む。

ここで用いる「光」は電磁放射線を意味する。

ここで用いる「電磁放射線」は互いに直角に伝播する電界および磁界を有する放射線と定義し、更に以下のものに限定する。すなわち、マイクロ波、赤外線、可視線、紫外線、X線、ガンマ線、および宇宙線である。ここで用いる「電磁放射線」は無線周波数放射線は含まない。

40

【0049】

ここで用いる「ナノ粒子」は1から1000ナノメートルの直径を有し、300から2000 nmの間の比較的狭いスペクトル幅で電磁放射線の強い吸収を示す任意のサイズ、形、構造、または形態を有する、単一粒子またはナノ粒子のクラスタまたは凝集体としての粒子と定義する。

ここで用いる、ナノ粒子を或る位置に「伝達する」ことは、その位置に付着し、隣接し、または十分近接したナノ粒子の位置決めに影響を与え、ナノ粒子から生成された微小気泡が生成する全ての熱をその位置に転送し、これによる局所的環境の全ての映像化が望ましい位置の映像化を含むようにすることと定義する。

50

【0050】

ここで用いる「標的の」という用語は、抗原 - 抗体結合、リガンド - レセプタ結合、およびその他の化学結合の相互作用と、直接注入などの非化学的手段とを用いることを含む。

ここで用いる「クラスタ」は組織の表面上に広がる複数のナノ粒子と定義する。「凝集体」という用語は三次元構造で凝集する複数のナノ粒子と定義する。

ここで用いる「腫瘍」という用語は任意の腫脹または腫大を含む。ここで用いる腫瘍は新生物も指す。

【0051】

ここで用いる「良性の腫瘍」という用語は、転移を形成せず、また近くの組織を侵しまたは破壊しない腫瘍と定義する。ここで用いる「悪性の腫瘍」という用語は、周囲の組織を侵し、通常は転移を生成し、また除去後に再発しやすい腫瘍と定義する。

ここで用いる「癌」という用語は各種の悪性の新生物と定義する。

【0052】

ここで用いる「抗体」という用語は、抗原上の特定のエピトープに特定して結合することができる免疫グロブリン分子を指す。ここで用いる抗体は、IgG、IgM、IgA、IgD、IgEなどの任意の免疫結合剤を広く指すものとする。抗体は自然源からまたは組換え源から得られる正常な免疫グロブリンでよく、また正常な免疫グロブリンの免疫活性部分でよい。抗体は一般に免疫グロブリン分子の四量体である。本発明の抗体は、例えば、多クローン性の抗体、単クローン性の抗体、Fv、Fab、F(ab)₂、並びに単鎖抗体および人体適応抗体を含む種々の形で存在してよい。

【0053】

ここで用いる「自己免疫病」という用語は自己免疫反応から生じる疾患と定義する。自己免疫は自己抗原に対する不適当で過剰な反応である。例えば、アディソン病、グレーブ病、多重硬化、粘液水腫、悪性の貧血、リウマチ熱、慢性間接リウマチ、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎などを含むが、これらに限定されるものではない。

ここで用いる「炎症」という用語は、身体の傷、感染、または局所的免疫反応により起こる分泌液、血漿タンパク質、および白血球の局所的蓄積の一般的用語である。これはまた炎症反応とも呼ばれている。炎症反応を起こしている組織を侵す細胞を炎症細胞または炎症浸潤物と呼ぶことが多い。

ここで用いる「局所的」は望ましい領域に実質的に制限されて、この領域外に散在することは、あるとしてもごくわずかであることを意味する。

【0054】

(本発明の好ましいモード)

本発明の装置および方法は、電磁放射線とナノ粒子との光熱相互作用により微小気泡を生成した後、この微小気泡に超音波放射線を照射することに基づいて行なわれる、極めて局所的な、標的を定めた、侵襲性が最も小さな治療方式に適している。ナノ粒子を動物の望ましい細胞または組織に投与するには任意の標準的な方法を適用してよい。本発明の方法を用いて治療してよい動物は、人、牛、馬、豚、犬、猫、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、ネズミ、マウス、鳥、鶏などを含むが、これらに限定されるものではない。

【0055】

ナノ粒子が細胞または組織に投与でき、かつ大きな電磁放射線の吸収断面積を有する限り、本発明の装置および方法は特定のタイプのナノ粒子に限定されるものではない。例えば、ナノ粒子は誘電体コアおよび金属シェルで構成してよく、またかご構造を有し、または棒形または管形を有してよい。ナノ粒子のサイズは数nmから1ミクロンの範囲である。

【0056】

電磁放射線を吸収するナノ粒子

電磁放射線を吸収するナノ粒子は一般に、金、銀、銅、白金、パラジウム、鉛、鉄などの金属成分を含むが、例えば炭素などの非金属材料で作ってもよい。一般に金が最も好ま

10

20

30

40

50

しい。金のナノ粒子は生理学的な諸条件の下で不活性なので、一般に生物学および生物医学の応用で用いられる。また吸収および拡散特性が強いことが知られている。生体分子リガンドで機能化された金のナノ粒子は、生物学的組織染色、薬および遺伝子の伝達、および生理学的計測応用においてキャリアおよびラベルとして用いられている。これについて、任意の金属粒子を金で被覆してよい。コロイド状の金の粒子の光学的応答は表面プラズモンとして知られる集合的な電子励起により強化される。これは、ナノ粒子の物理的な断面積に比べて同じかまたは大きい吸収断面積を形成する。[ゲラバイド (Yguerabide) J. およびゲラバイド E. E. I. 理論、Anal Biochem. 262: 137-56 (1998年)]。金のナノ粒子は異方性吸収特性を有し、その方向は入射する光放射線に対して変化する。

10

【0057】

ナノ粒子共鳴は無放射で減衰する（一般に量子効率は数パーセント）ので、光吸収によるエネルギーの多くは熱に変換する。したがって、吸収率の高いナノ粒子の共鳴照射はナノ粒子の微視的な環境を局部的に強く加熱する。更に、その光放射は時間と共に衰えずまた飽和限界もない。

【0058】

金のナノシェルは、1つ以上の金のシェル層で被覆された誘電体（例えば、シリカ）のコアで構成する金属ナノ粒子の一種である。金のナノシェルは金のコロイドと同様な物理特性を、特に光に対する金の集合的な電子応答による強い光吸収を有する。最大プラズモン共鳴ピークのスペクトル位置はコアの半径とシェルの厚さとの比に依存し、またコアおよびシェルの誘電関数に依存する。誘電コアが存在すると、金のシェル材料だけで作られる固体ナノ粒子に比べて、プラズモン共鳴が波長の長い方にシフトする。

20

【0059】

ナノスケールの材料科学の最近の活動により金属のナノ粒子の光物理学に関する知識ベースが更に広がり、今ではプラズモンで強化された反応に物理的な構造が劇的な影響を与えることは明らかである。詳しく述べると、棒、長円体、三角形などの異方性金属のナノ粒子の光共鳴は球形のものより強く周波数に特有であって、そのサイズ、形、および粒子間結合の関数として同調させることができることが分かった。[ジェンセン (Jensen) T. 他、J. Cluster Sci. 10: 295-317 (1999年); エル・セイド (El-Sayed) M. A., Ace. Chem. Res. 34: 257-64 (2001年)]。

30

【0060】

プラズモン共鳴の重要な特徴は形状異方性に対する感度が高いことである。隔離された対称ナノ粒子は一般に単一の共鳴周波数をサポートするが、異方性粒子（棒、三角形、長円体など）は少なくとも1つの追加のプラズモン・モードを示す。円筒形のナノ棒の場合は、この第2の（縦の）プラズモン・モードの周波数は主として粒子の縦横比により決まり、NIR内で深く赤シフトする。理論的にも実験的にも、4:1の縦横比を持つ金のナノ棒は800nmを中心とする縦のプラズモン共鳴を示すが、9:1の縦横比を持つナノ棒は1.3μmを中心とする共鳴を示すことが分かった[前出のジェンセン T. 他、前出のエル・セイド M., Yu Y. Y., 他、J. Phys. Chem. B 101: 6661-6664 (1997年)]。

40

【0061】

縦横比が大きいナノ粒子の1つのタイプはナノチューブであって、一般に炭素で作られる。ナノ棒と同様に、これも2つの共鳴波長で光を吸収し、縦のものはIRの方にシフトする。炭素のナノチューブは治療物質を空洞容量内で運ぶことができる。このペイロードはナノチューブを加熱すると放出される。

【0062】

光共鳴の非常に鋭敏な「同調性」はナノ粒子に全く特有の特性である。このスペクトル同調領域は近赤外の800-1300nmおよび1600-1850nmの「水窓」を含む。この領域は生理学的な透過率が高く、光学的な生物映像化および生物計測の応用に

50

最も適したスペクトル領域であることが示されている。スペクトル半値全幅 (F W H M) もナノ粒子のサイズの関数として変化してよい。一般に、ピーク吸収断面積が大きいほどスペクトル F W H M は減少する。

【 0 0 6 3 】

電磁放射線を吸収するナノ粒子の生成

ナノシェル・タイプのナノ粒子は、ウエスト (W e s t) 他の米国特許第 6 , 5 3 0 , 9 4 4 号に記述されて方法で生成してよい。簡単に述べると、ナノメートルのサイズの金の粒子をシリカ球 (コア) の分散に加えて、オルガノシラン・リンカーの存在の下にコア表面に種を形成する。化学還元反応 (例えば、 H Au Cl_4 から) を用いて種をつけたコア表面に追加の金を沈着させる。最後に、ナノ粒子分散を化学剤から洗い落として、清浄な金のナノシェルの分散を残す。

10

【 0 0 6 4 】

ナノケージ・タイプのナノ粒子はチェン (C h e n) J . 他に記述されている方法で生成してよい [チェン J . 他、*N a n o l e t t e r s*、5 (3)、p . 4 7 3 - 4 7 7 (2 0 0 5 年)]。このプロセスではポリビニール・ピリドン (p y r r i d o n e) と予め生成した銀のナノキューブの分散とを混合する。色が安定するまで H Au Cl_4 の溶液をゆっくり加え、強く攪拌し、室温まで冷却する。次に、分散を飽和 Na Cl 溶液で洗い流して A g Cl 沈殿物を溶解し、再び洗い流して、清浄な金のナノケージの分散を残す。

20

【 0 0 6 5 】

ナノ粒子を細胞または組織内にロードする

本発明のナノ粒子は、特定の化学的な相互作用 (例えば抗原 - 抗体結合など) を伴う標的方式を用いて、または好ましくは本発明に係るナノ粒子を含む薬合成物を伝達してナノ粒子を望ましい領域に単に伝達することにより、細胞または組織に投与してよい。治療の方向すなわち標的は患者の細胞および / または組織の表面でよく、または他の内部の場所

