

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101951962 A

(43) 申请公布日 2011.01.19

(21) 申请号 200880019870.6

R · M · 吉尔 D · F · 德鲁格斯

(22) 申请日 2008.04.11

M · A · 默里 C · J · 赫斯

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256

60/911,546 2007.04.13 US

代理人 苏娟

11/771,490 2007.06.29 US

(51) Int. Cl.

11/771,481 2007.06.29 US

A61K 49/00 (2006.01)

11/771,472 2007.06.29 US

A61K 41/00 (2006.01)

11/771,399 2007.06.29 US

A61B 1/05 (2006.01)

11/771,361 2007.06.29 US

A61B 1/313 (2006.01)

11/771,384 2007.06.29 US

A61B 5/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.12.11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/060045 2008.04.11

(87) PCT申请的公布数据

W02008/128051 EN 2008.10.23

(71) 申请人 伊西康内外科公司

地址 美国俄亥俄州

(72) 发明人 J · W · 沃格尔 R · M · 特拉斯蒂

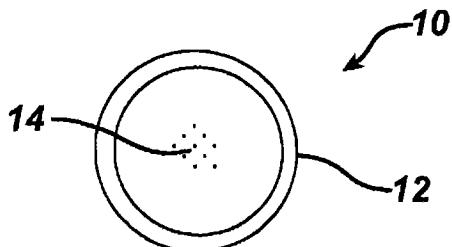
权利要求书 9 页 说明书 9 页 附图 8 页

(54) 发明名称

荧光纳米粒子组合物、使用方法和器件

(57) 摘要

本发明提供了使用可用作标记、指示器和光源的荧光纳米粒子的多种组合物、方法和器件。荧光纳米粒子可由例如二氧化硅外壳的生物相容的外壳围绕的荧光团芯形成。在一个实施例中，荧光纳米粒子可被递送到组织以标记该组织、允许辨识和定位该组织、和 / 或照亮该组织周围的区域。在另一个实施例中，荧光纳米粒子可被用在器件或植入物上，以定位在身体中的该器件或植入物、指示该器件或植入物的取向、和 / 或照亮该器件或植入物周围的区域。荧光纳米粒子还可被用于提供治疗剂的作用。



1. 一种用于定位、标记、或照亮组织的方法,包括:

将至少一个荧光纳米粒子递送到组织,所述荧光纳米粒子由荧光芯和围绕所述荧光芯的生物相容的外壳形成;

将能量传送到所述至少一个荧光纳米粒子,以引起所述至少一个荧光纳米粒子发出荧光;以及

从所述至少一个荧光纳米粒子收集发出的荧光。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,还包括根据收集的光确定所述至少一个荧光纳米粒子的位置。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述至少一个荧光纳米粒子被注射到所述组织中。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述至少一个荧光纳米粒子使用静脉注射导管被递送到组织。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中将至少一个荧光纳米粒子递送到组织包括将含有至少一个荧光纳米粒子的溶液涂布到组织表面上。

6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中所述组织表面处于体腔中并且其中当能量被传送到至少一个荧光纳米粒子时所述至少一个荧光纳米粒子照亮所述体腔。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其中将至少一个荧光纳米粒子递送到组织包括将至少一个荧光纳米粒子递送到肾脏中,并且其中所述至少一个荧光纳米粒子具有使得肾脏过滤所述至少一个荧光纳米粒子并使之进入到输尿管中的性能。

8. 根据权利要求 1 所述的方法,其中将至少一个荧光纳米粒子递送到组织包括将至少一个荧光纳米粒子递送到肝脏中,并且其中所述至少一个荧光纳米粒子具有使得肝脏过滤所述至少一个荧光纳米粒子并使之进入到结肠中的性能。

9. 根据权利要求 1 所述的方法,其中将至少一个荧光纳米粒子递送到组织包括使用涂布器将所述至少一个荧光纳米粒子涂布到组织表面上。

10. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述至少一个荧光纳米粒子被涂布到要移除的组织。

11. 一种医疗器件,包括:

细长轴,所述细长轴具有能够保持在患者体外的近端和能够设置在患者体内的远端,所述远端具有当能量被传送到其时能够发出荧光的至少一个荧光纳米粒子。

12. 根据权利要求 11 所述的医疗器件,其中所述至少一个荧光纳米粒子在能量被传送到其时能够照亮所述细长轴的所述远端周围的区域。

13. 根据权利要求 11 所述的医疗器件,其中所述至少一个荧光纳米粒子在能量被传送到其时能够指示所述细长轴的所述远端的取向。

14. 根据权利要求 11 所述的医疗器件,其中所述至少一个荧光纳米粒子被嵌入所述细长轴的所述远端中。

15. 根据权利要求 11 所述的医疗器件,其中所述至少一个荧光纳米粒子被涂布在所述细长轴的所述远端上。

16. 根据权利要求 11 所述的医疗器件,其中所述至少一个荧光纳米粒子被设置在所述细长轴的所述远端内。

17. 一种外科手术方法,包括:

将器件定位在患者体内,所述器件包含至少一个荧光纳米粒子;以及

将能量传送到所述至少一个荧光纳米粒子,以引起所述至少一个荧光纳米粒子发出荧光。

18. 根据权利要求 17 所述的方法,其中所述至少一个纳米粒子在能量被传送到其时照亮所述器件周围的区域。

19. 根据权利要求 17 所述的方法,还包括在能量被传送到至少一个荧光纳米粒子后,观察所述至少一个荧光纳米粒子,以定位所述器件。

20. 根据权利要求 17 所述的方法,还包括在能量被传送到至少一个荧光纳米粒子后,观察所述至少一个荧光纳米粒子,以确定所述器件的取向。

21. 根据权利要求 17 所述的方法,其中所述器件包括植入物。

22. 根据权利要求 21 所述的方法,其中当能量被传送到所述至少一个荧光纳米粒子时,所述至少一个荧光纳米粒子指示在所述植入物上的端口的位置。

23. 根据权利要求 21 所述的方法,其中当能量被传送到所述至少一个荧光纳米粒子时,所述至少一个荧光纳米粒子指示所述植入物的尺寸。

24. 根据权利要求 17 所述的方法,其中所述器件包括细长轴,所述细长轴具有定位在患者的体腔中的远端,而所述细长轴的近端保持在所述患者体外。

25. 一种医疗组合物,包括:

荧光纳米粒子,所述荧光纳米粒子具有芯和围绕所述芯的生物相容的外壳,所述芯包含能够在第一频率发光的至少一种染料和能够在不同于所述第一频率的第二频率发光的至少一种染料。

26. 根据权利要求 25 所述的组合物,其中所述第一频率处于可见波长内,并且所述第二频率处于不可见波长内。

27. 一种外科手术方法,包括:

将至少一个荧光纳米粒子递送到组织;

将可见光传送到组织,以引起包含在所述至少一个荧光纳米粒子内的第一染料发出可见光;以及

将不可见光传送到所述组织,以引起包含在所述至少一个荧光纳米粒子内的第二染料发出不可见光。

28. 一种医疗组合物,包括:

荧光纳米粒子,所述荧光纳米粒子具有包含至少一种荧光染料的芯、围绕所述芯的生物相容的外壳、和设置在所述芯和所述外壳中的至少一个中的磁性材料。

29. 一种用于治疗组织的方法,包括:

将至少一个荧光纳米粒子递送到组织;以及

将能量传送到组织,以定位所述至少一个荧光纳米粒子并引起所述至少一个荧光纳米粒子中的磁性材料将热量递送到组织。

30. 一种用于辨识转移到前哨淋巴结中的肿瘤的方法,包括:

将至少一个荧光纳米粒子递送到肿瘤,所述荧光纳米粒子由荧光芯和围绕所述荧光芯的生物相容的外壳形成;以及

将能量传送到肿瘤周围的组织,以定位所述至少一个荧光纳米粒子来确定所述至少一个荧光纳米粒子是否已经到达前哨淋巴结。

31. 一种用于观察荧光纳米粒子的内窥镜适配器,包括:

第一构件和第二构件,所述第一构件和第二构件能够可移除地彼此配合以接合在所述第一构件和第二构件之间的内窥镜目镜的一部分,所述第一构件具有贯穿该第一构件形成并能够与在内窥镜目镜中形成的观察内腔轴向对齐的观察内腔,和在该第一构件中形成的用于安放滤片的腔室,所述滤片能够过滤通过所述第一构件的观察内腔而接收的光。

32. 一种用于观察荧光纳米粒子的方法,包括:

将适配器连接到内窥镜的远端,所述内窥镜具有能够发出荧光的光传输元件和能够从反射的荧光获得图像的图像获取元件;

将所述内窥镜的所述远端插入体腔中,以将所述远端与包含荧光纳米粒子的组织相邻设置;以及

激励所述光传输元件以发射荧光到所述荧光纳米粒子上,使得反射的荧光被所述图像获取元件从所述荧光纳米粒子接收。

33. 一种用于观察荧光纳米粒子的内窥镜适配器,包括:

第一构件和第二构件,所述第一构件和第二构件能够可移除地彼此配合以接合在所述第一构件和第二构件之间的内窥镜目镜的一部分,所述第一构件具有贯穿该第一构件形成并能够与在内窥镜目镜中形成的观察内腔轴向对齐的观察内腔,和在该第一构件中形成的用于安放滤片的腔室,所述滤片能够过滤通过所述第一构件的所述观察内腔而接收的光。

34. 根据权利要求 33 所述的内窥镜适配器,还包括设置在所述第一构件中的所述腔室内的滤片。

35. 根据权利要求 25 所述的内窥镜适配器,其中所述滤片能够在荧光波带中传输光。

36. 根据权利要求 35 所述的内窥镜适配器,其中所述滤片包括干涉型长通滤片。

37. 根据权利要求 33 所述的内窥镜适配器,其中所述第二构件包括环,所述环具有贯穿其延伸的内腔,内腔具有的增大的直径部分能够接纳在内窥镜目镜上形成的增大的直径部分。

38. 根据权利要求 33 所述的内窥镜适配器,还包括滤筒,该滤筒可移除地设置在所述第一构件内并能够在该滤筒中保持滤片。

39. 根据权利要求 38 所述的内窥镜适配器,其中所述第一构件包括在该第一构件中形成并跨所述观察内腔延伸的槽,以用于接纳所述滤筒,使得包含在所述滤筒中的滤片跨所述观察内腔设置。

40. 根据权利要求 33 所述的内窥镜适配器,其中所述第二构件包括第一半圆柱半体和第二半圆柱半体,所述第一半圆柱半体和第二半圆柱半体彼此以铰接的方式配合,以允许所述第二构件围绕内窥镜目镜设置。

41. 根据权利要求 33 所述的内窥镜适配器,其中所述第一构件和第二构件能够通过螺纹彼此配合。

42. 根据权利要求 33 所述的内窥镜适配器,其中所述第一构件和第二构件具有基本上中空的圆柱体形状。

43. 一种内窥镜系统,包括:

