

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4349546号
(P4349546)

(45) 発行日 平成21年10月21日(2009.10.21)

(24) 登録日 平成21年7月31日(2009.7.31)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 N 5/10	(2006.01)
A 6 1 M 36/04	(2006.01)
G 2 1 G 4/08	(2006.01)
A 6 1 B 5/06	(2006.01)
A 6 1 B 8/00	(2006.01)
A 6 1 N 5/10	
A 6 1 M 37/04	
G 2 1 G 4/08	
A 6 1 B 5/06	
A 6 1 B 8/00	

請求項の数 16 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願2000-601653 (P2000-601653)
(86) (22) 出願日	平成12年2月25日 (2000.2.25)
(65) 公表番号	特表2002-537877 (P2002-537877A)
(43) 公表日	平成14年11月12日 (2002.11.12)
(86) 國際出願番号	PCT/GB2000/000690
(87) 國際公開番号	W02000/051136
(87) 國際公開日	平成12年8月31日 (2000.8.31)
審査請求日	平成19年2月23日 (2007.2.23)
(31) 優先権主張番号	60/121,540
(32) 優先日	平成11年2月25日 (1999.2.25)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/130,654
(32) 優先日	平成11年4月23日 (1999.4.23)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	305040710 ジーイー・ヘルスケア・リミテッド イギリス国エイチピー7・9エヌエイ、バ ッキンガムシャー、リトル・チャルフォン ト、アメルシャム・プレイス
(74) 代理人	100137545 弁理士 荒川 智志
(72) 発明者	ロバート・アレン・スナー アメリカ合衆国19380ペンシルベニア 州ウエスト・チェスター、クラティン・レ イン118番
(72) 発明者	ヘンリー・ウルフ アメリカ合衆国ペンシルベニア州グレンム ー、リビア・レイン9番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】超音波可視性が向上した医療ツールおよびデバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

その表面の少なくとも一部が被覆され、もって生体内での超音波可視性が向上した近接照射療法用の放射線源であって、当該放射線源がシードであり、上記被覆が以下の(i)～(v)の1以上を含むことを特徴とする放射線源。

(i) 複数のコントラスト増強成分を含有するマトリックス材料、

(ii) マグネシム、

(iii) 周囲温度から生理的温度へ昇温した際にその超音波造影特性を変化させる液体又はポリマー；

(iv) pH変化によってその超音波造影特性を変化させる液体又はポリマー、

(v) 不連続被覆を形成する非ポリマー系の生体適合性化合物。

【請求項 2】

前記表面が放射線源の外面である、請求項1記載の放射線源。

【請求項 3】

前記コントラスト増強成分がバブルもしくはマイクロバブル又はガス前駆体、或いは超音波反射性粒子の1以上を含む、請求項1記載の放射線源。

【請求項 4】

前記マトリックス材料がポリマーを含む、請求項1記載の放射線源。

【請求項 5】

前記ポリマーがポリウレタン、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニル

10

20

コポリマー、エチレン - 酢酸ビニルコポリマー部分加水分解物、エチレン - ビニルアルコールコポリマー、ポリシリコーン、ポリブチレン、ポリイソブレン、ハロゲン化ラバー、ハロゲン化エラストマー、ビニル - アルキレンポリマー又はコポリマー、エチレンオキシドポリマー、ポリエーテル、ポリアクリレート、ポリエポキシド、ポリアクリルアミド、ポリペプチド、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、Chemglate A276、S13GLO、YB-71又はD-11である、請求項4記載の放射線源。

【請求項 6】

前記マトリックス材料が融解もしくは溶融アミノ酸、又は融解糖を含む、請求項1記載の放射線源。 10

【請求項 7】

前記超音波反射性粒子が金属、ガラス、シリカ、酸化鉄、砂、粘土、プラスチックの粒子であるか、又は中空マイクロカプセルもしくは充実マイクロスフェアである、請求項1記載の放射線源。

【請求項 8】

前記不連続被覆が、生体適合性酸化金属粒子、X線造影剤粒子、封入気泡、相分離領域、封入マイクロドメイン、又は生体適合性ガス物質もしくは生体適合性ガス物質の前駆体の領域を、所望により生体適合性膜形成材料の存在下で、含む、請求項1又は請求項2記載の放射線源。