でよい。
投与の望ましい形に従って、種々のタイプの薬合成物を本発明の教示に従って用いてよい。

【 0 0 6 6 】

水性合成物は、薬学的に許容されるキャリアおよび / または水性媒体内に溶解しおよび / または分散した有効な量のナノ粒子を含む。ここで用いる「薬学的におよび / または薬理的に許容できる」という用語は、適当に動物に投与したときに不都合な、アレルギー性の、および / または他の有害な効果を生じることのない分子エンティティおよび / または合成物を指す。ここで用いる「薬学的に許容できるキャリア」は、溶剤、分散媒体、被覆、抗菌剤、抗真菌剤、等浸透圧剤、および / または吸収遅延剤などを含むが、これらに限定されるものではない。薬学的に許容できるキャリアの使用はこの技術で周知である。薬合成物は補足的な活動化成分を更に含んでよい。

30

【 0 0 6 7 】

或る実施の形態では、薬合成物は非経口投与用に処方する。例えば、静脈、筋内、皮下、病巣内、および腹膜経路を介した注射用に処方する。一般にかかる合成物は、溶液または懸濁液として作ってもよいし、注射する前に液体を加えると溶液および / または懸濁液にしやすい固体の形で作ってもよいし、また調合薬は乳状にしてもよい。

40

本発明のナノ粒子合成物は中性および / または塩の形の合成物に処方してよい。ナノ粒子の機能を妨げない限り、当業者に周知の任意の薬学的に許容できる塩を用いてよい。

【 0 0 6 8 】

滅菌注射溶液は、活性化合物を (特に適当な溶液内の必要な量内のナノ粒子を、必要に応じて上に述べた他の成分と共に) 組み込んだ後、ろ過滅菌して作る。一般に分散は、基本的な分散媒体および / または上に述べた必要な他の成分を含む滅菌伝達物内に種々の滅菌活性成分を組み込むことにより作る。滅菌注射溶液を作るための滅菌粉末の場合は、好ましい製造方法は真空乾燥法および / または冷凍乾燥法である。これらの方法を用いると

50

、活性成分の粉末と、前に無菌ろ過した溶液からの任意の追加の望ましい成分とを加えたものができる。直接注射用の一層および／または非常に濃縮した溶液を作ることとも考えた。この場合は、DMSOを溶媒として用いて高速で浸透させて、高濃度の活性剤を小さな標的領域に伝達することを考えた。

【0069】

処方した後で溶液を、投薬処方と両立する方法によりおよび／または治療上有効な量だけ投与する。処方の投与は上に述べた注射可能な溶液のタイプなどの種々の投薬方法で容易にできるが、薬物投与カプセルなどを用いてもよい。

【0070】

ナノ粒子合成物の他の薬学的に許容できる形式には、例えば、経口投与用のタブレットおよび／または他の固体、リポソーム処方、持続投与型カプセル、および／またはクリームなどの現在用いられている任意の他の形がある。点鼻液および／またはスプレー、エアゾールおよび／または本発明のナノ粒子の吸入薬合成物を用いてもよい。点鼻液は通常水溶液で、点滴および／またはスプレーで鼻腔に投与するよう設計する。

【0071】

他の投与方法に適した別の処方としては膣坐剤および／またはペッサリがある。直腸ペッサリおよび／または坐薬を用いてもよい。坐剤は種々の重さおよび／または形の固体投薬形式であり、通常は直腸、膣、および／または尿道に挿入して投薬する。挿入後、坐剤は体腔液内で軟化し、融解し、および／または溶解する。一般に坐剤では、従来のバインダおよび／またはキャリアは例えばポリアルキレン・グリコールおよび／またはトリグリセドを含んでよい。

【0072】

本発明の他の伝達方法は、少なくとも1つのナノ粒子と結合する1つ以上の脂質で構成する合成物を含む。脂質は、水に溶けずまた有機溶剤で抽出できることを特徴とする物質である。脂質は、例えば、細胞質内で自然に発生する脂肪小滴や、長鎖脂肪炭化水素やその誘導剤（脂肪酸、アルコール、アミン、アミノ・アルコール、アルデヒドなど）を含む当業者に周知の化合物のクラスで構成する物質を含む。上に述べた例は限定するものではなく、ここで特に指定した以外の、当業者が脂質と理解する化合物も本発明の合成物および方法として含む。

【0073】

脂質は自然に発生しまたは合成する（すなわち、人が設計しまたは作る）。しかし脂質は通常は生物学的物質である。生物学的脂質は周知であって、例えば、中性脂肪、リン脂質、ホスホグリセリン酸塩、ステロイド、テルペン、リソリピド（*lysolipid*）、スフィンゴ糖脂質、糖脂質、サルファチド（*sulfatide*）、エーテルおよびエーテル結合脂肪酸を持つ脂質および重合可能な脂質、およびこれらの組合せを含む。

【0074】

特定の実施の形態では、脂質はリポソームを含む。リポソームは封入された脂質二分子層または集合体の生成により形成される種々の単一および多層の脂質伝達物を含む一般的な用語である。リポソームの特徴は、一般にリン脂質を含む二分子層薄膜を持つ小胞構造と、一般に水合成物を含む内部媒体とを有することである。

【0075】

多層リポソームは水媒体により分離された複数の脂質層を有する。これらは、リン脂質を含む脂質が過剰の水溶液内で浮遊するとき自然に形成される。脂質成分は閉じた構造を形成する前に自己再配列を行って、脂質二分子層の間に水および溶解した溶質を取り込む。脂溶性の分子または脂溶性の領域を持つ分子も脂質二分子層内に溶解しまたは結合してよい。

【0076】

或る実施の形態では、ナノ粒子は、例えばリポソームの水の内部に封入され、リポソームの脂質二分子層内に組み入れられ、リポソームとナノ粒子の両方に結合する連結分子を介してリポソームに付着し、リポソーム内に閉じ込められ、リポソームと複合体を形成し

10

20

30

40

50

てよい。

本発明で用いるリポソームは当業者に周知の種々の方法で作ってよい。リン脂質は水の中に分散されたとき、脂質と水のモル比に従ってリポソーム以外の種々の構造を形成してよい。モル比が小さいときはリポソーム構造が望ましい。

【0077】

リポソームのサイズは合成の方法に従って変わる。本発明のリポソームは種々のサイズを有してよい。或る実施の形態では、リポソームの外径は小さくて、例えば、約100nm未満、約90nm、約80nm、約70nm、約60nm、約50nm未満である。かかるリポソームを作るとき、ここに述べた、または当業者に周知の任意の手続きを用いてよい。リポソームを作る他の非制限的な例は米国特許第4,728,575号、第4,737,323号、第4,533,254号、第4,162,282号、第4,310,505号、および第4,921,706号に記述されている。資質小胞およびその製法の包括的概説は「リポソーム技術(Liposome Technology)」(1984年、グレゴリアディス(Gregoriadis)G.編、CRC Press Inc. Boca Raton, Florida、Vol I、II、III)に記述されている。

10

【0078】

リポソームは細胞と相互作用して4つの異なる機構を介して作用物質を伝達する。すなわち、マクロファージおよび/または好中球などの細胞内皮系の食細胞によるエンドサイトーシス、非特異的な弱い疎水力および/または静電気力による、および/または細胞表面成分との特定の相互作用による、細胞表面への吸着、リポソームの脂質二分子層のプラズマ膜への挿入とリポソームの内容の細胞質への同時放出によるプラズマ細胞膜との融合、および/またはリポソームの内容と結合せずにリポソーム脂質の細胞膜および/または垂細胞膜へおよび/またはその逆への転送、である。リポソームの処方を変えることにより、働く機構を変えてよい。ただし一度に1つ以上の機構が働いてよい。

20

【0079】

或る実施の形態では、リガンドをリポソームに加えると、望ましい細胞または組織へのナノ粒子含有リポソームの伝達が容易になる。リガンドを加えることにより、大量のナノ粒子を伝達するこれらのリポソームの能力を落とさずに標的への伝達を行うことができる。これにより、特定の細胞、組織、および器官への伝達が可能になると考えられる。リガンドに基づく伝達系の標的選択性は異なる細胞のタイプ上のリガンド・レセプタの分散に基づく。標的リガンドは脂質錯体と非共有的または共有的に結合してよく、また種々の方法によりリポソームに接合してよい。

30

【0080】

標的リガンドは錯体の疎水性部分内に固定させるか、または錯体の親水性部分の反応末端基に付着させてよい。標的リガンドは反応基への連結(例えば、親水性重合体の遠位端で)を介してリポソームに付着させてよい。好ましい反応基には、アミノ基、カルボン酸基、ヒドラジド基、およびチオール基などがある。標的リガンドと親水性重合体との結合は当業者に周知の有機化学の標準的な方法により行ってよい。或る実施の形態では、標的リガンドの全濃度は約0.01から約10%モルでよい。

40

【0081】

標的リガンドは標的領域の特徴的な成分に特有な任意のリガンドである。好ましい標的リガンドは、多クローン性または単クローン性の抗体、抗体フラグメント、またはキメラ抗体などの蛋白質、酵素、またはホルモン、または単糖、オリゴ糖、多糖などの砂糖を含む。例えば、ディスイアログングリオシド(dissialoganglioside)GD2は、神経芽細胞腫、黒色腫、小細胞肺癌腫、神経膠腫、ある種の肉腫などの、神経外胚葉性腫瘍内で識別された腫瘍抗原である。抗ディスイアログングリオシドGD2の単クローン性抗体を含むリポソームは、リポソームが腫瘍抗原を発現する細胞を標的にするのを助けるのに用いられている。別の非制限的な例では、乳癌および婦人科癌の抗原に特有の抗体が、米国特許第5,939,277号に記述されている。別の非制限的な例では、

50

前立腺癌に特有の抗体が米国特許第 6, 107, 090 号に記述されている。したがって、当業者に周知の抗体を用いて、本発明のナノ粒子を特定の組織および細胞のタイプに向けてよいと考えられる。本発明の或る実施の形態では、考慮した標的リガンドは、インテグリン、プロテオグリカン、糖タンパク質、レセプタ、またはトランスポータと相互作用する。適当なリガンドは標的器官の細胞に特有な、または腫瘍などの局所的な病状の結果として血液循環に曝された標的器官の構造に特有なものを全て含む。

【0082】

本発明の或る実施の形態では、細胞の形質導入を強化し、標的細胞の形質導入を増加し、または望ましくない細胞の形質導入を制限するために、抗体または循環ペプチド標的部分（リガンド）を脂質錯体と結合する。この方法は周知である。例えば、哺乳類中枢神経系の細胞を特定して標的にするリボソームについては米国特許第 5, 786, 214 号に記述されている。リボソームは本質的に N - グルタリルホスファチジルエタノールアミン、コレステロール、およびオレイン酸で構成され、神経膠に特有の単クローン性抗体がリボソームと結合する。単クローン性抗体または抗体フラグメントを用いて動物内の特定の細胞、組織、または器官（例えば、脳、心臓、肺、肝臓など）に向けて伝達してよいと考えられる。