内窥镜目镜,所述内窥镜目镜具有在其近端和远端之间贯穿形成的观察内腔;和适配器,所述适配器能够可移除地配合到所述内窥镜目镜并能够在其中保持滤片,使得所述滤片与在所述内窥镜目镜中形成的所述观察内腔对齐,由此过滤通过所述观察内腔的光。

44. 根据权利要求 43 所述的内窥镜系统,其中所述适配器包括贯穿其延伸并能够在所述适配器配合到所述内窥镜目镜时与所述内窥镜目镜中的所述观察内腔对齐的观察内腔。

45. 根据权利要求 44 所述的内窥镜系统,其中所述适配器包括:目镜延伸元件,该目镜延伸元件具有在其中形成的所述观察内腔;和配合元件,该配合元件能够配合到所述目镜延伸元件,以接合所述目镜延伸元件和配合元件之间的内窥镜目镜的一部分。

46. 根据权利要求 43 所述的内窥镜系统,还包括设置在所述适配器内的滤片。

47. 根据权利要求 46 所述的内窥镜系统,其中所述滤片为可移除的。

48. 根据权利要求 46 所述的内窥镜系统,其中所述滤片能够在荧光波带中传输光。

49. 根据权利要求 43 所述的内窥镜系统,还包括滤筒,该滤筒可移除地设置在所述适配器内并能够在该滤筒中保持滤片。

50. 一种用于观察荧光纳米粒子的方法,包括:

将适配器连接到内窥镜的近端;

将所述内窥镜的远端插入体腔中,以将所述远端朝包含至少一个荧光纳米粒子的组织导向;以及

激励光传输元件,以将荧光发射到所述至少一个荧光纳米粒子上,使得反射的荧光通过包含在所述适配器中的滤片被传输并由连接到所述内窥镜的图像获取元件接收。

51. 根据权利要求 50 所述的方法,其中所述光传输元件延伸穿过所述内窥镜以将荧光发射到所述至少一个荧光纳米粒子上。

52. 根据权利要求 50 所述的方法,其中所述滤片阻挡可见光。

53. 根据权利要求 50 所述的方法,其中所述适配器与所述内窥镜上的目镜相接合。

54. 一种用于定位、标记、或照亮组织的方法,包括:

将生物相容的至少一个荧光纳米粒子递送到组织;

将能量传送到所述至少一个荧光纳米粒子,以引起所述至少一个荧光纳米粒子发出荧光;以及

从所述至少一个荧光纳米粒子收集发出的荧光。

55. 根据权利要求 54 所述的方法,其中所述荧光纳米粒子是由荧光芯和围绕所述荧光芯的生物相容的外壳形成的。

56. 根据权利要求 54 所述的方法,其中所述光通过细长插管被收集。

57. 根据权利要求 54 所述的方法,其中所述至少一个荧光纳米粒子在载体溶液中被递送。

58. 根据权利要求 57 所述的方法,其中所述载体溶液含有粘合剂。

59. 根据权利要求 54 所述的方法,其中所述组织包括器官。

60. 根据权利要求 54 所述的方法,其中所述组织包括管状结构。

61. 根据权利要求 54 所述的方法,还包括根据收集的光确定所述至少一个荧光纳米粒子的位置。

62. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子被注射到所述组织中。

63. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子使用静脉注射导管被递送到所述组织中。

64. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中将至少一个荧光纳米粒子递送到组织包括将含有至少一个荧光纳米粒子的溶液涂布到组织表面上。

65. 根据权利要求 58 所述的方法, 其中所述组织表面处于体腔中并且其中当能量被传送到至少一个荧光纳米粒子时所述至少一个荧光纳米粒子照亮所述体腔。

66. 根据权利要求 65 所述的方法, 其中所述体腔为选自由胃、子宫、腹腔、胸腔、阴道、鼻道、和耳道组成的组。

67. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中将至少一个荧光纳米粒子递送到组织包括将至少一个荧光纳米粒子递送到肾脏中, 并且其中所述至少一个荧光纳米粒子具有使得肾脏过滤所述至少一个荧光纳米粒子并使之进入到输尿管中的性能。

68. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中将至少一个荧光纳米粒子递送到组织包括将至少一个荧光纳米粒子递送到肝脏中, 并且其中所述至少一个荧光纳米粒子具有使得肝脏过滤所述至少一个荧光纳米粒子并使之进入到结肠中的性能。

69. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中将至少一个荧光纳米粒子递送到组织包括使用涂布器将所述至少一个荧光纳米粒子涂布到组织表面上。

70. 根据权利要求 68 所述的方法, 其中所述涂布器被穿过插管引入, 所述插管具有延伸到包含所述组织的体腔中的工作通道。

71. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子被涂布到要移除的组织。

72. 根据权利要求 71 所述的方法, 还包括根据收集的光定位所述组织、以及移除包含所述至少一个荧光纳米粒子的所述组织。

73. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子中包括可见染料和不可见染料, 并且其中所述方法还包括通过观察从所述可见染料发出的光定位组织、以及将能量传送到所述组织以观察所述不可见染料。

74. 一种用于辨识转移到前哨淋巴结中的肿瘤的方法, 包括 :

将至少一个荧光纳米粒子递送到肿瘤, 所述荧光纳米粒子由荧光芯和围绕所述荧光芯的生物相容的外壳形成; 和

将能量传送到肿瘤周围的组织, 以定位所述至少一个荧光纳米粒子来确定所述至少一个荧光纳米粒子是否已经到达前哨淋巴结。

75. 根据权利要求 74 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子被注射到所述肿瘤中。

76. 根据权利要求 74 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子在载体溶液中被递送。

77. 根据权利要求 74 所述的方法, 其中所述能量包括电磁能。

78. 根据权利要求 74 所述的方法, 其中所述能量通过递送设备被传送。

79. 根据权利要求 78 所述的方法, 其中所述递送设备包括穿过自然孔道设置的内窥

镜。

80. 根据权利要求 78 所述的方法,其中所述递送设备包括穿过在组织中形成的穿孔被插入的腹腔镜。

81. 根据权利要求 74 所述的方法,其中所述至少一个荧光纳米粒子中包括可见荧光染料和不可见荧光染料,并且其中所述方法还包括在传送能量之前通过观察从所述可见荧光染料发出的光定位肿瘤。

82. 一种用于辨识所述癌细胞扩散的方法,包括:

将含有至少一个荧光纳米粒子的溶液注射到肿瘤中,所述至少一个荧光纳米粒子由荧光芯和生物相容的外壳形成;以及

将电磁能传送到肿瘤,以引起所述荧光芯发出荧光。

83. 根据权利要求 82 所述的方法,还包括使用能够观察荧光的成像设备定位所述至少一个荧光纳米粒子。

84. 根据权利要求 83 所述的方法,还根据所述至少一个荧光纳米粒子的位置确定所述至少一个荧光纳米粒子是否已经到达前哨淋巴结。

85. 根据权利要求 82 所述的方法,其中所述能量通过递送设备被传送。

86. 根据权利要求 82 所述的方法,其中所述递送设备包括穿过自然孔道设置的内窥镜。

87. 根据权利要求 82 所述的方法,其中所述递送设备包括穿过在组织中形成的穿孔被插入的腹腔镜。

88. 根据权利要求 82 所述的方法,其中所述至少一个荧光纳米粒子包括磁性材料,并且所述方法还包括将交流电传输到所述至少一个荧光纳米粒子,以引起所述磁性材料放热并由此治疗所述组织。

89. 根据权利要求 82 所述的方法,其中所述至少一个荧光纳米粒子中包括可见荧光染料和不可见荧光染料,并且其中所述方法还包括在传送能量之前通过观察从所述可见荧光染料发出的光定位肿瘤。

90. 一种医疗器件,包括:

生物相容的主体,所述主体能够至少部分地被设置在患者体内,所述主体具有能够在能量被传送到其时发出荧光的至少一个荧光纳米粒子。

91. 根据权利要求 90 所述的医疗器件,其中所述至少一个荧光纳米粒子能够在能量被传送到其时照亮所述主体周围的区域。

92. 根据权利要求 90 所述的医疗器件,其中所述至少一个荧光纳米粒子能够在能量被传送到其时指示所述主体的取向。

93. 根据权利要求 90 所述的医疗器件,其中所述至少一个荧光纳米粒子被嵌入所述主体中。

94. 根据权利要求 90 所述的医疗器件,其中所述至少一个荧光纳米粒子被涂布在所述主体上。

95. 根据权利要求 90 所述的医疗器件,其中所述至少一个荧光纳米粒子被设置在所述主体中形成的腔室内。

96. 根据权利要求 90 所述的医疗器件,其中所述主体包括细长轴,所述细长轴具有能

够保持在患者体外的近端和能够被设置在患者体内的远端。

97. 根据权利要求 96 所述的医疗器件, 其中所述至少一个荧光纳米粒子被布置在所述细长轴的所述远端上。

98. 根据权利要求 90 所述的医疗器件, 其中所述生物相容的主体包括包含所述至少一个荧光纳米粒子的植入物。

99. 根据权利要求 90 所述的医疗器件, 其中所述生物相容的主体包括缝合线。

100. 根据权利要求 90 所述的医疗器件, 其中所述生物相容的主体为可吸收的。

101. 根据权利要求 100 所述的医疗器件, 其中所述细长轴包括贯穿其延伸并限定工作通道的内腔。

102. 一种医疗器件, 包括 :

细长轴, 所述细长轴具有能够保持在患者体外的近端和能够被设置在患者体内的远端; 和

至少一个荧光纳米粒子, 所述至少一个荧光纳米粒子与所述细长轴相关联并能够在能量被传送到其时发出荧光。

103. 根据权利要求 102 所述的医疗器件, 其中所述至少一个荧光纳米粒子能够在能量被传送到其时照亮所述细长轴周围的区域。

104. 根据权利要求 102 所述的医疗器件, 其中所述至少一个荧光纳米粒子能够在能量被传送到其时指示所述细长轴的取向。

105. 一种外科手术方法, 包括 :

将器件设置在患者体内, 所述器件包含至少一个荧光纳米粒子; 以及

将能量传送到所述至少一个荧光纳米粒子, 以使所述至少一个荧光纳米粒子发出荧光。

106. 根据权利要求 105 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子在能量被传送到其时照亮所述器件周围的区域。

107. 根据权利要求 105 所述的方法, 还包括在能量被传送到至少一个荧光纳米粒子后观察所述至少一个荧光纳米粒子, 以定位所述器件。

108. 根据权利要求 105 所述的方法, 还包括在能量被传送到至少一个荧光纳米粒子后观察所述至少一个荧光纳米粒子, 以确定所述器件的取向。

109. 根据权利要求 105 所述的方法, 其中所述器件包括植入物。

110. 根据权利要求 105 所述的方法, 其中当能量被传送到所述至少一个荧光纳米粒子时, 所述至少一个荧光纳米粒子指示所述植入物上的端口的位置。

111. 根据权利要求 110 所述的方法, 其中当能量被传送到所述至少一个荧光纳米粒子时, 所述至少一个荧光纳米粒子指示所述植入物的尺寸。

112. 根据权利要求 105 所述的方法, 其中所述器件包括细长轴, 所述细长轴具有设置在患者的体腔中的远端, 而所述细长轴的近端保持在患者体外。

113. 一种医疗组合物, 包括 :