【請求項 9】

前記非ポリマー系の生体適合性化合物が糖、アミノ酸、固体ヨウ素化造影剤、デキストリン又は固体脂質物質を含む、請求項1又は請求項2記載の放射線源。 20

【請求項 10】

昇温時又はpH変化時にその超音波造影特性を変化させるポリマーがその共有結合構造からガスを放出する、請求項1又は請求項2記載の放射線源。

【請求項 11】

昇温時にその超音波造影特性を変化させる液体が周囲温度から生理的温度の間の温度で蒸発する液体を含む、請求項1又は請求項2記載の放射線源。

【請求項 12】

請求項1又は請求項2記載の被覆放射線源の製造方法であって、該被覆が、不連続被覆を形成する非ポリマー系の生体適合性化合物を含むものであり、当該方法が、非ポリマー系生体適合性化合物を含む粉末形態の組成物を準備し、該化合物を融解して放射線源上に被覆を形成することを含む方法。 30

【請求項 13】

前記融解段階が生体適合性ガス又は加熱時にガスとなり得る液体の存在下で行われる、請求項1又は請求項2記載の方法。

【請求項 14】

請求項1又は請求項2記載の被覆放射線源の製造方法であって、該被覆がマグネシウムを含むものであって、当該方法が、マグネシウムの蒸着もしくは電気メッキ、又は放射線源を溶融マグネシウムに浸漬することを含む方法。

【請求項 15】

近接照射療法での使用に適した放射線源の生体内での超音波可視性を向上させる方法であって、放射線源の表面の少なくとも一部に請求項1記載の少なくとも1種の被覆を施すことを含む方法。 40

【請求項 16】

前記表面が外面である、請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は放射線治療法に関する。より詳しくは本発明は近接照射療法(brachytherapy)に用いられる放射性線源、特に超音波イメージングの可視性が改良された放射性線源に関する。 50

【 0 0 0 2 】

近接照射療法は罹患組織の近くへ放射性線源を置くことを含む医学的治療を包含する一般用語であり、患者の体内へ放射性線源を一時的または永久に埋植または挿入することを含み得る。それにより該放射性線源は治療される身体領域の近傍に置かれる。これは、周囲の、または介在する健康な組織へは比較的低い線量で照射しながら、治療部位に適当な線量が送達できるという利点を持つ。

【 0 0 0 3 】

近接照射療法は、関節炎および癌、例えば乳癌、脳腫瘍、肝臓癌、および卵巣癌、特に男性の前立腺癌をはじめとする種々の症状の治療に用いるために提案されている（例えば、J.C. Blasko et al., *The Urological Clinics of North America*, 23, 633-650 (1996), およびH. Ragde et al., *Cancer*, 80, 442-453 (1997) 参照）。前立腺癌は米国において男性で最も多い悪性腫瘍の形態であり、1995年だけで44,000人を越える死者が出ている。治療には計算された期間一時的に放射性線源を埋植した後、それを除去することを含み得る。あるいは、該放射性線源は患者内に永久に埋植してもよく、腐食に任せ、予測される時間を越えると不活性な状態になる。一時的埋植を使用するか永久的埋植を使用するかは、選択される同位元素ならびに要される治療の持続時間および強度によって異なる。

10

【 0 0 0 4 】

前立腺治療のための永久的埋植は、一時的線源よりも比較的短い半減期および低いエネルギーを有する放射性同位元素を含む。永久的埋植線源の例としては、放射性同位元素としてのヨウ素 - 125 またはパラジウム - 103 が挙げられる。放射性同位元素は一般にチタンケースに封入されて、密閉放射性線源または「シード」を形成し、これが次ぎに埋植される。前立腺癌の治療のための一時的埋植片は放射性同位元素としてのイリジウム - 192 を含み得る。

20

【 0 0 0 5 】

最近、近接照射療法は再狭窄の治療のためにも提案されている（総説としては、R. Waksman, *Vascular Radiotherapy Monitor*, 1998, 1, 10-18, およびMedPro Month, January 1998, pages 26-32 参照）。再狭窄とは、冠動脈疾患の初期治療後に血管が再び狭くなることである。