10

【0083】

更にナノ粒子は、レセプタを介して、および / または脂質またはリボソームで構成する標的化伝達物を介して、標的細胞に伝達してよい。これらは、標的細胞内で起こるレセプタを介したエンドサイトーシスによる高分子の選択的摂取を利用する。種々のレセプタは細胞のタイプに特有の分布をするので、この伝達方法は本発明に更なる選択性を加える。

20

【0084】

このように、本発明の或る態様では、リガンドは標的細胞集団に特に発現するレセプタに対応するように選択する。細胞に特有のナノ粒子伝達および / または標的化伝達物はリボソームと組み合わせた特定の結合リガンドを含んでよい。伝達するナノ粒子をリボソーム内に収め、特定の結合リガンドをリボソーム膜内に機能的に組み込む。このようにリボソームは標的細胞のレセプタに特定して結合して、内容を細胞に伝達する。かかるシステムは、例えば、上皮増殖因子（EGF）レセプタの上方調節を示す細胞にレセプタを介して核酸を伝達するのに EGF を用いるシステムを用いると、機能的であることが示されている。

30

【0085】

更に別の実施の形態では、特有の結合リガンドは、細胞に特有の結合を指示する 1 つ以上の脂質または糖タンパク質で構成してよい。例えば、米国特許第 5, 432, 260 号は、ポリペプチドのバックボーンに結合すると、砂糖マンノシル、フコシル、または N - アセチル・グルコサミンは高い親和性のマンノーズ・レセプタを結合することを開示している。本発明のナノ粒子は、同じ方法で標的細胞または組織に特定して伝達することができると考えられる。

【0086】

葉酸および葉酸レセプタも細胞の標的化に有用であるとの記述がある（米国特許第 5, 871, 727 号）。この例では、ビタミン葉酸を錯体に結合する。葉酸レセプタはそのリガンドに高い親和性を有し、肺や乳房や脳の腫瘍などの複数の悪性の細胞系の表面上に過剰に発現する。メトトレキサートなどの抗葉酸剤を標的リガンドとして用いてもよい。トランスフェリンを介した伝達システムは、トランスフェリン・レセプタを発現する広範囲の複製細胞を標的にする。

40

【0087】

当業者が認識するように、本発明の装置および方法は、試験管内または体内の実験的処理を含む種々のタイプの実験、治療、および診断の処理に用いることができる。

本発明の装置および方法は細胞または組織に適用することができる。細胞は腫瘍組織などの組織の一部でよい。

或る実施の形態では、細胞は、少なくとも 1 つの皮膚、骨、神経細胞、軸索、軟骨、血

50

管、角膜、筋肉、筋膜、脳、前立腺、乳房、子宮内膜、肺、脾臓、小腸、血液、肝臓、睾丸、卵巣、頸部、結腸、皮膚、胃、食道、脾臓、リンパ節、骨髄、腎臓、末梢血、胚細胞、または腹水細胞 (a s c i t e c e l l)、およびそれらの全ての癌を含んでよいが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 8 8 】

別の実施の形態では、組織は本発明のナノ粒子で形質転換する細胞を含んでよい。組織は有機体の一部または有機体から分離されたものでよい。或る実施の形態では、組織は、含脂肪細胞、歯槽、エナメル芽細胞、軸索、基底細胞、血液（例えば、リンパ球）、血管、骨、骨髄、脳、乳房、軟骨、頸部、結腸、角膜、胚、子宮内膜、内皮、上皮、食道、筋膜、繊維芽細胞、小胞、神経節細胞、グリア細胞、杯細胞、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、筋肉、神経細胞、卵巣、脾臓、末梢血、前立腺、皮膚、小腸、脾臓、幹細胞、胃、睾丸、腹水細胞、およびそれらの全ての癌を含んでよいが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 8 9 】

追加の生体内分析では、特定の欠陥を有するように処理した、または本発明の装置および方法が有機体内の種々の細胞または組織に影響を与える能力を測定するのに用いるマーカを身に付けた、遺伝形質転換動物を含む種々の動物モデルを用いる。サイズや、取扱いの容易さや、その生理学および遺伝子的体質の情報から、特に遺伝形質転換に関して、マウスが好ましい実施の形態である。しかし、ネズミ、ウサギ、ハムスタ、モルモット、アレチネズミ、ウッドチャック、猫、犬、羊、ヤギ、豚、牛、馬、猿（チンパンジ、テナガザル、ヒヒを含む）などの他の動物も適している。

【 0 0 9 0 】

ナノ粒子による微小気泡の生成

本発明の教示に従って、ロードされたナノ粒子にまず電磁放射線を照射して微小気泡を作る。

吸収粒子（ナノ粒子、吸収するナノ粒子のクラスターまたは凝集体）に連続電磁放射線を照射すると、吸収されたパワーが周囲の組織に移って組織の温度が上がる。しかし同じ吸収する粒子にパルス電磁放射線を照射すると、その温度は一時的に上がるが、熱が周囲の小さな領域に拡散するに従って下がる。或る電磁パワー・フラックスを超えると粒子温度はしきい値を超えて、周囲の小さな液体領域はキャビテーション微小気泡の形で蒸発する。

【 0 0 9 1 】

十分短いパルスで加熱するとき、ピーク粒子温度の増加 ΔT は次式で表される。

【数 2】

$$\Delta T = \frac{3P_p t_p}{4\pi p C_p r_m^3} \quad (2)$$

ただし、 P および t_p は放射線のパワーおよびパルス幅、 σ はその放射線の波長の粒子吸収断面積、 p 、 C_p 、 r_m はそれぞれ粒子の密度、熱容量、半径（または厚さの半分）である。パルスの後、粒子温度は粒子のサイズおよび粒子・液体薄膜熱伝達係数に大きく依存する定数で指数関数的に下がる。

【 0 0 9 2 】

しかし、周囲の液体への熱伝導のために、実際の粒子温度の上昇は非常に遅い。実際の温度上昇は電磁放射線のパルス幅および粒子半径に依存する。時間に依存する粒子相対温度は次の常微分方程式から計算できる。

【数 3】

$$\frac{dh}{dt} = \frac{\Delta T}{\tau_p} - \frac{T}{t_s} \quad \text{where}$$

$$t_s = \frac{4r_m^2}{27a} \quad a = \frac{k}{\rho C_f} \quad (3)$$

ただし、 k および a はそれぞれ水の熱伝導率および熱拡散率、 t_s は元のレベルの $1/e$ になるまでの相対温度低下時間、 T は周囲を超える粒子相対温度である。100 nm の金のナノ粒子の場合は、緩和時間 t_s は約 10 nsec である。 $t_p < t_s$ のとき電磁パルス加熱が有効であることは容易に示すことができる。

【0093】

液圧および表面張力のため、微小気泡の核形成に必要な最低粒子温度は 100 よりかなり高い。例えば、微小気泡形成のためにそのしきい値に必要なメラノソーム粒子のピーク温度は約 200 であることが分かっている。ナノ粒子では、核形成のしきい値温度は 150 であることが分かっている。

【0094】

式(3)をしきい値温度について解くと、微小気泡の核形成に必要な最小電磁パルス・エネルギー密度を予測することができる。パルス・エネルギー密度は t_p が減少するに従って減少する。式(3)の要素を調べると、第1項は $1/r_m$ と共に増加するが、第2項は $1/r_m^2$ と共に増加することが分かる。言い換えると、核形成に必要なレーザ・パワーのピークは $1/r_m^2$ と共に増加してよい。実際に、ザロフ (Zharov) 他 [ザロフ V. P. 他、J. Phys. D: Appl. Phys. 38: 2571-2581 (2005年)] は、分離されたナノ粒子 (そのサイズは本発明に係る) から微小気泡を生成するのに必要なレーザ・パルスのエネルギー密度の範囲は 3 - 50 J/cm² であり、したがってこれは治療には用いられないことを実験的に発見した。

【0095】

ロー (Loo) 他 [前出] は、ナノ粒子が腫瘍組織上でクラスタを形成する傾向があることを発見した。クラスタの一般的なナノ粒子の内容の範囲は 5 - 50 近接粒子である。測定によると、クラスタ間の一般的な距離は数ミクロンである。

ナノ粒子のクラスタは同じ質量の球形固体ナノ粒子に比べて非常に高い $\Delta T/t_s$ 比を有する。例えば、27個の 100 nm のナノ粒子のクラスタの $\Delta T/t_s$ は1個の 300 nm のナノ粒子のそれぞれの比の3倍である。これは、微小気泡はクラスタ状に配置された小さなナノ粒子から生成できることを意味する。本発明は部分的に、ナノ粒子のクラスタのこの性質に基づいている。なぜなら、100 nm より小さなナノ粒子だけが悪性の血管を通して容易に拡散することができるし、40 nm のナノ粒子なら細胞内にでも拡散できるからである。

ザロフ他 [前出] は、8 nsec、633 nm のレーザ・パルスでは、反復可能な核形成しきい値が約 500 mJ/cm² であることを発見した。1 - 2 ミクロン・レベルより低いクラスタ内では、このしきい値は粒子間の距離が減少すると共に減少する。彼らは、しきい値は組織温度が上昇すると共に減少することも発見した。

【0096】

刻々と生成される微小気泡を低パワー超音波放射線が安定させる能力は微小気泡の直径および寿命に依存する。熱損失がなく、ナノ粒子の熱は蒸気に 100% 変換されると仮定すると、生成される微小気泡の直径は次式から計算することができる。

【数 4】

$$D_v = \left[\frac{n_p \delta T \rho C_p r_m^3}{8 \rho_v \lambda_v} \right]^{1/3} \quad (4)$$

ただし、 n_p および δT はそれぞれクラスタ内のナノ粒子の数および約 100 を超えるその相対温度、 ρ_v および λ_v はそれぞれ蒸気の密度および潜熱である。蒸気の凝縮が速いので、実際の微小気泡のピーク・サイズは非常に小さい。微小気泡の寿命はその容積と表面積との比（すなわち、 r_m ）に依存し、また非凝縮ガスの内容にも依存する。これらは微小気泡シェル上の蒸気の凝縮速度に強く影響を与える。