荧光纳米粒子, 所述荧光纳米粒子具有芯和围绕所述芯的生物相容的外壳, 所述芯包含能够在第一频率发光的至少一种染料和能够在不同于所述第一频率的第二频率发光的至少一种染料。

114. 根据权利要求 113 所述的医疗组合物, 其中所述第一频率处于可见波长内, 并且所述第二频率处于不可见波长内。

115. 根据权利要求 113 所述的医疗组合物, 其中所述第一频率在约 600nm 到 1350nm 的范围内, 并且所述第二频率在约 400nm 到 700nm 的范围内。

116. 根据权利要求 113 所述的医疗组合物, 其中所述生物相容的外壳包括二氧化硅外壳。

117. 根据权利要求 113 所述的医疗组合物, 其中所述荧光纳米粒子还包括磁性材料。

118. 一种外科手术方法, 包括 :

将至少一个荧光纳米粒子递送到组织 ;

将可见光传送到所述组织, 以引起包含在所述至少一个荧光纳米粒子内的第一染料发出可见光 ; 以及

将不可见光传送到所述组织, 以引起包含在所述至少一个荧光纳米粒子内的第二染料发出不可见光。

119. 根据权利要求 118 所述的方法, 还包括使用所述可见光初始定位所述组织, 以及使用所述不可见光精确定位所述组织。

120. 根据权利要求 119 所述的方法, 其中使用所述可见光初始定位所述组织包括将可见光传送到位于所述组织的表面处或与所述组织的表面相邻的至少一个荧光纳米粒子, 并且使用所述不可见光精确定位所述组织包括将不可见光传送到位于所述组织内深处的至少一个荧光纳米粒子。

121. 根据权利要求 118 所述的方法, 其中所述荧光纳米粒子是由荧光芯和围绕所述荧光芯的生物相容的外壳形成的。

122. 根据权利要求 118 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子在载体溶液中被递送。

123. 根据权利要求 118 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子被注射到所述组织中。

124. 根据权利要求 118 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子使用静脉注射导管被递送到所述组织中。

125. 根据权利要求 118 所述的方法, 其中将至少一个荧光纳米粒子递送到组织包括递送至少一个荧光纳米粒子到肾脏中, 并且其中所述至少一个荧光纳米粒子具有使得肾脏过滤所述至少一个荧光纳米粒子并使之进入到输尿管中的性能。

126. 根据权利要求 118 所述的方法, 其中将至少一个荧光纳米粒子递送到组织包括将至少一个荧光纳米粒子递送到肝脏中, 并且其中所述至少一个荧光纳米粒子具有使得肝脏过滤所述至少一个荧光纳米粒子并使之进入到结肠中的性能。

127. 根据权利要求 118 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子被涂布到要移除的组织。

128. 根据权利要求 127 所述的方法, 还包括使用所述可见光定位所述组织、以及使用所述不可见光以移除包含所述至少一个荧光纳米粒子的所述组织。

129. 一种医疗组合物, 包括 :

荧光纳米粒子, 所述荧光纳米粒子具有包含至少一种荧光染料的芯、围绕所述芯的生

物相容的外壳、和设置在所述芯和所述外壳中的至少一个中的磁性材料。

130. 根据权利要求 129 所述的医疗组合物, 其中所述至少一种荧光染料具有在约 600nm 到 1350nm 的范围中的波长。

131. 根据权利要求 129 所述的医疗组合物, 其中所述磁性材料选自由  $\text{Fe(OH)}_2$ 、 $\text{Fe}_2\text{O}_3$ 、和  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  及其组合组成的组。

132. 根据权利要求 129 所述的医疗组合物, 其中所述磁性材料被包含在所述芯内。

133. 根据权利要求 129 所述的医疗组合物, 其中所述磁性材料被涂布到所述外壳上。

134. 根据权利要求 129 所述的医疗组合物, 其中所述外壳包括二氧化硅外壳。

135. 根据权利要求 129 所述的医疗组合物, 其中所述芯包括能够在第一频率发光的至少一种染料和能够在不同于所述第一频率的第二频率发光的至少一种染料。

136. 一种用于治疗组织的方法, 包括 :

将至少一个荧光纳米粒子递送到组织 ; 以及

将交流电输送到所述组织, 以引起所述至少一个荧光纳米粒子中的磁性材料传热到所述组织。

137. 根据权利要求 136 所述的方法, 还包括在输送交流电之前将能量传送到所述组织, 以定位所述至少一个荧光纳米粒子。

138. 根据权利要求 137 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子通过收集从所述至少一个荧光纳米粒子发出的荧光被定位, 并且在图像显示设备上观察收集的光。

139. 根据权利要求 136 所述的方法, 其中所述热能够有效地烧灼组织。

140. 根据权利要求 136 所述的方法, 其中所述荧光纳米粒子是由荧光芯和围绕所述荧光芯的生物相容的外壳形成的。

141. 根据权利要求 136 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子在载体溶液中被递送。

142. 根据权利要求 136 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子被注射到组织中。

143. 根据权利要求 136 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子使用静脉注射导管被递送到组织中。

144. 根据权利要求 136 所述的方法, 其中将至少一个荧光纳米粒子递送到组织包括将含有至少一个荧光纳米粒子的溶液涂布到组织表面上。

145. 根据权利要求 136 所述的方法, 其中将至少一个荧光纳米粒子递送到组织包括使用涂布器将所述至少一个荧光纳米粒子涂布到组织表面上。

146. 根据权利要求 136 所述的方法, 其中所述至少一个荧光纳米粒子中包括可见染料和不可见染料, 并且其中所述方法还包括通过观察从所述可见染料发出的光定位组织、以及将能量传送到所述组织以观察所述不可见染料。

## 荧光纳米粒子组合物、使用方法、和器件

### 技术领域

[0001] 本发明涉及荧光纳米粒子,更具体地讲,涉及使用荧光纳米粒子的多种组合物、方法、和器件。

### 背景技术

[0002] 入射在组织上的照明光在组织中传输、由该组织散射、吸收、或反射。在某些波长处吸收照明光之后,组织可在不同波长处重发出光能(自发体荧光)如果物质被引入组织中或在组织层之间、或在内腔中存在,它在吸收入射光之后也可发出荧光。检测装置可相对于组织进行设置,以使从组织传输、散射、反射的光、或发出的荧光成像。本领域熟知的是,某些波长的光往往优先地通过不同类型的组织被吸收、反射、或传输。一般来讲,近红外光(600-1300nm)往往与组织的光谱吸收曲线中的最低处重合,从而使得光穿透或透射得最深。对于表面结构的光学分析或非常靠近体表或体腔表面或内腔的疾病诊断,由于低于600nm的紫外光和可见光往往靠近组织的表面被吸收或反射,因此也可使用低于600nm的紫外光和可见光。

[0003] 目前使用多种形式来进行组织和器官的成像,包括可见光内窥镜、超声、磁共振成像(MRI)、计算机断层摄影术(CT)、和正电子发射断层摄影术(PET)。然而,多个解剖空间和组织不是容易地可触及和可见。此外,成像设备的使用可能很昂贵和耗时,并且其应用通常受限。

[0004] 还应用了多种造影剂来在多种诊断成像领域实现图像增强,最重要的诊断成像领域为X光、磁共振成像(MRI)、超声成像、和核医学。另外,将光学标签(例如荧光染料)引入组织样本中,以发出生物组织的异常生物学和/或化学状态。尽管有多个成功的应用,但常规的光学标签具有多个缺陷。例如,常规的光学标签一般来讲对活细胞和由活细胞构成的组织为毒性的。另外,由于染料暴露在激发光源几分钟后发生光致漂白,因此常规的光学标签(例如荧光染料)一般来讲受到短期荧光的干扰。这使得它们不适用于需要长期监控的光学成像。此外,常规的光学标签对环境变化(例如pH值和氧浓度)敏感。常规的光学标签的另一个缺陷是这种光学标签的激发光谱通常非常窄,而这种光学标签的发射光谱相对宽,导致发射光谱重叠。因而,当具有不同发射光谱的常规的光学标签组合用于光学成像中时,需要复合滤片以检测所得的组合的发射光谱。另外,荧光标记一般来讲对将激发光转换到发射波长的效率低,并且所得信号可能非常弱。

[0005] 因此,仍然存在用于医疗成像中(更具体地讲,用于标记、显示、和照亮组织)的改进的组合物、方法、和器件的需要。

### 发明内容

[0006] 一般来讲,本发明提供使用可用作标记、指示剂、和光源的荧光纳米粒子的多种组合物、方法、和器件。在一个实施例中,提供一种用于定位、标记、或照亮组织的方法,并且该方法包括将至少一个荧光纳米粒子递送到组织。荧光纳米粒子可由荧光芯和围绕荧光芯的

生物相容的外壳形成。该方法还可包括将能量传送到至少一个荧光纳米粒子,以使至少一个荧光纳米粒子以可检测到的方式发出荧光,以生成纳米粒子图像。可使用多种方法来将纳米粒子递送到组织,包括(例如)将纳米粒子注射到组织中、使用静脉注射导管递送纳米粒子、和使用(例如)涂布器将含有纳米粒子的溶液涂布到组织表面上。凡是使用涂层的,在一个实施例中,纳米粒子可在能量传送到其时用于照亮体腔。在另一个实施例中,纳米粒子可被递送到肾脏,并且纳米粒子可具有使得肾脏过滤至少一个纳米粒子并使之进入到输尿管中的粒度。类似地,纳米粒子可递送到肝脏,并且纳米粒子可具有使得肝脏过滤至少一个荧光纳米粒子并使之进入到结肠中的粒度。

[0007] 在又一个实施例中,提供一种医疗器件,并且其包括具有能够能够保持在患者体外的近端和能够能够设置在患者体内的远端的细长轴。远端可具有能够在能量传送到其时发出荧光的至少一个荧光纳米粒子。荧光纳米粒子能够在能量传送到其时照亮细长轴远端周围的区域、和/或在能量传送到其时指示细长轴的远端的取向。纳米粒子可嵌入细长轴的远端中、涂布在细长轴的远端上、或包含在细长轴的远端内。

[0008] 在其它方面,提供一种外科手术方法,并且该方法包括将器件定位在患者体内。器件可包含至少一个荧光纳米粒子。该方法还可包括将能量传送到至少一个荧光纳米粒子,以使至少一个荧光纳米粒子发出荧光。纳米粒子可在能量传送到其时照亮器件周围的区域,和/或其可用于定位器件和/或指示器件的取向。在一个实施例中,器件可以是植入物。当能量被传送到至少一个荧光纳米粒子时,该至少一个荧光纳米粒子可指示(例如)植入物上再填充端口的位置和/或植入物的尺寸。在另一个实施例中,器件可以是细长轴,细长轴具有定位在患者体腔中的远端,而细长轴的近端保持在患者体外。