【0097】

ブレネン (Brennen) [ブレネン C. E.、キャビテーションおよび気泡の動力学 (Cavitation and Bubble Dynamics), 第 4 章: 振動する気泡の動力学 (Dynamics of oscillating bubbles)、Oxford University Press (1995 年)] は、微小気泡成長に関する膨大な数の出版物を調べて、気泡を安定させるのに必要な超音波圧力のしきい値の式を導いた。彼の式は広範囲の気泡直径について実験データと一致する。例えば、水中の直径 5 ミクロンの気泡は 2 MHz で約 0.7 バール、すなわち 100 mW/cm² の超音波ピーク圧力を用いて安定させることができる。低パワー超音波放射線では共鳴周波数の微小気泡の成長は非常に遅く、数十秒かかる。より小さな微小気泡の吸収断面積は非常に小さくなる。例えば、5 MHz での共鳴微小気泡のサイズは 4 ミクロンであるが、3 ミクロンの微小気泡の断面積は $4\pi r_b^2$ から 50% 低下する。

【0098】

このように、3 MHz の低パワー超音波放射線は、4 から 7 ミクロンの範囲のサイズの寿命の短い微小気泡を安定させるのに十分である。ナノ粒子のクラスタに電磁パルス照射すると 1 - 2 ミクロンの過渡的な微小気泡が生成される。これは MHz の超音波放射線としてはまだ大きな相互作用断面積を有する。したがって、安定化に必要な超音波ピーク圧力は約 0.1 MPa (すなわち低パワー超音波放射線) であろう。

【0099】

図 1 は微小気泡の安定化に必要な超音波のピーク圧力のしきい値を微小気泡の半径の関数としてプロットしたものである。この図は微小気泡の直径の座標 80 に対する 2 本の曲線から成る。すなわち、ゆっくり作られる微小気泡の安定化しきい値 85 を実線で示し、過渡的なほとんどが蒸気の微小気泡のしきい値 87 を点線で示す。2 MHz での超音波パワー密度の座標 84 と、これに平行な対応するピーク圧力の座標 82 を示す。

【0100】

本発明は以下に、低パワー超音波放射線を用いて標的細胞または組織に熱を局部的に伝達するための装置および方法を開示する。ナノ粒子を投与した後で標的組織に短い電磁パルスを照射すると過渡的な微小気泡雲が生成される。微小気泡雲に低パワー超音波放射線を照射すると、これが安定になると同時に超音波パワーは多数の標的細胞または組織と結合する。1 つの実施の形態では、ナノ粒子は、運ばれた非凝縮ガスを解放しまたは近くの組織から非凝縮ガスを生成するように設計する。このように、ナノ粒子に電磁パルスを照射すると或る非凝縮ガスの内容を持つ微小気泡が生成される。かかる微小気泡壁の上の蒸気の凝縮速度は蒸気だけの微小気泡に比べて非常に低い。また、非常に低い超音波パワー密度でかかる微小気泡を安定させることができる。

【0101】

超音波放射線

ここで用いる「超音波」という用語は機械的振動から成るエネルギーの 1 つの形を指し、その周波数は非常に高く、人に聞こえる範囲を超える。超音波スペクトルの周波数の

下限は一般に約 20 kHz と考えてよい。多くの超音波診断応用では 1 から 15 MHz の範囲の周波数を用いる [ウエルズ (Wells) P . N . T . 編、臨床診断における超音波 (Ultrasonics in Clinical Diagnosis)、第 2 版、Churchill Livingstone 出版、Edinburgh, London & NY (1977 年)]。この明細書で用いる「超音波」という用語は、診断用、治療用、および集束用の超音波を含むものである。

【 0 1 0 2 】

超音波放射線は光と同様に、非常に正確に標的に集束させることができる。超音波放射線は光より深く組織内に集束させることができるので、全組織または全器官内に浸透させる必要がある応用に一層適している。超音波の別の重要な利点は刺激が侵襲性であることであって、各種の診断および治療の応用に用いられる。例えば、超音波は医療用映像化技術で、また整形外科治療で周知である。脊椎動物への超音波の応用に適した計測器は広く利用可能であって、この技術で周知である。

10

【 0 1 0 3 】

超音波は診断と治療の両方の応用に用いられている。診断ツールとして映像化に用いるとき、一般に照射する超音波のエネルギー密度は最大約 100 mW / cm² (FDA 推奨) である。ただし、最大 750 mW / cm² のエネルギー密度も用いられている。理学療法では、超音波は一般に最大約 3 から 4 W / cm² の密度のエネルギー源として用いられる (WHO 推奨)。他の治療の応用では、一層高強度の超音波を用いてよい。かかる強度は超音波放射線を集束させることにより達成される。

20

集束超音波により、侵襲性プローブを用いずに熱エネルギーを伝達することができる。集束超音波の別の形は高強度集束超音波 (HIFU) である (例えば、ムサトフ (Mousatov) 他により概説されている [ムサトフ他、Ultrasonics 36 (8) : 893 - 900 (1998 年)]

【 0 1 0 4 】

標的組織が微小気泡で充満されているとき、超音波放射線の沈着速度は大幅に増加する。超音波放射線への単一ガスの微小気泡の拡散断面積はその共鳴直径の近くで $4\pi R^2$ である。しかし減衰と拡散との結合効果により全有効減衰は増加する。例えば、Optison (登録商標) 造影剤の微小気泡雲 (2×10^6 気泡 / cm³ で、平均サイズが 2.2 ミクロン) は 3.5 MHz で 15 - 10 dB / cm の安定な減衰係数を有する [ウ (Wu) 他、前出]。したがって、組織の吸収を 0.6 から 2.0 dB / cm に増やすには、 2×10^5 微小気泡 / cm³ という非常に低い微小気泡濃度で十分である。

30

【 0 1 0 5 】

本発明の或る実施の形態では、診断用超音波と治療用超音波との組合せを用いてよい。この組合せは制限するものではなく、当業者が認識するように、超音波の任意の種類の組合せを用いてよい。更に、超音波を当てることにより微小気泡雲および放出熱が安定する限り、超音波のエネルギー密度、周波数、および照射時間を変えてよい。

別の実施の形態では、周囲の組織を傷つけずに、すなわち、影響をうける周囲の組織内の細胞が 10 % 未満、好ましくは 5 % 未満、更に好ましくは 1 % 未満になるようにして、細胞または組織に影響を与えるのに十分な強さで超音波を標的細胞または組織に当てる。

40

【 0 1 0 6 】

1 つの実施の形態では、超音波エネルギーを照射するパワー密度は、約 0.05 から約 20 W / cm²、好ましくは約 1 から約 15 W / cm² である。

別の実施の形態では、超音波エネルギーを照射する周波数は約 0.15 から約 10 MHz である。好ましくは、超音波エネルギーを照射する周波数は約 0.5 から約 7.5 MHz である。一般に、照射時間は約 10 ミリ秒から約 60 分、好ましくは約 1 秒から約 5 分である。

周波数が約 0.015 から約 10 MHz の範囲で、音響パワー密度が約 0.05 から約 10 W / cm² の超音波エネルギーを標的に照射するとよい (例えば、WO 98 / 52609 参照)。しかし別の仕様として、例えば、音響パワー密度が 20 W / cm² を超え

50

る超音波エネルギーを短時間照射してもよい。

【0107】

超音波は連続的に、または変調された強度の形で当ててよい。このように、超音波は連続波の超音波または変調されたパルス波の超音波でよい。1つの実施の形態では、パワー密度が0.3から 3 W/cm^2 の超音波を連続波として当てる。パルス波の超音波を用いる場合は更に高いパワー密度を用いてよい。好ましくは、超音波は多数のパルスの形で当てる。このように、連続波とパルス波（超音波を脈動的に伝達する）の両方を用いてよい。

【0108】

1つの実施の形態では、最小の必要な超音波エネルギー密度は、細胞または組織に付着しまたはこれを囲むナノ粒子に電磁放射線パルス当てて生成した微小気泡を安定させるための必要度により決定する。

別の実施の形態では、ナノ粒子をロードした組織に断続的な光パルスと連続的なまたは変調された超音波放射線とを照射して、標的組織内に高密度の微小気泡集団を生成して維持する。本発明は以下に、この動作モードにより、FDA規定限界に近い低パワー密度の光パルスおよび超音波を用いて標的組織の診断および治療を行うことが可能であることを示す。

【0109】

ナノ粒子のローディング

上に述べたように、ナノ粒子を標的細胞または組織にロードするのに種々のタイプの薬合成物を用いてよい。ローディング法は、患者の細胞および/または組織の表面または他の内部の場所を標的にするなど、望ましい治療により決定する。

或る実施の形態では、約 10^5 から 10^9 ナノ粒子/ cm^3 、好ましくは約 3×10^5 から 3×10^7 ナノ粒子/ cm^3 を標的組織にロードする。ナノ粒子は好ましくは、一般にクラスタ当たり5 - 50ナノ粒子を含むクラスタとして組織表面に付着させる。1つの実施の形態では、各ナノ粒子のパラメータは次の通りである。すなわち、直径 150 nm 、熱特性は $\alpha = 0.003\text{ cm}^3/\text{V} \cdot \text{sec}$ 、 $\rho = 10\text{ gr/cm}^3$ 、 $C_p = 0.6\text{ J/gr}$ 、 $k = 1.0\text{ J/m}$ 、NIR放射線の平均クラスタ光熱断面積は $5 \times 10^{-9}\text{ cm}^2$ 、である。

【0110】

かかる一般的なクラスタに 10 nsec 、 20 mJ/cm^2 のNIRパルスを照射すると、その温度は 500 だけ上がる（周囲の液体に熱伝導損失がないと仮定する）。薄膜の熱転送およびクラスタの自己熱シールドを考慮すると、クラスタの冷却時定数は 30 nsec と推定される。しかしかかるエネルギー密度ではクラスタ温度は 200 を超え、ほとんどの沈着エネルギーは蒸発に変わり、一般的な生成された蒸気微小気泡のサイズは約4ミクロンに達する。

【0111】

ナノ粒子は望む細胞または組織の位置に到着してはじめてクラスタ化することが望ましい。ナノ粒子が血流内で凝集またはクラスタ化すると血管を通して標的細胞内に拡散する能力が減少しまたは妨げられる。本発明では、標的組織に付着した後または付着中にナノ粒子のクラスタを形成するための任意の方法を用いてよい。例えば米国特許第6,616,946号に記述されているように、例えば、促進物質をナノ粒子からの光で解放することによりクラスタ化を得ることができる。または、1つのタイプのナノ粒子を細胞または組織に投与して標的組織に付着させ、次に、クラスタ化を促進する物質で被覆した補足タイプのナノ粒子を細胞または組織に投与して、各クラスタ内のナノ粒子の数を増やす。

【0112】

或る実施の形態では、直接に、または抗原-抗体またはリガンド-レセプタ付着機構を介して、ナノ粒子を細胞表面に付着させる。ナノ粒子を標的細胞の近くにまたは標的組織内に保持する別の方法を用いてもよい。一般に陽電子放射断層撮影法（PET）スキャニング装置を用いて細胞または組織の代謝活動を体内映像化する手段として、最近、放射性

10

20

30

40

50

染料が提案されている。これらの染料材料の分子構造は代謝活動が高い領域内で保持時間が長くなるよう設計する。保持時間の長い同等の材料を用い、かかる材料と相互作用するようにナノ粒子の構造、材料、および被覆を設計し、これらの材料の高濃度の領域でナノ粒子の凝集をトリガすることができる。これにより、代謝が強化された領域内でナノ粒子凝集体を蓄積することが可能になる。１つの実施の形態では、ナノ粒子は、代謝活動が高い領域内で蓄積する傾向のある化学物質が存在するときにクラスタ化または凝集をトリガするように設計する。

【 0 1 1 3 】

装置および方法

本発明では２つのタイプの装置を提供する。１つのタイプは治療の応用に適し、別のタイプは診断の応用に適している。２つのタイプの違いは超音波源にある。治療用の超音波発生源は熱に変換される連続的なまたは擬似連続的な超音波放射線を与え、診断用の映像化超音波発生源は微小気泡雲を保持するのに十分な低強度の超音波放射線を出すよう設計する。

【 0 1 1 4 】

１つの態様では、本発明の装置は、電磁放射線源と、治療用超音波発生源と、治療用超音波発生源に結合して前記治療用超音波発生源を駆動信号で駆動して治療用超音波を生成する駆動手段とで構成する。

まず、この装置で処置する細胞または組織にナノ粒子を投与する。治療中、電磁波源および超音波源は細胞または組織を照射する。

【 0 1 1 5 】

例を示すと、患者の体内にある組織の、特に患者の体の外表面の近くにある組織の治療に適した機器の現在好ましい実施の形態を図２に示す。本発明に適したナノ粒子を標的組織１に投与する。ナノ粒子は主としてクラスタとして組織の細胞に付着するよう、または主として血管内に凝集体として保持されるよう設計する。電磁波源８は電磁パルスを生成する。電磁パルスは光導体９に統合してその中に導入され、結合ユニット１０を通り、十分広くて均一な電磁ビーム１２を形成して、患者の皮膚１４を通して標的組織１を照射する。駆動手段１７により駆動される集束超音波源１６を患者の皮膚１４の近くに置き、適当なジェル２０を用いて超音波放射線２２の大部分を、電磁波源８により照射された標的組織１の容量に結合する。ナノ粒子のクラスタに電磁ビーム１２を照射する度に微小気泡雲２４が生成される。微小気泡雲は超音波放射線２２のパワーの一部を吸収して熱に変え、これを標的組織１の容量に放出する。治療中は、電磁波源は反復的であって、望ましい微小気泡密度を標的組織１の容積内に維持する。

【 0 1 1 6 】

本発明の現在好ましい１つの実施の形態に従って実施する治療中の標的組織の詳細な図を図３に示す。ステップ１では、適当なナノ粒子３５を標的組織１に投与して、標的組織の血管３８および微細血管４２内に蓄積させる。ナノ粒子３５の一部は血管４２の壁を通して拡散し、標的細胞４５の間の介在する容量を通して移動する。一方で、これらのナノ粒子の一部は標的細胞上に固着し、その大部分は細胞表面にクラスタを形成する。クラスタおよび凝集体にパルス電磁ビーム１２を照射すると（ステップ２）、皮膚１４に浸透してクラスタおよび凝集体の周りに微小気泡を生成し、これが微小気泡雲２４を形成する。微小気泡雲２４は超音波放射線２２と相互作用して超音波パワーの一部を熱に変え、熱は周囲の標的組織に放出される（ステップ３）。このように、ステップ２を繰り返して、望ましい微小気泡密度を標的組織１の容量内に維持してよい。電磁波源８は反復電磁パルスを生成してよい。

【 0 1 1 7 】

上に述べた治療中の標的細胞の詳細を図４に示す。投与した適当なナノ粒子３５は微細血管４２の壁を通して浸透し、標的組織の細胞４８上にクラスタ５０として蓄積する。クラスタ５０にパルス電磁ビーム放射線を照射するとクラスタは放射線を吸収し、これを熱に変えて周囲の液体に放出し、各ナノ粒子の回りに沸騰する核を生成する。核は合体して

過渡的な微小気泡 5 2 を形成し、急速に膨張してミクロンのサイズを超える。各微小気泡は超音波放射線 2 2 と相互作用して、循環的に膨張および収縮して微小気泡 5 2 の容量を大きくする。微小気泡 5 2 は超音波放射線との平衡平均サイズに達し、他方で超音波放射線 2 2 と近くの細胞 4 8 とのエネルギー媒介者として働き、熱を標的細胞に放出する。治療中はステップ 3 を何度も繰り返して、標的組織 1 の容量内の望ましい微小気泡密度を維持してよい。

【 0 1 1 8 】

また標的組織 1 に投与したナノ粒子 3 5 の一部は標的組織 1 の微細血管 4 2 内にまたは標的組織内に凝集体 5 8 を形成する。各凝集体 5 8 にパルス電磁ビーム 1 2 を照射すると凝集体 5 8 の回りに微小気泡 5 2 が生成される。上に述べたプロセスと全く同様に微小気泡は超音波放射線 2 2 と相互作用し、或る平衡サイズまで膨張する。超音波放射線 2 2 との相互作用中に、微小気泡 5 2 は超音波からエネルギーを吸収して熱を周囲の血液に放出する。

10

【 0 1 1 9 】

1 つの実施の形態では、この機器を治療の応用に用いるとき、光源は断続的にすなわちパルス・モードで動作させ、他方で治療用の超音波源は連続でまた高いデューティ・サイクルで動作させてよい。現在好ましい 1 つの実施の形態では、電磁波源はパルス赤外光源である。現在好ましい別の実施の形態では、超音波放射線の周波数は 0 . 5 から 7 . 5 M H z の間である。

更に別の実施の形態では、超音波放射線源を駆動手段で駆動して超音波パルスを生成する。超音波パルスのタイミングは電磁放射線パルスと同期して、ナノ粒子のクラスタの回りに生成される一層小さな微小気泡も安定させる。次に、超音波源を連続モードまたは変調モードに切り換えて、微小気泡雲からの熱放出を誘導する。

20

【 0 1 2 0 】

別の態様では、本発明は細胞または組織への熱の局所的な伝達を誘導する方法を提供する。この方法は、細胞または組織にナノ粒子を投与し、細胞または組織に投与したナノ粒子に電磁放射線を照射して微小気泡の生成を誘導し、形成された微小気泡に超音波放射線を照射することを含む。超音波放射線を照射すると前記微小気泡は熱を放出する。

或る実施の形態では、本発明の装置および / または方法は癌細胞の増殖を止めまたは抑えるのに有効な量の微小気泡を生成するのに適したナノ粒子と共に働く。別の実施の形態では、この方法および装置は悪性でない腫瘍の治療に適用される。どちらの場合も、この方法は単独に用いてもよいし、他のタイプの治療と組み合わせてもよい。

30

【 0 1 2 1 】

1 つの実施の形態では、ナノ粒子のサイズは約 1 0 から約 1 0 0 0 ナノメートルの範囲でよく、その構造は電磁波源に対する断面積が大きくなるよう設計する。別の実施の形態では、電磁放射線は好ましくは 8 0 0 から 1 3 0 0 n m の範囲の赤外線である。好ましい動作モードは、0 . 0 1 から 1 0 マイクロ秒の範囲のパルス幅のパルス・モードである。

【 0 1 2 2 】

或る実施の形態では、ナノ粒子は金属で、そのサイズは 2 0 から 2 0 0 n m の範囲であり、ある種の刺激を与えると標的細胞上のクラスタ化または他のナノ粒子との凝集を促進する層で被覆する。凝集体はその電磁波源の波長に対する光熱断面積が大きい。現在好ましい 1 つの実施の形態では、クラスタまたは凝集体内の平均のナノ粒子の数は 5 から 5 0 の範囲である。

40

【 0 1 2 3 】

好ましくは、ナノ粒子に光パルス放射線を照射する。特定して述べると、光放射線は、皮膚表面を通してまたは針または内視鏡内で標的組織内に挿入した光導体を介して、患者に伝達してよい。同様に、超音波エネルギーはナノ粒子をロードした組織の近くに侵襲性が最も小さいカテーテルで届けてよい (例えば、ローゼンシャイン (R o s e n s c h e i n) 他の米国特許第 5 , 9 8 4 , 8 8 2 号を参照のこと。この特許は特殊な金属ワイヤを通して超音波エネルギーを転送するカテーテルを用いた癌治療法を開示している)。ナ

50

ノ粒子が十分な電磁放射線フラックスを吸収すると微小気泡の集団が標的組織内に生成され、超音波放射線と相互作用して、標的組織内での有効な超音波パワー沈着を安定させまた促進する。

【0124】

本発明の装置および方法が周知の装置より優れている理由は、患者内の標的組織の深さや位置に関わらず、超音波エネルギーが余り減衰せずにこの標的組織に到達するからである。光ノ超音波カテーテルを用いることにより、吸収ノ拡散する器官の背後にある問題の領域内で高体温治療を行うことができる。これらの問題の領域は、脳、前立腺、肺、および多くの他の問題の位置にある癌組織を含む。

【0125】

応用

・治療への応用

本発明の教示では、ナノ粒子のクラスタまたは凝集体に電磁放射線を照射すると微小気泡が生成される。超音波放射線と微小気泡とが相互作用すると局部熱が生成される。この局部の高体温は、例えば腫瘍（悪性または良性）、炎症反応、または自己免疫疾患などの種々の臨床条件で有用である。これは、例えば癌細胞の増殖を止めまたは抑えることにより主治療として用いることができる。または、熱は例えば化学療法または遺伝子治療などの他の主治療を強化することができる。

細胞を殺しまたは静止させるには、ナノ粒子、放射線、およびノまたは追加の作用物質を1個以上の細胞に伝達し、細胞を殺しまたは分裂を妨げるのに有効な量の微小気泡を生成する。好ましくは、薬合成物の1つ以上の形でナノ粒子を標的細胞に伝達する。

【0126】

本発明の或る実施の形態では、本発明の装置および方法を他の治療と組み合わせて適用する。治療の実施中に、大きな吸収断面積を持つナノ粒子に光パルス照射して微小気泡を生成する。これらの微小気泡と照射した超音波放射線とが相互作用して熱を標的細胞または組織に放出し、また動的ストレスを組織構造に与える。このストレスにより、介在する容量を含めて標的組織内に治療合成物および追加のナノ粒子が速く浸透する。最初は接近できなかった標的組織内にかかる治療合成物およびナノ粒子を浸透させることにより、標的細胞または組織の治療が成功しまた完了する可能性が高くなる。