[0009] 在其它方面,提供一种医疗组合物,并且医疗组合物包括荧光纳米粒子,荧光纳米粒子具有芯和围绕芯的生物相容的外壳,芯包含至少一种能够发出可见光的染料和至少一种能够发出不可见光的染料。使用中,可将至少一个荧光纳米粒子递送到组织,可将可见光递送到组织,以使包含在至少一个荧光纳米粒子内的第一染料发出可见光,并且可将不可见光递送到组织,以使包含在至少一个荧光纳米粒子内的第二染料发出不可见光。

[0010] 在又一个实施例中,提供一种医疗组合物,并且医疗组合物包括荧光纳米粒子,荧光纳米粒子具有包含至少一种荧光染料的芯、围绕芯的生物相容的外壳、和设置在芯和外壳中的至少一个中的磁性材料。使用中,可将至少一个荧光纳米粒子递送到组织,并且可将能量传送到组织,以定位至少一个荧光纳米粒子,并且使至少一个荧光纳米粒子中的磁性材料将热递送到组织。

[0011] 在又一个实施例中,提供用于辨识转移到前哨淋巴结中的肿瘤的方法,并且该方法包括将至少一个荧光纳米粒子递送到肿瘤。荧光纳米粒子可由荧光芯和围绕荧光芯的生物相容的外壳形成。可将能量传送到围绕肿瘤的组织,以定位至少一个荧光纳米粒子来确定至少一个荧光纳米粒子是否已经到达前哨淋巴结。

[0012] 还提供一种内窥镜适配器,以用于观察荧光纳米粒子。在一个实施例中,适配器可包括彼此可移除地配合并且能够在其间接合内窥镜目镜的一部分的第一构件和第二构件。第一构件可具有贯穿其形成并且能够与在内窥镜目镜中形成的观察内腔对齐的观察内腔,和在其中形成的用于安放滤片的腔室,滤片能够过滤通过第一构件的观察内腔接收的光。使用中,适配器可连接到内窥镜的近端,内窥镜在远端处具有能够发出激发光的光传输元

件,和能够获得包括反射的光和发出的荧光的图像的图像获取元件。内窥镜的远端可插入体腔中,以将远端与包含荧光纳米粒子的组织相邻设置,并且可激励光传输元件来将激发光发射到包含至少一个荧光纳米粒子的组织上,然后使得荧光传输通过组织,并且由图像获取元件接收。图像获取元件可将图像传输到适配器。在一个实施例中,适配器可包括设置在其中的滤片,并且被构造用于在激发发波带中阻隔(反射或吸收)光,并且在荧光波带中传输光。传输的荧光可成像到对该波带敏感的检测器阵列(照相机)上,检测器阵列(照相机)然后可在显示器件上生成图像。

## 附图说明

- [0013] 从以下结合附图的详细描述,将更全面地理解本发明,附图中:
- [0014] 图1为具有芯和外壳的荧光纳米粒子的一个实施例的侧视图;
- [0015] 图2为用于将荧光纳米粒子涂布到组织表面的涂布器的一个实施例的透视图;
- [0016] 图3为给药泵的俯视图,一旦给药泵被植入,给药泵就具有在推注端口周围设置的荧光纳米粒子,以用于定位推注端口;
- [0017] 图4为胃限制带的透视图,胃限制带具有设置在其上的荧光纳米粒子,以用于指示出带的粒度;
- [0018] 图5A为细长轴的侧视图,细长轴具有在其远端周围设置的荧光纳米粒子,以用于照亮体腔;
- [0019] 图5B为细长轴的侧视图,细长轴具有设置在其远端上的荧光纳米粒子,以用于指示出细长轴插入体腔中的深度;
- [0020] 图5C为细长轴的侧视图,细长轴具有被设置以形成指示出细长轴定向取向的箭头的荧光纳米粒子;
- [0021] 图6为示出用于观察荧光纳米粒子的腹腔镜检查系统的一个实施例的示意图;
- [0022] 图7A为示出腹腔镜的一个实施例的示意图,腹腔镜具有用于观察由荧光纳米粒子发出的可见波长和不可见波长的图像组合器;
- [0023] 图7B为示出并入手持仪器中的图7A的实施例示意图,手持仪器具有自备式监视器或馈送到其它显示器件的显示输出器件;
- [0024] 图8为配合到内窥镜目镜的适配器的一个实施例的剖视图;和
- [0025] 图9为用于配合到内窥镜的适配器的一部分的另一个实施例的透视图。

## 具体实施方式

[0026] 现在将描述某些示例性实施例,从而得到对本文所公开的器件的结构、功能、制造、和使用以及方法的总体理解。这些实施例的一个或多个实例在附图中示出。本领域中的技术人员将会理解,本文特别描述和在附图中示出的器件和方法是非限制性的示例性实施例,并且本发明的范围仅由所附权利要求书限定。结合一个示例性实施例示出或描述的特征可以与其它实施例的特征混合。这样的修改形式和变型形式旨在包括在本发明的范围内。

[0027] 一般来讲,本发明提供多种使用荧光纳米粒子的组合物、方法、和器件,荧光纳米粒子可用作标记、指示剂、和光源。荧光纳米粒子的具体模式可以是变化的,但是优选纳米

粒子为生物相容并且无毒。纳米粒子的形状、粒度、和形态可以是变化的。在一个示例性实施例中,如图1所示,纳米粒子10可由荧光团芯14和围绕芯14的生物相容的外壳12形成。当在医疗应用中使用时,由于生物相容的外壳的无毒性,因此其使用特别是有利的。外壳也可被构造用于增强芯的光物理性能,使得当该染料由光激发时,观察到的荧光比染料自身更亮。这使得能够通过约2cm或更小的组织进行观察。

[0028] 用于形成芯和外壳的具体材料根据预期用途可以是变化的,但是在示例性实施例中,芯包括有机染料分子,并且外壳为基于二氧化硅的。荧光染料在各波长处可用,包括可见波长和不可见波长。具有任何波长的染料可与本发明一起使用,但是所选择的某些染料可以取决于预期用途。例如,凡是需要通过组织观察染料的,染料优选具有近红外或在红外范围内的波长,即从约600nm到约1350nm。在近红外波长中的某些染料为优选的,因为其显示出通过组织的最佳可透性。在示例性实施例中,纳米粒子含有具有在约800nm区域中的吸收和发射横截面的染料。一种示例性染料是由GE Healthcare制造的Cy 5.5。为了观察用于医疗应用的具有在可见光谱外的发射横截面的染料,必需将能量传送到染料来激发分子,并且由分子进行的所得发射必需由对该不可见光带敏感的专用设备收集。下面将更详细地讨论用于将能量传送到具有在可见光谱外的发射横截面的染料的多种示例性方法和器件。凡是不需要通过组织来观察染料的,染料可具有在可见光范围内的波长,即从约400nm到700nm。当用于身体中时,可能需要将光递送到含有粒子的组织,以能够进行观察。光源可以在身体外部来将光在内部传送,或可以使用内部光源来用于内部应用。

[0029] 本领域中的技术人员将会知道,可使用多种方法由多种材料形成荧光纳米粒子。示例性荧光纳米粒子和用于制备荧光纳米粒子的方法在Wiesner等人的名称为“Fluorescent Silica-Based Nanoparticles”的美国专利公开No.2004/0101822、Wiesner等人的名称为“Fluorescent Silica-Based Nanoparticles”的美国专利公开No.20046/0183246/和Burns等人的名称为“Photoluminescent Silica-Based Sensors and Methods of Use”的美国专利公开No.2006/0245971中公开,其全部内容以引用方式并入本文。本领域中的技术人员还将会知道,荧光半导体纳米晶体(也称为量子点)也可与本文所公开的多种方法和器件一起使用。

[0030] 如上面所指出的那样,本发明提供使用荧光纳米粒子的多种组合物、方法、和器件。在一个实施例中,荧光纳米粒子可用于定位、标记、或照亮组织。本领域中的技术人员将会知道,要定位、标记、或照亮的某些组织或体腔、以及用于将纳米粒子递送到组织的技术可以是变化的,并且下面的技术仅为示例性的。

[0031] 在一个实施例中,纳米粒子可用于定位横穿其它组织的结构或者说是视觉上不可触及的结构。多个管状结构(例如输尿管)不是在视觉上可触及的,而是横穿其它组织。结肠的多种区域也可能很难在视觉上可触及。含有荧光纳米粒子的溶液可因而递送到所关注的结构,使得外科医生能够定位结构。递送方法可以是变化的。例如,荧光纳米粒子可设置在液体、泡沫、或胶体溶液(例如盐水溶液)中,并且其可使用静脉注射(IV)点滴递送或其可直接注射到组织中。凡是溶液具有低粘度的,可将结构隔离(如夹住或以其它方式闭合),以在其中盛装有限体积的粒子,或可将开放的管线(例如生理盐水点滴)连续地加到结构或者,可将溶液改性为具有高粘度和/或含有粘接剂,这将在下面更详细地讨论。下面将更详细地讨论示例性溶液。

[0032] 在另一个实施例中,纳米粒子可具有能够使其被过滤并进入到期望的结构(例如输尿管或结肠)中的性能。特别地,递送到肾脏将允许过滤到输尿管中,并且递送到肝脏将允许过滤到结肠中。对于通过肾脏递送到输尿管,粒子通常具有在约4nm到11nm范围内的粒度,而对于通过肝脏递送到结肠,粒子通常具有大于约12nm的粒度。可使用多种递送技术,包括前面讨论的那些递送技术,例如IV递送到患者循环系统中。

[0033] 在又一个实施例中,纳米粒子可用于辨识癌细胞的扩散。对于某些类型的癌症(例如乳腺癌),纳米粒子可注射到肿瘤中。纳米粒子将通过血液或淋巴管或膜性表面携带到身体的其它部分中。因而可将能量传送到身体来定位纳米粒子,并且因而辨识肿瘤是否已经扩散。这在确定癌细胞是否已经到达前哨淋巴结的工作中为特别可用的。T与利用含有毒性金属的放射性同位素及半导体纳米粒子的现有技术方法不同,由于其提供用于定位癌细胞的无毒方法,因此由荧光团中心芯和生物相容的外壳形成的纳米粒子的使用也是有利的。

[0034] 本领域中的技术人员将会知道,前述技术可用于定位任何结构。通过非限制性实例,其它示例性结构包括在胆道系统、淋巴系统、和循环系统中的结构。

[0035] 本发明还提供用于标记组织的方法。在一个实施例中,纳米粒子(或含有纳米粒子的溶液)可涂布或喷涂到组织表面上、或注射到组织中。所涂布的纳米粒子可用作用于允许后续组织辨识的标记。例如,在结肠镜检查中,纳米粒子可涂布到息肉或涂布到息肉附近,息肉在该过程中不能被移除。在后续过程中,纳米粒子可用于(例如从腹部透视图)定位并且辨识息肉。标记也可用于指示取向。例如,可使用纳米粒子制备定向标记。在另一个实施例中,标记可用于检测基于流体的植入物(如胃带)中的泄漏(例如在闭合系统中)。胃带经受的一种失效模式是系统可能由于在调节过程中被针刺穿导管、手术过程中由缝合针造成未检测到气囊的刺穿、和导管到端口连接的部分或完全断开连接而造成的泄漏。荧光粒子可(如在溶液中)递送到带,并且其从带系统的消失或其位置在位于人体中的限制带系统外部的位置可用于指示存在泄漏。

[0036] 在另一个实施例中,荧光纳米粒子可用于照亮组织。例如,纳米粒子可涂布到体腔中组织表面来照亮体腔(例如胃或子宫)。通过非限制性实例,纳米粒子可设置在凝胶内(例如KY<sup>®</sup> Jelly、羧甲基纤维素、胶原、和水凝胶),并且被递送到子宫。纳米粒子因而在子宫切除或其它过程中有效照亮子宫。类似地,纳米粒子可应用到胃内的组织区域,以由此在多种过程中照亮胃。

[0037] 多种器件可用于将粒子涂布到组织表面,包括硬器件和软器件,例如具有被构造用于将纳米粒子涂布、注射或以其它方式递送到组织的标记端的细长轴、注射器、或手持笔。标记也可使用指尖手动涂布。图2示出标记器件20的一个示例性实施例。如图所示,标记器件20具有带有远端24的细长轴,远端24具有形成在其上的喷嘴,以用于将纳米粒子喷射到组织表面上。然而,远端可具有多种其它结构。例如,远端可包括刷子,以用于将纳米粒子刷到组织表面上。具体结构根据预期用途可以是变化的。使用中,如图2所示,标记器件20可插入穿过套针22,套针22延伸通过组织表面并进入腹腔中。可选地,也可使用内窥镜或其它接入器件,并且/或者器件可通过自然孔道或人造孔道引入。一旦与目标组织相邻设置,标记器件20就可使用(例如)铰接器件的远端的控制装置和启动喷嘴的控制装置进行操控,以将纳米粒子涂布到组织表面。本领域中的技术人员将会知道,可使用本领

域已知的多种标记器件。通过非限制性实例,2006年9月20日提交的Gill等人的名称为“Dispensing Fingertip Surgical Instrument”的美国专利申请No. 11/533,506公开了可用于将纳米粒子涂布到组织表面的标记器件的一个示例性实施例,其以引用方式全文并入本文中。

[0038] 在本文所公开的多个实施例中的每一个中,纳米粒子可选地在载体中递送。载体的某些组成可以是变化的,并且适当的载体包括任何生物相容的液体、泡沫、凝胶、或固体。载体和/或纳米粒子也可包括其它物质,例如医药和/或治疗物质。在一个示例性实施例中,使用粘度更大的液体、泡沫、或凝胶来抑制粒子从组织部位被冲洗。示例性的高粘度液体包括以非限制性实例方式列出的KY® Jelly、羧甲基纤维素、胶原、和水凝胶。溶液还可选地具有粘合剂性质,以协助将纳米粒子保持在期望位置中。在Goodman的美国专利申请No. 2004/0190975、名称为“Applicators, Dispensers and Methods for Dispensing and Applying Adhesive Material”中公开了示例性的粘接剂,其以引用方式全文并入本文中。该引用申请还公开了可用于将纳米粒子递送到组织的多种示例性涂布器。纳米粒子还可与现有标记流体结合,例如生物相容的染料、着色剂、或彩色粘接剂。本领域中的技术人员将会知道,可使用任何载体。

[0039] 荧光纳米粒子的组合物也可以是变化的,以提供不同的功能。在一个实施例中,可使用可见染料和不可见染料的组合,以形成在标记组织中使用的荧光纳米粒子。这样的双波长或多波长纳米粒子可递送到组织,并且一旦递送,可见染料就可用于快速定位含有纳米粒子的组织,并且不可见染料可提供更精确的观察。通过非限制性实例,含有可见染料和不可见染料的纳米粒子可递送到输尿管。位于靠近表面的可见染料可通过可见光观察,以协助定位输尿管。一旦定位,就可使用红外光以看到不可见染料,从而定位位于更深的组织内的输尿管。下面将更详细地讨论示例性的观察方法。虽然优选可见荧光染料,但其它类型的可见染料可与不可见荧光纳米粒子联合使用。

[0040] 在其它实施例中,组合物可适用于提供治疗剂的作用。例如,磁性材料可与荧光纳米粒子一起使用,使得治疗剂的能量能够递送到组织。可使用多种技术将磁性材料与纳米粒子相关联。例如,粒子可与磁性或含有磁性物质的芯一起制造。可选地,粒子可使用磁性材料涂布,或其可设置在磁性溶液内。使用中,磁性纳米粒子可使用多种方法涂布到要治疗的组织,包括前面讨论的那些方法。粒子的位置可使用光来辨识,并且一旦辨识出,就可将交流电流递送到粒子来引起感应加热。因此,磁性纳米粒子将释放热,从而烧灼或以其它方式治疗组织。由于荧光纳米粒子能够精确辨识正在治疗的组织,由此限制或避免对健康组织的损害或最小化所需的边缘,因此磁性粒子与荧光纳米粒子的联合使用特别是有利的。在另一个实施例中,可提供传感器以用于感测组织温度,以能够在能量传送过程中保持期望的温度范围。传感器可设置在器件(例如内窥镜、导管、或其它递送器件)的远端上,并且其可连接到显示测量的温度的外部设备。在一些示例性实施例中,正在治疗的组织的温度保持在约150°F至180°F的范围。磁性粒子的性能还可用将粒子引导到优选位置或堆积在优选位置处。

[0041] 在另一个实施例中,荧光纳米粒子可在医疗器件上使用,一旦将辨识器件引入患者体内,就指示辨识器件的位置和/或取向,或照亮在其中设置器件的体腔。例如,荧光纳米粒子可涂布到植入物上、嵌入植入物内或设置在植入物内,以允许在将来定位和辨识植

入物。粒子、或含有粒子的液体或固体也可设置在胶囊或其它结构内，并且结构又可设置在植入物内。通过非限制性实例，纳米粒子可在端口周围设置，例如麻药泵中的推注端口或胃带中的流体再填充端口。图 3A 示出具有推注端口 31 的给药泵 30，纳米粒子 32 设置在推注端口 31 的周围。纳米粒子可用于定位端口，并且使得易于接入来引入和移除进出端口的流体。例如，图 3B 示出通过组织发光以允许定位端口的纳米粒子，从而允许注射器（如图所示）能够插入端口中。具有荧光计的读取单元可用于辨识和定位粒子，并且因而辨识和定位端口。纳米粒子也可用于指示粒度和 / 或定向取向。例如，纳米粒子可通过在制造过程中将粒子涂布到胃带上、将粒子嵌入胃带中、或使用含有纳米粒子的溶液填充胃带而设置在胃带周围。图 4 示出具有含有纳米粒子或纳米粒子溶液 42 的气囊的胃带 40。使用中，可观察纳米粒子，以确定胃带的粒度，由此使得外科医生能够容易地确定任何调节是否为必要的。在另一个实施例中，导管、内窥镜、或引入身体中的其它器件可具有纳米粒子，所述纳米粒子的定位在使用过程中使得器件的远端位置能够被辨识，以指示器件的定向取向、和 / 或照亮器件的一部分周围的区域。通过非限制性实例，图 5A 示出具有在其远端的周围设置的纳米粒子 52 的导管或内窥镜 50，以照亮围绕器件 50 的远端的组织。由于用于照亮的纳米粒子的使用消除了器件上单独的光源的需要，因此用于照亮的纳米粒子的使用特别是有利的。也可定位粒子以形成指示器件的定向取向或物理端的标记。例如，图 5B 示出细长轴 54（例如导管或内窥镜），粒子设置在器件上，以沿器件 54 的远端长度形成一系列平行线 56。平行线 56 可因而用于指示器件 54 的远端插入体腔中的深度。平行线也可用作条形码。也可设置纳米粒子，以形成一个或多个定向指示器（例如图 5C 中所示的箭头 58），其使外科医生能够确定器件在体腔或腔室内的某些定向取向。在又一个实施例中，纳米粒子可定位、设置、或嵌入可吸收材料（例如吸收线或紧固件）中，其应当在可吸收材料被吸收之后将纳米粒子留在组织中。

[0042] 还提供了多种示例性方法和器件，以激发荧光纳米粒子，以能够进行观察。在示例性实施例中，使用递送设备（例如内窥镜或腹腔镜）可将电磁能递送到设置在患者体内的荧光纳米粒子。递送设备可设置在外部（如在组织表面的上方）、或设置在内部。激发源可包括能够在对应纳米粒子吸收横截面的波长处产生电磁能的任何器件，包括（但不限于）白炽光源、发光二极管、激光、弧光灯、等离子源等。也可使用多种成像技术，以用于检测、记录、测量或成像荧光纳米粒子。在示例性实施例中，成像技术能够阻隔激发光、检测荧光、形成纳米粒子的位置图像、和将图像传输到存储或显示介质。示例性器件包括（例如）流式血细胞计数器、激光扫描血细胞计数器、荧光微板读数器、荧光显微镜、共聚焦显微镜、明视野显微镜、高浓度扫描系统、光纤相机、数码相机、扫描束图像仪、模拟相机、望远镜、显微镜等器件。

[0043] 在示例性实施例中，能源为光（即电磁辐射），并且读数设备具有能够插入体腔中并且包括发光机构和图像接收设备的细长轴。由于由荧光团芯和二氧化硅外壳形成的荧光纳米粒子可吸收和发射在可见频率、红外频率和近红外频率中的能量，并且其在一个波长处被照亮，在不同的变化波长处被观察到，因此期望提供一种设备，其能够使这样的纳米粒子可视化。图 6 示出具有两个照亮源或发光源的腹腔镜的一个示例性实施例。如图所示，腹腔镜利用光开关来选择照亮源。一个照亮源可以是标准白光源，例如用于标准内窥镜系统中的氙弧光灯，以用于在可见光谱中的照亮和观察。第二光源可以是与纳米粒子的吸收