【0127】

図5は本発明の現在好ましい1つの実施の形態に係る、内部の標的組織の治療を示す。患者の体内深くに存在する標的組織（以後「深い組織」と呼ぶ）1に適当なナノ粒子35を投与すると、ナノ粒子は主としてクラスタとして組織の細胞に付着しまたは凝集体として主として血管内に保持される。カテーテル103内に埋め込まれた光導体9に電磁波源8を結合し、生成された電磁波パルスをもその中に導入する。標的組織1内に挿入中の光導体9は挿入可能な先端が保護する。光導体9はディスペンサ・アプリケーションタ105に結合する。アプリケーションタ105は、挿入中は電磁放射線透過チューブ104により保護する。ディスペンサ・アプリケーションタおよびその保護チューブ104は均一な放射状の電磁放射線12を出して、標的組織1の容量のかなりの部分を照射する。駆動手段17により駆動される超音波源16は、超音波放射線を導くのに適した金属ワイヤ110に結合する。金属ワイヤ110はカテーテル112により絶縁され、また露出した先端114を含む。露出した金属先端114は超音波放射線22を標的組織1の容量のかなりの部分内に放射状に出す。ナノ粒子のクラスタに電磁放射線106を照射する度に微小気泡雲24が生成される。微小気泡雲24は超音波放射線22パワーの一部を吸収して熱に変え、これを標的組織1の容量に放出する。電磁波源8は反復的であって、望ましい微小気泡雲24密度を標的組織1の容量内に維持してよい。

【0128】

或る実施の形態では、ナノ粒子を誘導してクラスタまたは凝集体を生成する。1つの実施の形態では、凝集体を生成するための刺激は電磁波源または超音波源から与える。別の実施の形態では、組織に付着するナノ粒子と相互作用する補足的なナノ粒子を追加するこ

10

20

30

40

50

とによりクラスタ化をトリガする。

【0129】

本発明の装置および方法は癌治療の分野でいくつかの重要で可能な応用を有する。例えば、転移前立腺癌はアメリカ人の男性の死亡率の最大の原因である。推定によると、今後、米国の男性の11人中の1人より多くに前立腺癌が発生する。局部前立腺癌は一般に前立腺全摘出かまたは放射線治療で処置する。どちらの治療法も死亡率が高いことが悩みの種である。本発明の侵襲性が非常に小さい治療により、前立腺癌だけでなく、乳癌、脳腫瘍、肺癌などの治療を含む癌治療を劇的に改善することができる。

【0130】

ナノ粒子を含む合成物の細胞、組織、または器官への投与は、もしあれば毒性を考慮に入れた、化学療法剤の投与のための一般的な手続きに従ってよい。必要に応じて治療サイクルを繰り返すことが期待される。或る実施の形態では、種々の追加の薬剤を本発明と任意に組合せて適用することが考えられる。

本発明の教示に係る高体温を誘導する種々の組合せ処方計画を1つ以上の薬剤と組み合わせ用いてもよい。

【0131】

本発明と組み合わせ用いてよい化学治療剤は、5-フルオロウラシル、ブレオマイシン、ブスルファン、カンプトセシン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン(CDDP)、シクロホスファミド、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エストロゲン受容体結合剤、エトポシド(VP16)、ファルネシル・タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、ジェムシタビン(gemcitabine)、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、マイトマイシン、ナベルピン(navelbine)、ニトロ尿素、プリコマイシン(plicomycin)、プロカルバジン、ラロキシフェン、タモキシフェン、タクソール、テマゾロミド(temazolomide)(ダカルバジンの含水形)、トランスプラチナム(transplatinum)、ビンブラスチンおよびメトトレキサート、ビンクリスチン、または上記の任意の類似物質または誘導変異体、を含むがこれらに限定されるものではない。これらの薬剤または薬物は、例えば、細胞周期に影響を与えるか、およびどの段階で与えるかなどの、細胞内の活動のモードにより分類される。または薬剤は、直接にDNA架橋する、DNA内に挿入する、または核酸合成に影響を与えて染色体および有糸分裂異常を誘導する、などの能力に基づいて特徴づけてよい。ほとんどの化学療法剤は次の範疇に入る。すなわち、アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、コルチコステロイド・ホルモン、分裂抑制剤、ニトロソウレア、ホルモン剤、混合剤、およびその任意の類似物質または誘導変異体、などである。

【0132】

化学治療剤、投与方法、投与量などは当業者に周知である(例えば、「医師用卓上便覧(Physicians Desk Reference)」,グッドマン(Goodman)、ギルマン(Gilman)の「治療学の薬理学的基礎(The Pharmacological Basis of Therapeutics)」,「レミントンの薬学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」,および「メルク・インデックス(Merck Index)、第7版」,を参照のこと。これらの関係部分を援用する)。治療する患者の状態によっては投与量を多少変える必要が起こる。いずれにしても、個々の患者の適当な投与量は投与の責任者が決定する。もちろん、ここに述べた投与量および薬剤は全て例であって制限するものではなく、特定の患者または応用において当業者は他の投与量または薬剤を用いてよい。これらの諸点の中間の任意の投与量、またはそれから導き出され範囲も本発明に有用であると期待される。

【0133】

本発明の装置および/または方法は更に、組織の接合に用いることができる。細胞または組織および接合に用いる接着材料にまずナノ粒子を投与する。電磁波源を動作させてナノ粒子の回りに微小気泡を生成し、超音波を微小気泡雲内に吸収して、細胞または組織および接着材料に熱を放出する。

10

20

30

40

50

或る実施の形態では、組織を接合する方法は、皮膚の傷の縫合、血管の吻合、目の修復、神経の修復、軟骨の修復、肝臓の修復などの手続きに用いる。更に、組織と非組織材料との接合にこの方法を用いてよい。

【0134】

1つの実施の形態では、ナノ粒子の少なくとも一部と1つ以上のタンパク質とを調合する。タンパク質/ナノ粒子系の特定の実施の形態は、ナノ粒子と、アルブミン、フィブリノゲン、コラーゲン、エラスチン、フィブロネクチン、ラミニン、キトサン、線維芽細胞増殖因子、血管内皮細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、表皮性増殖因子、またはインスリン様増殖因子、またはこれらの任意の組合せ、との調合を含む。または、ナノ粒子の少なくとも一部と1つ以上の重合体とを調合する。重合体/ナノ粒子系の特定の実施の形態は、ナノ粒子と、ポリエチレン、ポリエチレン・グリコール、ポリスチレン、ポリエチレン・テレフタレート、ポリメチル・メタクリレート、またはこれらの任意の組合せ、との調合を含む。別の実施の形態では、ナノ粒子の少なくとも一部と、1つ以上の重合体および1つ以上のタンパク質とを調合する。別の実施の形態では、ナノ粒子の少なくとも一部を化学部分に結合する。現在好ましい1つの実施の形態では、ナノ粒子の少なくとも一部を抗体に結合する。

10

【0135】

本発明の別の実施の形態では、組織と非組織材料とを接合する方法は、ナノ粒子を組織と非組織材料とに伝達し、これらのナノ粒子に電磁放射線を照射して微小気泡を作り、次に超音波を当てると微小気泡はこれを吸収して熱を放出する。或る実施の形態では、ナノ粒子と、タンパク質、重合体、またはその組合せとを調合する。1つの実施の形態では、非組織は医療機器である。別の実施の形態では、非組織は培養組織を含む。

20

【0136】

本発明の最初のステップは標的容量内に微小気泡雲を生成することから始まる。次に、微小気泡に連続的なまたは擬似連続的な超音波放射線を照射する。しかし超音波放射線は短時間当てただけでよい。これにより、付随的な損傷は最小になる。かかる方法を用いて、冠状動脈プラークなどの非細胞、非組織の材料を除去してよい。一般的な方法は美顔強化の領域でも用いられる。強い局所的な高体温を用いて脂肪細胞を殺し、または見苦しい表皮形成を除去してよい。その他の可能な美顔応用には、血管障害や色素障害やアクネの治療、皺や伸展線の減少などがあるが、これらに限られるものではない。

30

【0137】

・診断への応用

診断映像法は病変組織および細胞の識別と三次元位置の確認のための重要なツールである。診断映像法は、治療中および治療後に残る病変細胞または組織の位置および境界も示すことができる。診断映像法は更に誘導治療に用いてよい。これは侵襲性が最も小さい処置手続きを監督する一般的な方法である。誘導治療に用いられる最も一般的な診断映像方式はMRI、X線、および超音波である。

【0138】

病変組織の超音波診断映像法は、現在は造影剤を患者に投与した後に行われている。超音波が低密度で高弾性の界面（造影剤など）に出会うと音響インピーダンスが変化するために音波が一層強く反射して、超音波映像内の信号が一層強くなる。これらの造影剤のサイズは数ミクロンであり、一般に標的組織に付着する傾向を強くする付着プロモータで造影剤を被覆する。

40

【0139】

本発明は以下に、本発明の教示に従って作られた微小気泡は、周辺の環境の超音波映像に影響を与えるので造影剤としても有用であることを開示する。普通の造影剤より優れている主な点は、微小気泡を連続的に新たに供給し、疑わしい組織内および疑わしい細胞の回りに微小気泡を局在化し、疑わしい組織の全容量を満たすことである。これらの利点により、組織の温度、組織の凝固レベル、および組織内の治療物質の膨張などの追加の組織パラメータの診断映像化を連続的に容易に行うことができる。

50

【 0 1 4 0 】

本発明の教示により作られる微小気泡のサイズは、造影剤をロードした組織の超音波映像化における一般的な範囲である 1 - 3 MHz の超音波と効果的に相互作用するのに適している。診断映像法は一般に、体内の骨および界面からの強い基本波の反射から容易に識別できる反射された分数調波、すなわち第 2 調波の超音波により行う。疑わしい組織内の追加の組織パラメータ分布を取り出すのに、パルス対パルス弁別法およびドップラ法などの映像化法を容易に用いることができる。

【 0 1 4 1 】

本発明のナノ粒子をプレロードした細胞または組織を診断するための超音波映像装置は、ナノ粒子を照射して前記ナノ粒子による微小気泡の生成を誘導するようにした電磁放射線源と、微小気泡を照射して前記ナノ粒子を投与した前記細胞または組織の超音波映像化のコントラストを強化するようにした映像化超音波発生源と、映像化超音波発生源に結合して前記映像化超音波源を駆動信号で駆動して映像化超音波を生成する駆動手段と、超音波プローブとで構成する。

10

【 0 1 4 2 】

映像化は周知の通常の方法を用いて、別個の診断プローブにより行ってよい。例えば、短いパルス列が有するピーク・パワーは、FDA 診断用超音波パワー規則に従うが、微小気泡を満たした疑わしい組織内の全ての領域で微小気泡の分解できる信号を得るのに十分である。一般にプローブは、体内の骨および界面からの強い基本波の反射から容易に識別できる反射された分数調波、すなわち第 2 調波の超音波を用いる。パルス・シーケンシング (CPS) などの種々の映像化技術を用いて、温度や凝固レベルなどの追加の組織パラメータを得てよい。プローブ信号を処理して、スカラー・データを得たり B モード処理法を用いた二次元映像を得たりしてよい。