横截面相关联的窄带光源,例如激光、LED、汞源、或过滤的宽带光源。图 6 示出 780nm 带尾纤的激光二极管。光开关可将所选源连接到延伸穿过腹腔镜的光纤,以用于将光传送通过在腹腔镜远端处的目镜。当(如通过按压开关、按钮、或脚踏板)传送光时,荧光纳米粒子将激发并且发出荧光。腹腔镜还可包括图像接收设备或照相机,以用于从荧光纳米粒子收集反射的光。如图 6 所示,器件可包括滤片开关,以将适当的光学滤片放置在目镜和照相机之间。例如,用于纳米粒子可视化的滤片在滤去激发波长方面必需高效,以避免照相机达到饱和度,同时在纳米粒子的发射波长处仍高度透明。一种示例性滤片是干涉型长通滤片,在激发波长处具有四个滤去数量级,并且在荧光带峰值处具有高于 80% 的透射率。如图 6 中进一步所示,捕获的图像可传送到监视器以用于观察。监视器可以是车载监视器或外部监视器,或可使用其它读数器件,例如读出显示器、发声器件、光谱仪等。本领域中的技术人员将会知道,虽然显示了腹腔镜,但可使用多种其它细长轴(例如导管和内窥镜),以传送和接收光,以用于观察荧光纳米粒子。所述实施例示出了实时观察。本领域中的技术人员还将会知道,可捕获和存储图像以用于重叠传送,例如将蠕动脉冲示出为连续路径。

[0044] 如前面所指出的,通过结合可见光源和不可见光源,能够打开或关闭不可见图像,还可实现在不可见范围中的额外的应用。可以并列观察图像或通过重叠图像同时观察图像。可见光源可以是变化的,并且可以是室内外光源、LED、激光、热源、弧光源、荧光源、气体放电灯等、或其多种组合。光源也可一体化到仪器中,或其可以是连接到仪器的独立光源。

[0045] 图 7A 示出腹腔镜的一个实施例,其能够将荧光图像重叠到可见图像上,以能够同时观察两个图像。在该实施例中,两个光源可使用(例如)分叉光纤结合到腹腔镜的照明端口中。在显微镜的目镜处,专用光纤可用于将光分裂到两个单独的照相机。例如,滤片可将所有可见光反射到可见图像照相机,并可传输所有其它光以供由荧光照相机接收。可将第二干涉滤片放置在传输路径中,以仅将荧光波带导向到荧光照相机。可结合两个照相机的输出,并且使用本领域熟知的技术重叠,以显示同时出现的图像。在示例性实施例中,可使荧光图像相对于可见显示进行色位移,以突出显示。图 7B 示出另一个实施例,其中上述能力可并入手持仪器中,手持仪器具有自备式监视器或馈送到其它显示器(如上所述)的显示输出。

[0046] 图 8 示出用于能够使常规的腹腔镜或内窥镜观察荧光纳米粒子的适配器 80 的一个示例性实施例。本领域中的技术人员将会知道,虽然显示了内窥镜,但适配器可用在任何类型的显微镜上,包括在开腹检查、内窥镜检查和腹腔镜检查过程中使用的显微镜。如图所示,适配器 80 通常包括延伸目镜 82、滤片 84、和配合元件 86。延伸目镜能够将目镜在标准显微镜上延伸,并且通常为圆柱体形状,具有贯穿其形成并且能够与在显微镜的目镜 100 中形成的观察窗或内腔 103 对齐的观察窗或内腔 83。延伸目镜 82 可还包括直径大于内窥镜目镜 100 的直径的扩展区域 82a,以允许扩展区域 82a 在内窥镜目镜 100 的至少一部分的周围设置。如图进一步所示,延伸目镜 82 可包括在其中形成的用于安放如图所示滤片 84 的腔室。腔室可跨内腔 83 的路径延伸,使得滤片 84 跨目镜 82、100 的观察路径延伸,由此过滤通过目镜 82、100 观察到的光。滤片可用于阻挡可见光,从而能够清晰观察不可见波长。如图进一步所示,适配器 80 还可包括用于将延伸目镜 82 配合到内窥镜目镜 100 的配合元件 86。虽然可使用多种配合元件,但在示出的实施例中,配合元件 86 为环的形式,环具有在其远端中形成的用于接纳目镜 100 的腔室。配合元件 86 可通过移除目镜 100 并在目镜 100

的近端的上方滑动配合元件来装载到目镜 100 上。因此,目镜 100 将定位在配合元件 86 和延伸目镜 82 之间。配合元件 86 可还包括在其外表面上形成的螺纹,以用于与在延伸目镜 82 近端中形成的腔室内的螺纹配合。因而,配合元件 86 可在目镜 100 的周围设置,并且通过螺纹连接到延伸目镜 82 中,以接合内窥镜目镜 100、和其间的滤片 84。

[0047] 在其它实施例中,凡是内窥镜上的目镜为不可移除的,配合元件 82 可由两个半体形成,两个半体配合在一起,以允许配合元件围绕目镜设置。可任选地是,两个半体可以铰接方式连接,和 / 或其可包括其它特征以方便半体彼此对齐。例如,两个半体可包括用于对齐两个半体的销和孔连接。对齐机构为优选的,以用于对齐两个半体上的螺纹,以允许通过螺纹将配合元件连接到延伸目镜中。本领域中的技术人员将会知道,配合元件和延伸目镜可使用多种其它配合技术配合,例如搭扣配合连接、滑扣锁、过盈配合等。

[0048] 在另一个实施例中,滤片可为可移除的。图 9 示出具有可移除滤筒的延伸目镜 82' 的另一个实施例。如图所示,延伸目镜 82' 包括贯穿其并跨观察内腔 83' 的切割口延伸或槽 88'。槽 88' 被构造用于可滑动地并且可移除地接纳滤筒 87' ,使得保持在滤筒 87' 内的滤片 89' 与延伸目镜 82' 中的观察内腔 83' 对齐,由此过滤从其中通过的光。可因而移除滤筒 87' ,并且使用另一个滤筒 87' 替换,或可选地,可更换滤筒 87' 中的滤片 89' ,以能够使不同类型的滤片设置在延伸目镜 82' 内。本领域中的技术人员将会知道,可以使用多种其它技术,从而得到可互换的滤片。例如,可提供包含多个适配器、或多个具有不同滤片的延伸目镜的套件。

[0049] 本领域中的技术人员将会知道基于上述实施例的本发明的其它特征和优点。因此,除非如所附权利要求书所指出的那样,本发明不应受到已经特别示出和所述内容的限制。本文引用的所有出版物和参考文献全文以引用方式明确地并入本文中。