20

【 0 1 4 3 】

現在好ましい 1 つの実施の形態では、病気や異常が疑われる組織または細胞 (以後「疑わしい細胞 / 組織」と呼ぶ) が患者の体の外表面の近くにある場合 (以後「浅い組織」と呼ぶ) の、診断映像化のための装置の或る方式を図 6 に示す。疑わしい細胞 154 に主としてクラスタとして付着するよう設計されたナノ粒子 35 を、疑わしい浅い組織 150 に投与する。パルス電磁波源 156 を光導体 9 に結合してその中に電磁波を導き、結合ユニット 10 を通して十分広くて均一な電磁ビーム 12 を形成し、患者の接近できる表面 14 を通して疑わしい組織 150 を照射する。駆動器 / 受信器 166 で駆動する集束超音波源 / プローブ 164 を均一なビーム 162 と同軸に患者の接近できる表面 14 上に置き、適当なジェル 20 を用いて超音波放射線 22 のかなりの部分を、電磁波源 156 で照射する疑わしい組織 150 の容量に結合する。駆動器 / 受信器 166 を通して超音波源 / プローブ 164 を CPU 175 に接続し、検査する組織から反射される超音波信号を処理して表示可能な映像を作る。

30

【 0 1 4 4 】

場合によっては、微小気泡雲による超音波の減衰レベルが過大なことがある。時には、映像化が望ましいのはその境界ではなく標的組織の容量である。このような場合は、微小気泡の密度を減らすとよい。このような場合は超音波放射線の強度を下げて、超音波源と電磁波源の結合作用により維持される微小気泡の濃度を減らす。細胞または組織は、反射した超音波放射線をプローブ 164 内に受けて映像化する。

40

【 0 1 4 5 】

パルス電磁ビームを照射すると、照射されたナノ粒子のクラスタは微小気泡雲 24 を生成する。超音波放射線 22 は、周囲の健常組織に対して疑わしい細胞 154 のコントラスト映像を生成できるレベルに微小気泡雲 24 を安定させる。このように、疑わしい細胞 154 を超音波源 / プローブおよび CPU 175 により映像化して検出することができる。

1 つの実施の形態では、電磁波源は断続的にまたパルス・モードで動作させ、超音波プローブは連続的なまたは擬似連続的な超音波放射線を放出する。

1 つの実施の形態では、電磁波源はパルス赤外光源である。現在好ましい或る実施の形

50

態では、超音波プローブの放射周波数は 0.5 から 7.5 MHz の間である。

【0146】

図7は、疑わしい細胞または組織が患者の体内深くに存在する（以後「深い細胞／組織と呼ぶ」場合の、検査する細胞／組織を検出するのに適した装置および方法の現在好ましい或る方式を示す。疑わしい組織150に適当なナノ粒子35を投与する。ナノ粒子35は組織内の疑わしい細胞154を標的にして、主としてクラスタとしてこれに付着するよう設計する。パルス電磁波源156を、アプリケーション先端309が接続する適当な光導体9に結合する。アプリケーション先端309は電磁放射線106を主として半径方向に分散させる。駆動手段17で駆動する超音波源16を適当なカテーテルに結合し、カテーテルはほとんど損失なしに超音波放射線を金属ワイヤの先端114に移送する。疑わしい組織内に挿入した金属ワイヤの先端114は、アプリケーション先端309で照射する疑わしい組織150の容量に放射線22のかなりの部分を結合する。

10

【0147】

疑わしい細胞154上のナノ粒子のクラスタに電磁放射線106を照射すると微小気泡雲24が生成され、超音波放射線22の作用により保持される。適当な結合ジェル20を用いて接近可能な患者の体表面に置いた診断用超音波プローブ164は、超音波信号を送り、また疑わしい細胞154の周囲の微小気泡雲24から反射される超音波信号を受ける。受けた信号をプローブ164からCPU333に送り、CPU333は信号を処理して疑わしい細胞154を含む映像を生成して、組織内で識別する。

20

【0148】

検査した深い組織内の疑わしい細胞を検出する方法は、低強度のパルス超音波放射線を用いてHIFU中に血管を通して組織を映像化するのにも有用である。適当なナノ粒子35を標的組織に投与し、疑わしい細胞154にクラスタとして付着させ、パルス電磁放射線106を照射する。生成された微小気泡雲は超音波放射線22により安定になり、検出して超音波プローブ164およびCPU333により疑わしい細胞154を映像化できるようになる。

【0149】

現在の好ましい1つの実施の形態では、電磁波源は断続的にまたパルス・モードで動作させ、超音波源は連続的に動作させる。電磁波源はパルス赤外光源であり、超音波放射線の周波数は0.1から7.5 MHzの間である。

30

治療上の処置中の実時間映像化は、病変組織の、特に患者の体内深くにある組織の処置に広く受け入れられるようになった。これは、化学療法の投与を局所化し、侵襲性が最も小さい処置の使用を広げ、付随する傷害が最も少ない新しい高度な処置を可能にするのに用いられ、したがって合併症が起こる可能性が小さくなる。

【0150】

本発明に係る、治療上の処置中の実時間映像化の主な利点は、(1)処置する場所を実時間で視覚化できるとエネルギーが全て正しい組織および相互の位置に当たっていると確認できるので、特に標的組織が重要臓器の近くにある場合に、治療する医師が非常に安心できること、(2)治療によって生じた傷害が大きくなり、希望する処置場所を超えて広がり始めたときに処置を止めることができること、(3)電磁放射線源および超音波放射線源の位置を調整することにより、呼吸または他の理由による患者の体内の組織の動きを補償できること、(4)処置を行い、処置を中止し、処置場所を映像化し、そして処置を続けることが必要になったときに、従来に比べてはるかに速く映像化と治療上の処置を組み合わせて行うことができること、(5)処置場所が見えることは、処置中に他の方法（例えば、化学療法）を用いる場合に化学療法の投与量を局所化した最小にするのに非常に有用であること、などである。

40

【0151】

深い組織の誘導処置用の好ましい装置200を図8に示す。この装置は、パルス電磁波源156、放出アプリケーション105に接続する光導体9を通した適当なカテーテル、カテーテル内に通した金属ワイヤ110と結合した金属ワイヤ先端114に接続する超音波

50

源 1 6 を駆動する適当な超音波ドライバ 1 7、信号調整ユニット 2 2 2 を通して CPU 2 2 0 に接続する超音波プローブ 1 6 4、超音波映像を表示する表示ユニット 2 2 4、処置手続きを制御する制御パネル 2 2 6、およびデータ・バンク 2 2 8 で構成する。主血管 2 4 5 の近くにある深い標的組織 1 に適当なナノ粒子 3 5 を投与すると、ナノ粒子 3 5 は或る時間後に組織の細胞に主としてクラスタとして付着し、血管内または標的組織の容量内に主として凝集体として保持される。電磁波源 1 5 6 は適当な光導体 9 を通して電磁放射線を放出アプリケーション 1 0 5 に送る。放出アプリケーション 1 0 5 は、電磁放射線 1 0 6 を標的組織 1 の容量内の予め決められた容量に主として半径方向に放出する。超音波源 1 6 は金属ワイヤ 1 1 0 を通して超音波放射線を送り、標的組織 1 内に挿入した金属ワイヤ先端 1 1 4 に超音波放射線を送り、放出アプリケーション 1 0 5 で照射した標的組織 1 の容量に超音波放射線の大部分を結合する。

10

【 0 1 5 2 】

標的組織 1 0 0 内のナノ粒子のクラスタまたは凝集体にパルス電磁放射線を照射する度に微小気泡雲 2 4 が生成され、微小気泡雲 2 4 は放出された超音波放射線により安定になり、超音波放射線の大部分が熱 2 3 7 に変わって標的組織 1 に放出される。

【 0 1 5 3 】

患者の皮膚または内部空洞表面上の選択された位置に置かれた超音波プローブ 1 6 4 は、超音波信号を送り、また標的組織を通して反射された超音波反射信号を受ける。プローブ 1 6 4 内に受けた反射信号を調整回路 2 2 2 で調整し、CPU に送って処理し、処置中に標的組織 1 の映像を生成する。金属ワイヤ先端 1 1 4 は二次元診断映像化に用いることはできない。

20

【 0 1 5 4 】

誘導処置の或る好ましい実施の形態では、微小気泡の安定化および加熱のための超音波放射線は、患者の自由な体表面と結合しまたわずかに集束する機器と結合する外部超音波源により伝達し、低パワー超音波放射線の比較的広いビームを標的組織に照射する。

【 0 1 5 5 】

本発明に係る、深い標的組織の超音波誘導処置は次のステップを含む（図 8）。ナノ粒子 3 5 を患者の体または標的組織 1 に投与して標的組織 1 内にナノ粒子を蓄積し（ステップ 1）、患者の自由な体表面上の適当な位置に超音波プローブ 1 6 4 を置いて適当なジェルで結合し（ステップ 2）、超音波プローブ 1 6 4 を診断用映像化モードで動作させて、金属ワイヤ 1 1 0 を通したカテーテルと光導体 9 を通したカテーテルとを標的組織 1 内に安全に挿入するのに映像を用い（ステップ 3）、電磁波源 1 5 6 および超音波源 1 6 を起動して超音波プローブ 1 6 4 を誘導処置モードの適当なパラメータに切り換え（ステップ 4）、標的組織 1 の指定された容量（または全容量）が望ましい処置に十分な温度および時間（一般に数分）になるまで連続的な超音波処置を続け（ステップ 5）、必要に応じて超音波のカテーテル先端 1 1 4 および電磁放射線のカテーテル先端 1 0 5 を新しい位置に移動し、標的組織 1（または複数の標的組織）の全容量が望ましい治療に十分な温度および時間になるまでステップ 4 およびステップ 5 を繰り返す。

30

【 0 1 5 6 】

または、超音波法を用いて治療中に標的細胞または組織を映像化してよい（例えば、ニールハウザ（Niederhauser）J. J.、実時間の生物医学的超音波映像法、（Real-Time Biomedical Optoacoustic Imaging）、博士論文、Swiss Federal Institute of Technology, Zurich、2004 年。全体をここに援用する）。パルス電磁放射線源 1 5 6（図 8）はナノ粒子 3 5 に吸収されて周囲の液体を急速に加熱する。水および体液はほとんど圧縮されないため、イソコリック（isocoric）な加熱により大きな衝撃波が主として標的組織の容量内に発生する。患者の皮膚に取り付けられた超音波プローブ 1 6 4 は発生した衝撃波を受けて、信号調整ユニット 2 2 2 および CPU 2 2 0 を用いて疑わしい細胞の映像を生成する。

40

【 0 1 5 7 】

50

特定の実施の形態のこれまでの記述により本発明の一般的な性質が完全に明らかになったので、現在の知識を適用すれば、当業者は不必要な実験を行わずに、また一般的な概念から逸れずに、かかる特定の実施の形態を種々の応用について容易に変更しおよび/または適応することができる。したがって、かかる適応および変更は開示した実施の形態と同等物の意味と範囲内にあると考えるべきものである。理解されるように、ここに用いた表現および用語は説明のためのものであって制限するものではない。種々の開示した機能を行うための手段、材料、およびステップは、本発明から逸れることなく種々の別の形をとってよい。

【図面の簡単な説明】

【0158】

10

【図1】超音波パワー密度と微小気泡直径の平面上の本発明の動作範囲を示す。

【図2】患者の体表面の近くにある標的組織を治療するための電磁放射線と超音波放射線の複合的な治療機器の或る好ましい実施の形態を示す。

【図3】標的組織の容量内の熱の局部的放出に至る複合的な治療の段階を示す。

【図4】標的細胞に付着するナノ粒子のクラスタへの電磁放射線と超音波放射線の複合的な作用による微小気泡の発生と安定化の段階を示す。

【図5】患者の体内深くにある標的組織を治療するための電磁放射線と超音波放射線の複合的な治療機器の或る好ましい実施の形態を示す。

【図6】患者の体表面の近くにある標的組織を映像化するための電磁放射線と超音波放射線の複合的な診断映像化機器の或る好ましい実施の形態を示す。

20

【図7】患者の体内の深部にある標的組織を映像化するための電磁放射線 - 超音波放射線の複合的な診断映像化機器の或る好ましい実施の形態を示す。

【図8】超音波誘導治療モードで動作する電磁放射線と超音波放射線の複合的な治療機器の或る好ましい実施の形態を示す。

【図1】

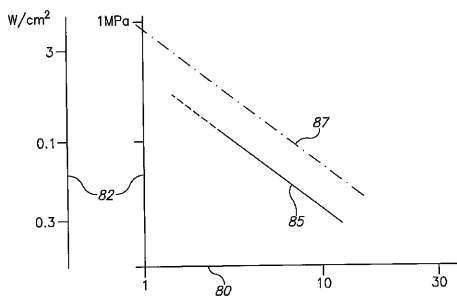
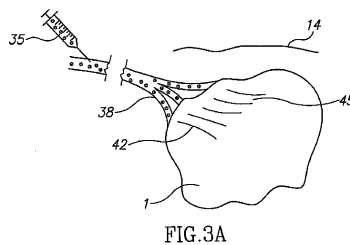


FIG.1

【図3A】



【図3B】

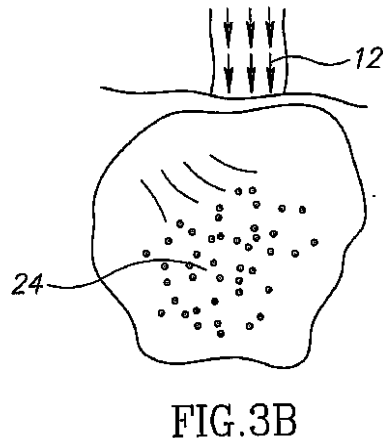


FIG.3B

【図2】

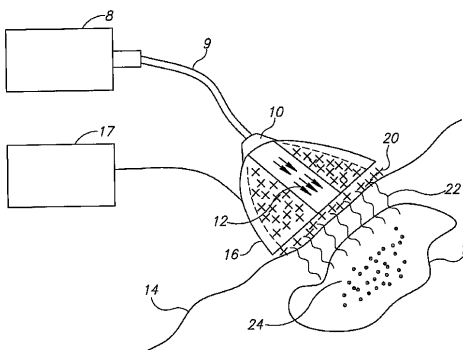


FIG.2

【図 3 C】

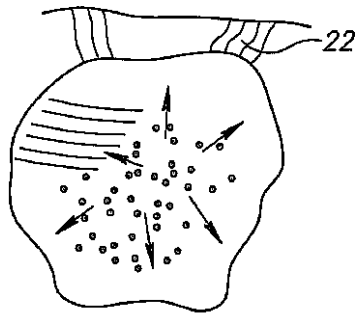


FIG.3C

【図 4 A】

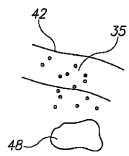


FIG.4A

【図 4 B】

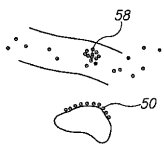


FIG.4B

【図 4 C】

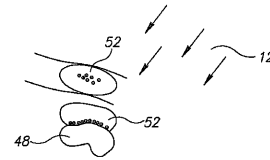


FIG.4C

【図 4 D】

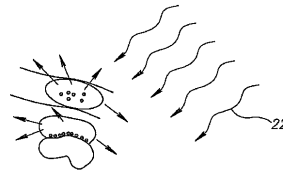


FIG.4D

【図 5】

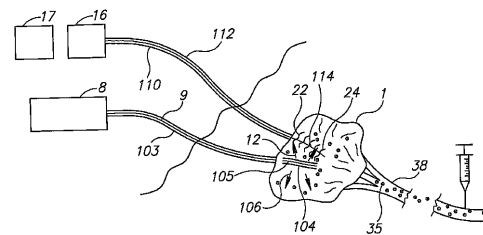


FIG.5

【図 6】

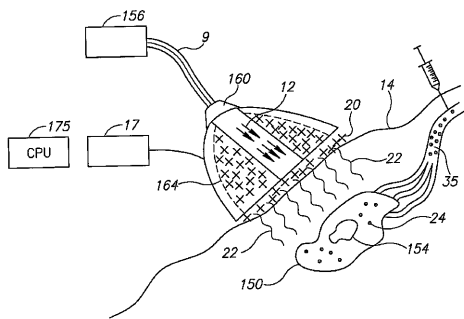


FIG.6

【図 8】

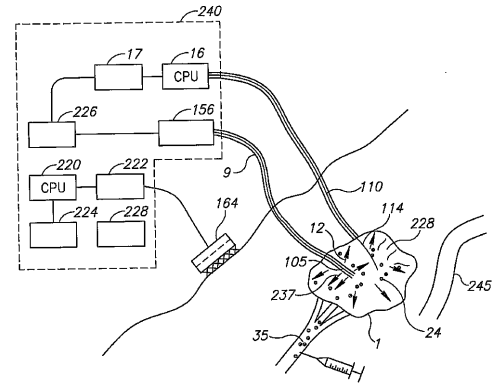


FIG.8

【図 7】

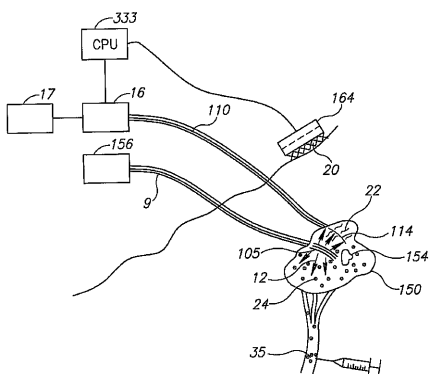
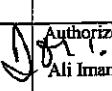


FIG.7

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL05/01189										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61B 8/00(2006.01) USPC: 600/439;601/2,3 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) U.S. : 600/439; 601/2, 3 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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A, P</td> <td>US 2005/0079131 A1 (LANZA et al.) 14 April 2005 (14.04. 2005), entire document.</td> <td>1-73</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6,530,944 B2 (WEST et al.) 11 March 2003 (11.03.2003), entire document.</td> <td>1-73</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A, P	US 2005/0079131 A1 (LANZA et al.) 14 April 2005 (14.04. 2005), entire document.	1-73	A	US 6,530,944 B2 (WEST et al.) 11 March 2003 (11.03.2003), entire document.	1-73	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
A, P	US 2005/0079131 A1 (LANZA et al.) 14 April 2005 (14.04. 2005), entire document.	1-73										
A	US 6,530,944 B2 (WEST et al.) 11 March 2003 (11.03.2003), entire document.	1-73										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tbody> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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											
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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											
"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)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 05 March 2006 (05.03.2006)		Date of mailing of the international search report 23 MAR 2006										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer  Ali Imam Telephone No. 703-308-1148										

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IL05/01189

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
EAST
search terms: ultrasound, therapeutic, nanoparticles, microbubbles, irradiation

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, KN, 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

(74)代理人 100091339

弁理士 清水 邦明

(74)代理人 100094673

弁理士 林 鉦三

(72)発明者 キスレブ、ハノッチ

イスラエル国 3 0 9 0 0 ジチロン ヤアコブ、 デレフ ハシタ ストリート 3 5 ビー

Fターム(参考) 4C082 RA10 RC01 RC06

4C099 AA01 CA19 EA20 GA30 JA13 NA20

4C601 BB02 DE06 DE07 EE04 EE09 HH04 HH12 JC05

专利名称(译)	纳米粒子超声波治疗和诊断成像方法		
公开(公告)号	JP2008519642A	公开(公告)日	2008-06-12
申请号	JP2007540832	申请日	2005-11-13
[标]申请(专利权)人(译)	记小便怡有限公司 Kisurebuhantochi		
申请(专利权)人(译)	Kepii有限公司		
[标]发明人	キスレブハノッチ		
发明人	キスレブ、ハノッチ		
IPC分类号	A61F7/00 A61B8/08 A61N5/06		
CPC分类号	A61N7/022 A61B5/0059 A61B5/411 A61B5/415 A61B5/418 A61B8/4444 A61B8/481 A61B18/28 A61N7/00 A61N2007/0039		
FI分类号	A61F7/00.322 A61B8/08 A61N5/06.E A61N5/06.B A61N5/06.A		
F-TERM分类号	4C082/RA10 4C082/RC01 4C082/RC06 4C099/AA01 4C099/CA19 4C099/EA20 4C099/GA30 4C099/JA13 4C099/NA20 4C601/BB02 4C601/DE06 4C601/DE07 4C601/EE04 4C601/EE09 4C601/HH04 4C601/HH12 4C601/JC05		
代理人(译)	邦明清水		
优先权	60/627391 2004-11-12 US 60/643291 2005-01-12 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及用于局部成像和处理生物材料的局部热量传递的设备和方法。本发明的装置和方法可用于局部治疗癌症，炎症或其他疾病，包括组织过度生长，以及用于组织修复。该方法涉及在各种条件下用电磁辐射照射纳米颗粒。当用超声辐射照射时，纳米颗粒产生微泡并辐射热量。

応用と高強度（＞１０^３ W/cm^２）の超音波放射線は人体に有害である。超音波放射線に対して数１】

$$\frac{\alpha}{f} = 1 * 10^{-7} \text{ G}_{\text{in}}^{-1} \text{ Sec}$$