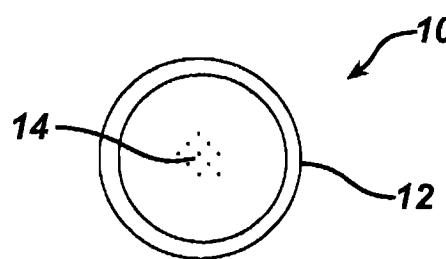


图 1

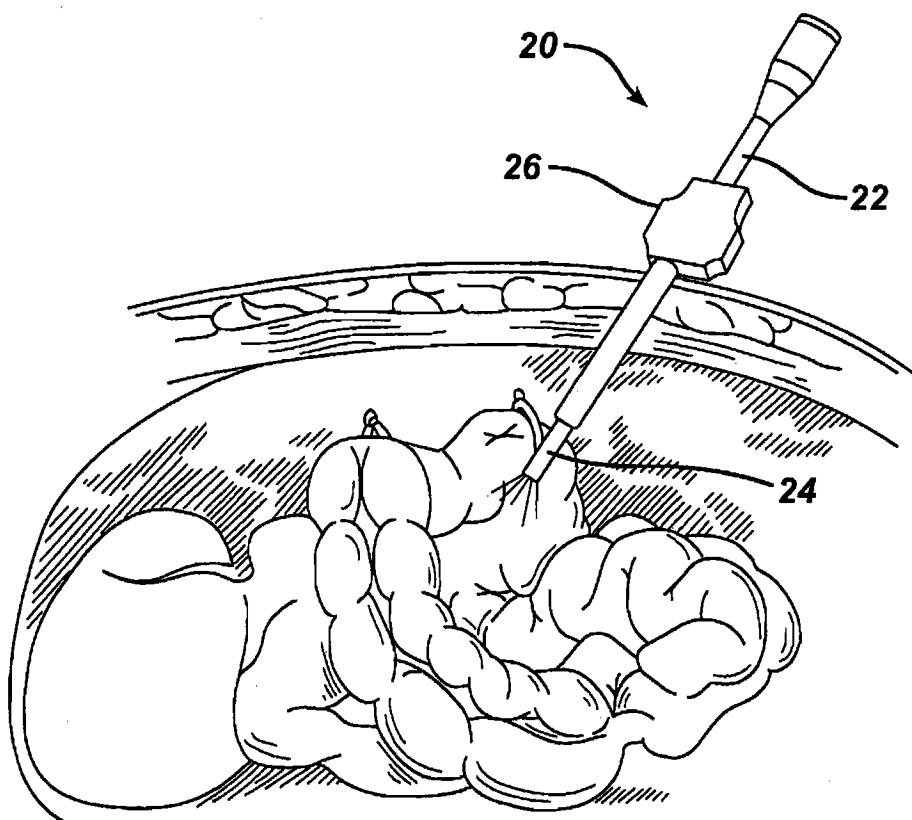


图 2

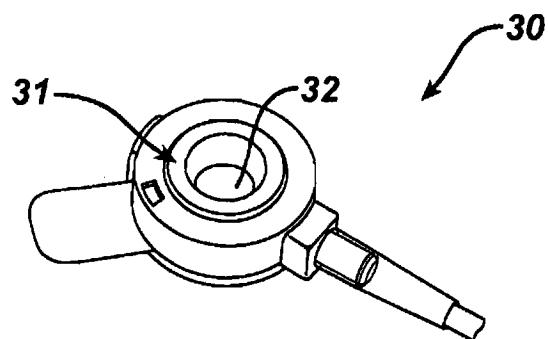


图 3A

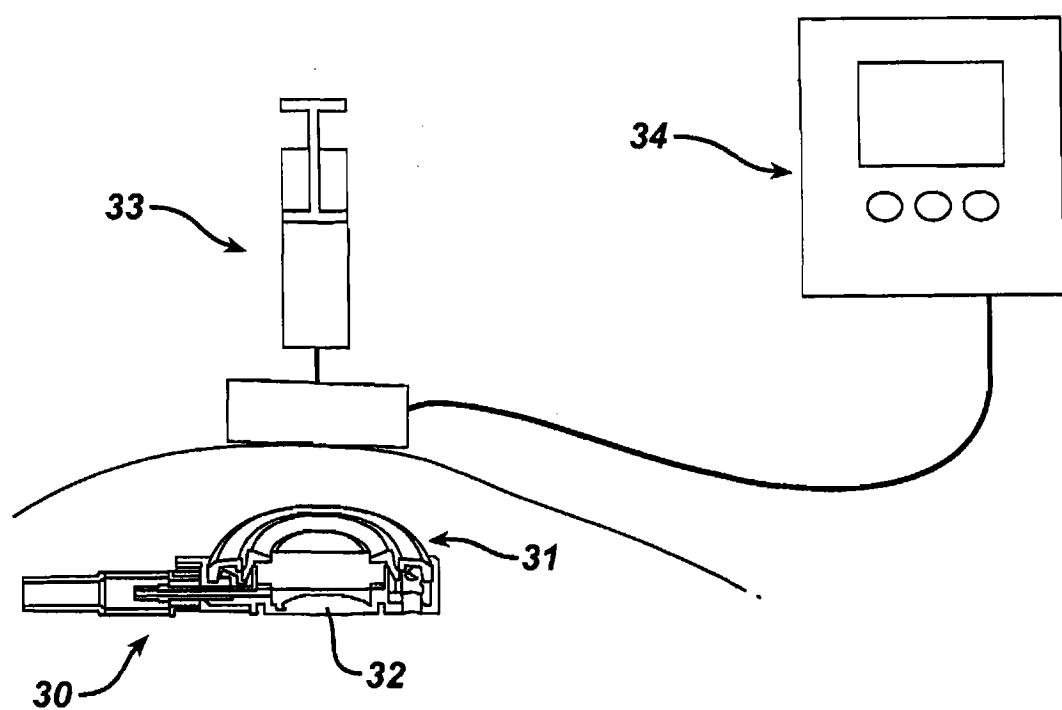


图 3B

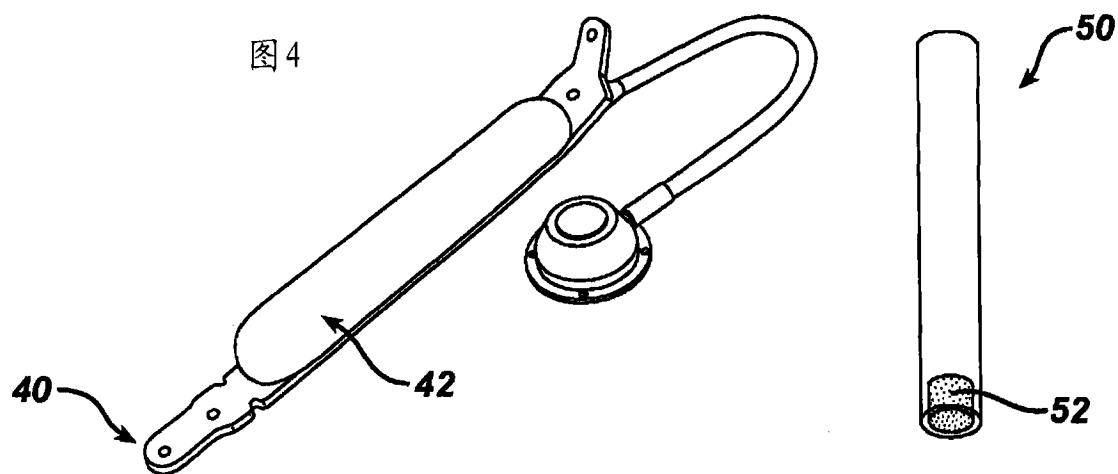


图 5A

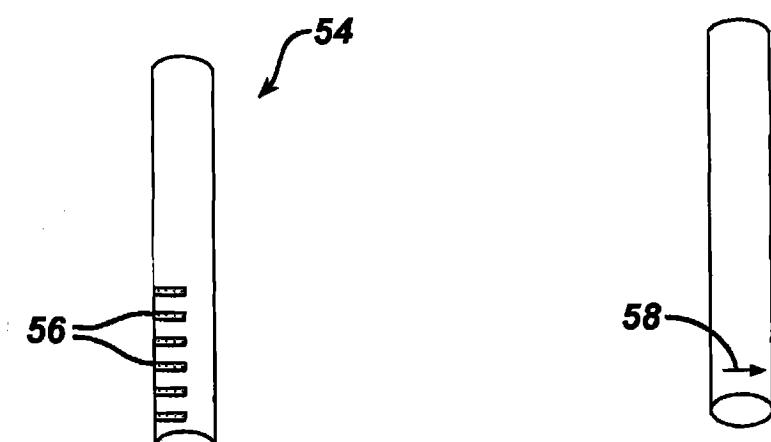


图 5B

图 5C

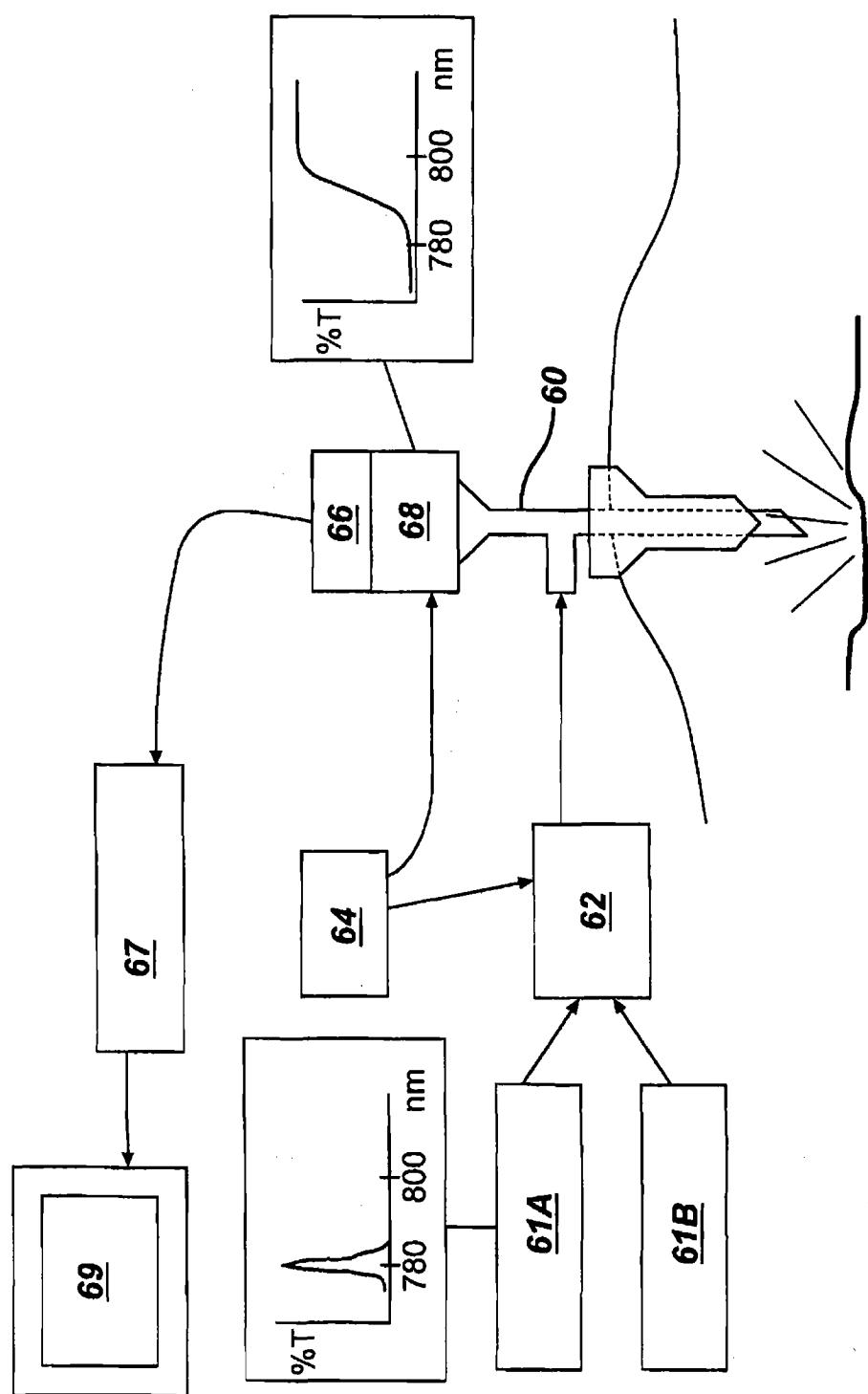


图 6

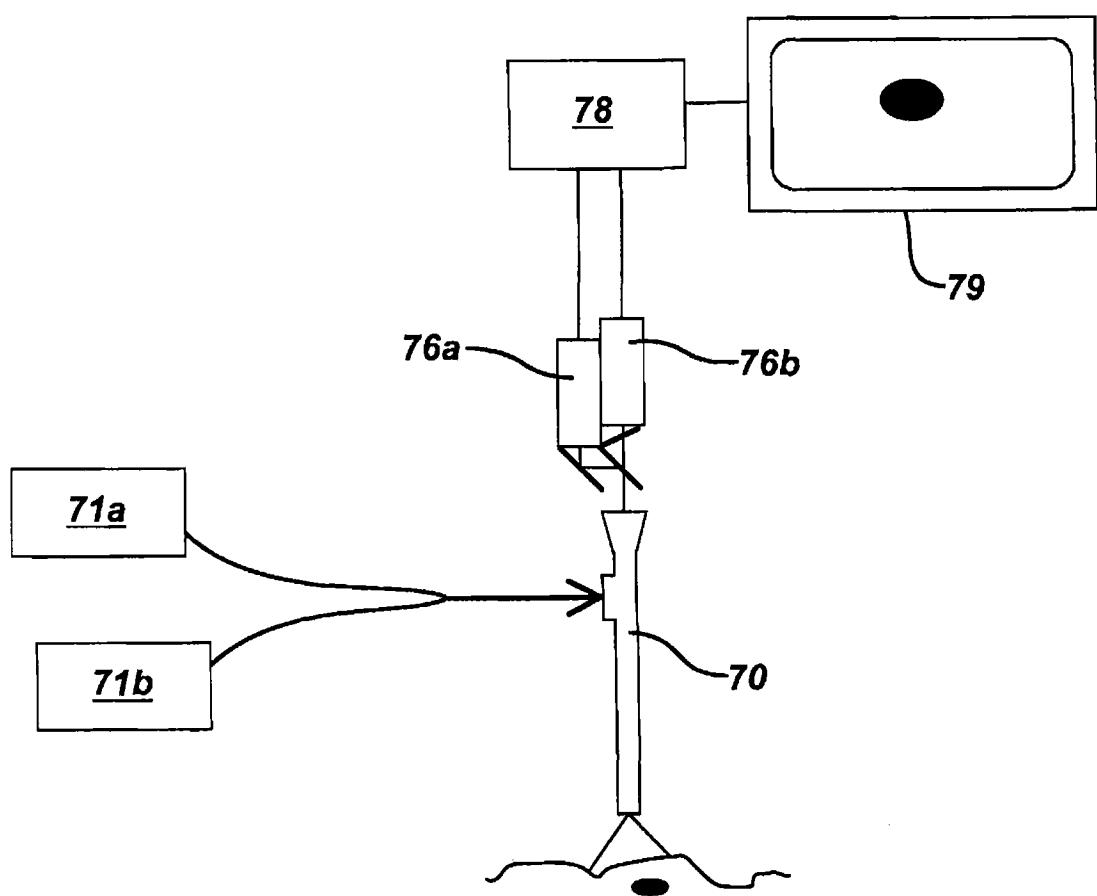


图 7A

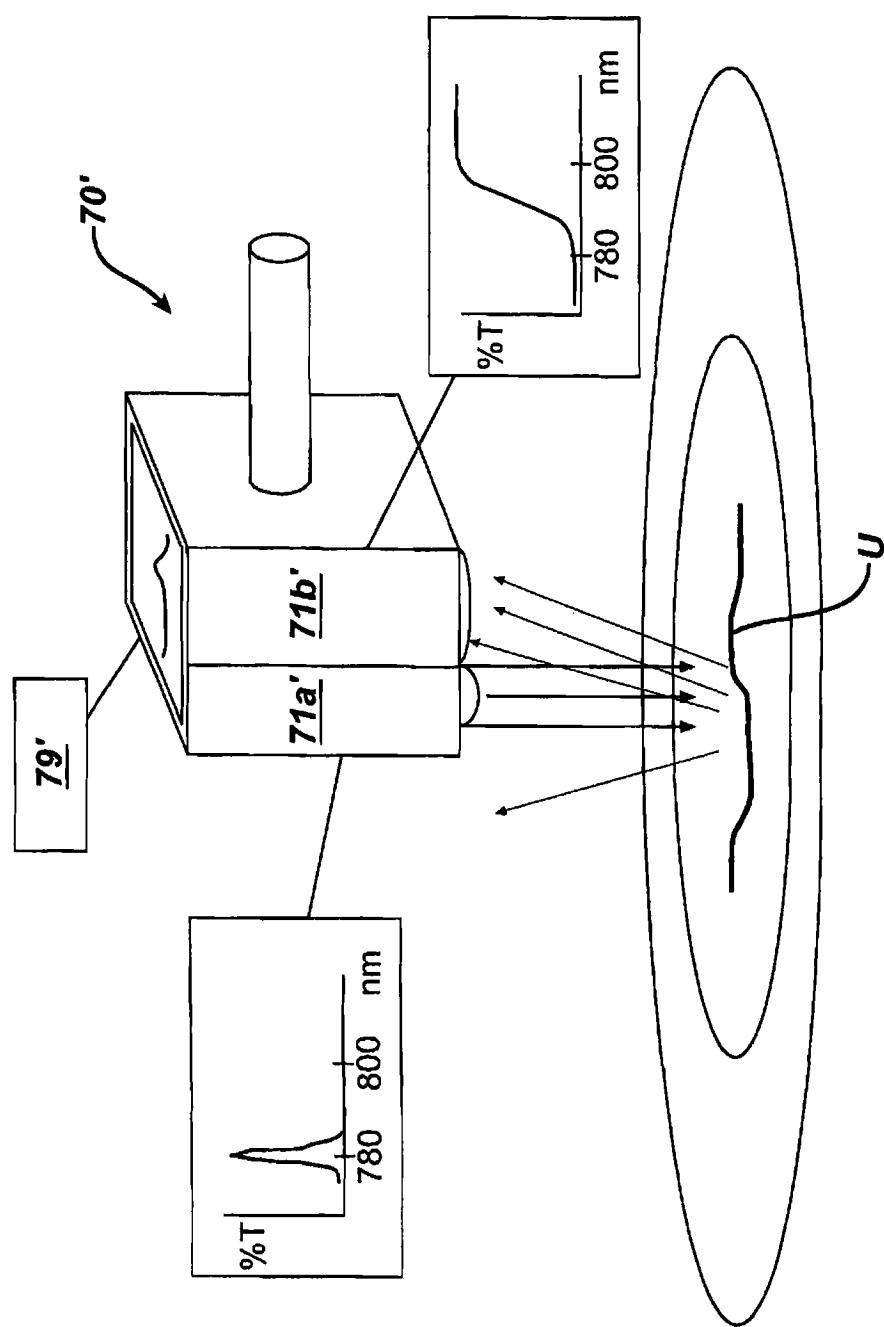


图 7B

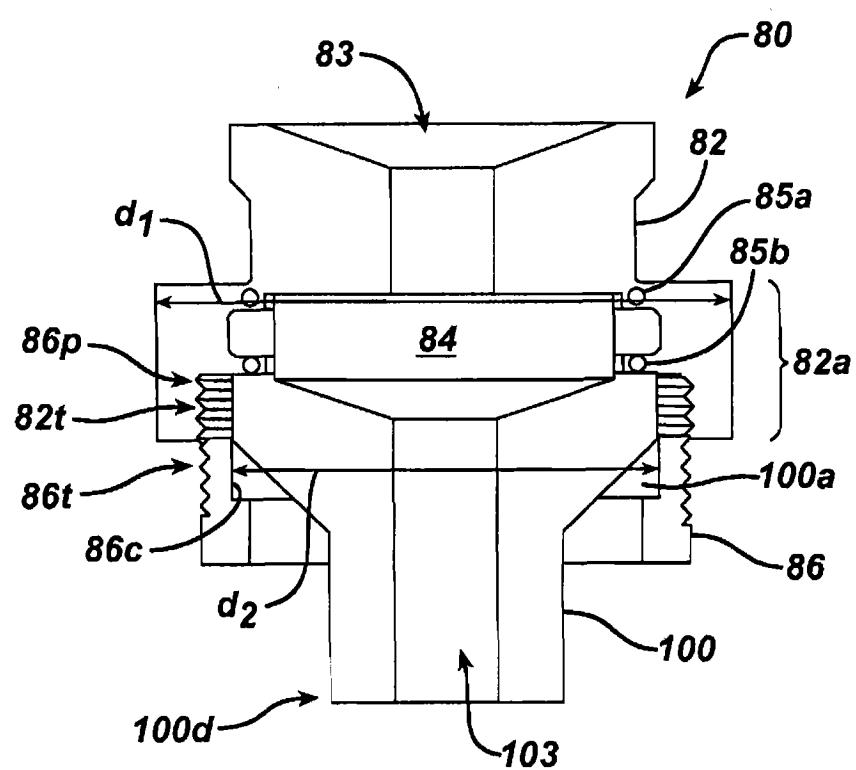


图 8A

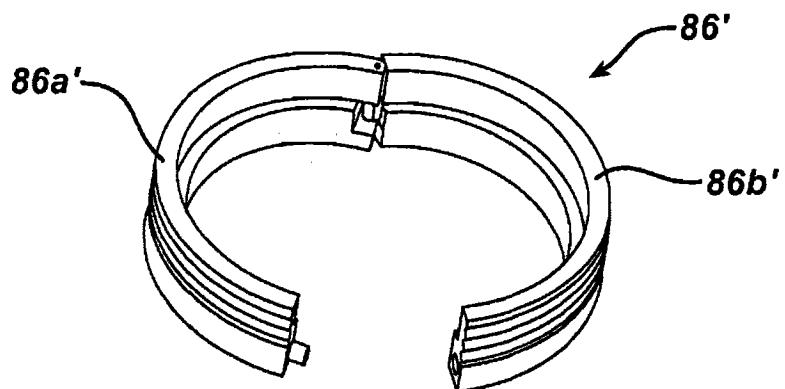


图 8B

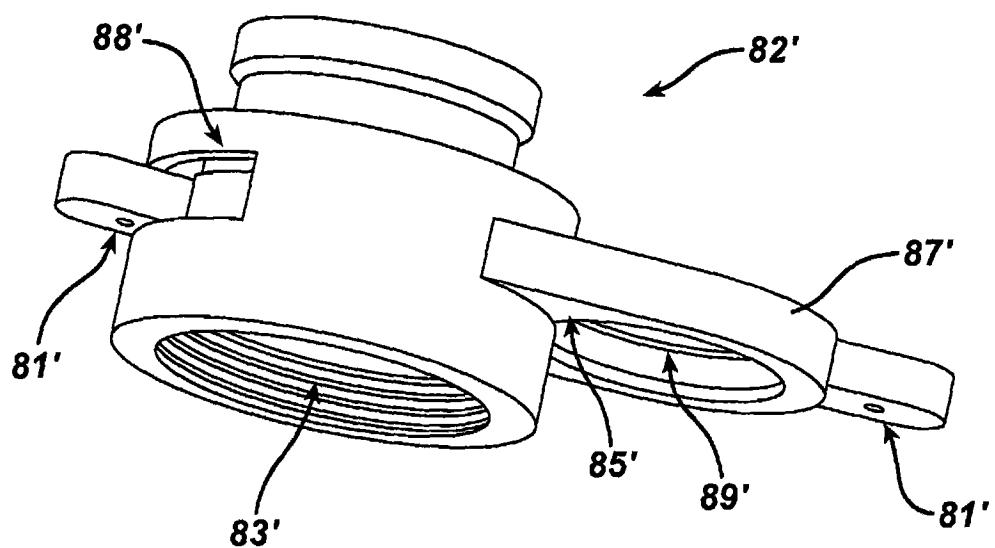


图 9

专利名称(译)	荧光纳米粒子组合物、使用方法和器件		
公开(公告)号	<a href="#">CN101951962A</a>	公开(公告)日	2011-01-19
申请号	CN200880019870.6	申请日	2008-04-11
[标]申请(专利权)人(译)	伊西康内外科公司		
申请(专利权)人(译)	伊西康内外科公司		
当前申请(专利权)人(译)	伊西康内外科公司		
[标]发明人	JW沃格尔 RM特拉斯蒂 RM吉尔 DF德鲁格斯 MA默里 CJ赫斯		
发明人	J·W·沃格尔 R·M·特拉斯蒂 R·M·吉尔 D·F·德鲁格斯 M·A·默里 C·J·赫斯		
IPC分类号	A61K49/00 A61K41/00 A61B1/05 A61B1/313 A61B5/00		
CPC分类号	A61K49/0017 A61B1/3132 A61K49/0093 A61B5/0071 A61K41/0052 A61B1/043 A61B5/0084 A61B5/418 A61B5/0075 A61B5/415		
代理人(译)	苏娟		
优先权	11/771361 2007-06-29 US 11/771472 2007-06-29 US 11/771384 2007-06-29 US 11/771399 2007-06-29 US 60/911546 2007-04-13 US 11/771481 2007-06-29 US 11/771490 2007-06-29 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">Sipo</a>		

**摘要(译)**

本发明提供了使用可用作标记、指示器和光源的荧光纳米粒子的多种组合物、方法和器件。荧光纳米粒子可由例如二氧化硅外壳的生物相容的外壳围绕的荧光团芯形成。在一个实施例中，荧光纳米粒子可被递送到组织以标记该组织、允许辨识和定位该组织、和/或照亮该组织周围的区域。在另一个实施例中，荧光纳米粒子可被用在器件或植入物上，以定位在身体中的该器件或植入物、指示该器件或植入物的取向、和/或照亮该器件或植入物周围的区域。荧光纳米粒子还可被用于提供治疗剂的作用。