【 0 0 0 6 】

30

冠動脈疾患は、動脈内のアテローム性動脈硬化性plaquesの形成をはじめ、多くの因子によるものであり得る狭窄として知られる冠動脈が狭くなること、または閉塞することに起因する症状である。かかる閉塞または狭窄はplaquesの物理的除去またはステントの挿入によって動脈開口を維持することで治療できる。最も一般的な治療形態の1つに、バルーン式血管形成術としても知られる経皮経管冠動脈形成術（PTCA）がある。現在、米国だけで年間50万件を超えるPTCA法が実施されている。PTCAでは、その遠位端にふくらませることのできるバルーンを有するカテーテルを冠動脈に挿入し、閉塞または狭窄部位に位置させる。次ぎに該バルーンをふくらませると、動脈壁に対してplaquesが平たく張りつき、動脈壁が引き延ばされる結果、管腔内通路が拡がり、従って血流が増加する。

40

【 0 0 0 7 】

PTCAは初期成功率は高いが、患者の30～50%で6ヶ月以内に該疾患の狭窄の再発、すなわち再狭窄が見られる。提案されている再狭窄の1つの治療法は管腔内照射療法の使用である。イリジウム - 192、ストロンチウム - 90、イットリウム - 90、リン - 32、レニウム - 186 およびレニウム - 188 をはじめとする種々の同位元素が再狭窄の治療に用いるために提案されている。

【 0 0 0 8 】

近接照射療法に用いられる通常の放射性線源は、密閉チャンバー内に放射性同位元素を含むが容器／チャンバー壁から外へ放射線を通す、例えばチタンまたはステンレス鋼の密閉容器である、いわゆるシードを含む（出典明示により本明細書の一部とする米国特許第4

50

, 323,055号および同第3,351,049号)。かかるシードはチャンバー／容器壁を透過できる放射線を放射する放射性同位元素とともに用いられるのに唯一好適なものである。従ってかかるシードは一般に、¹⁹²Ir放射性同位元素よりもむしろ¹³⁷Cs線または低エネルギーX線を放射する放射性同位元素とともに用いられる。

【0009】

近接照射療法では、治療を投じる医師にとって治療結果のためには、治療される組織に対する放射性線源の相対的な位置を知ること、放射線が適切な組織に送達され、線量以上または以下では限局化されないことを保証することが重要である。従って現行のシードには典型的には放射線不透過性金属(例えば、銀、金または鉛)などのX線イメージングのためのマーカーが配合されている。その後、埋植シードの位置は、患者をさらなる線量に曝すX線イメージングによって達成される。かかる放射線不透過性マーカーは、典型的にはイメージングが体内のシードの方向ならびに位置(両者は放射線量計の計算を正確にするために必要)に関する情報を与えるような形にする。¹⁰

【0010】

例えば前立腺癌の治療のための近接照射療法放射性線源の永久的埋植は、放射性線源と組織の直接的視覚的観察を伴う開腹術を用いて行われ得る。しかし、この方法はどちらかといえば侵入的であり、しばしば患者に望ましくない副作用をもたらす。埋植の参照位置を確立するために外部テンプレートルートを用いて予め決定した罹患前立腺の領域へ会陰経由で放射性線源を挿入することを含む改良法が提案されている(例えば、Grimm, P.D., et al., *Atlas of the Urological Clinics of North America*, Vol. 2, No. 2, 113-125 (1994)参照)。一般にこれらの放射性線源、例えばシードはニードル・ディバイスによって挿入し、同時に背面切石位にある患者で外部深度ゲージを用いる。²⁰

【0011】

好ましくは近接照射療法のための放射性線源の挿入または埋植は、例えばニードルまたはカテーテルを含む技術など、どちらかといえば非侵入的技術を用いて行われる。所望の放射線量プロフィールを与えるであろう各放射性線源に関する位置を計算することができる。これは各線源の放射性同位元素含量に関する知見、線源の寸法、該線源が置かれる関係における組織または組織類の寸法に関する正確な知見、および参照位置に対する該組織の位置に関する知見を用いて行うことができる。かかる線量計算に用いられる体内の組織および器官の寸法は、X線イメージング、磁気共鳴イメージング(MRI)、および超音波イメージングをはじめとする従来の診断イメージング技術を用いることで、放射性線源の配置に先立って得ることができる。超音波イメージングはリアルタイムのイメージング技術であるという利点がある。³⁰

【0012】

しかしながら、プレ配置画像だけを用いて線源の配置を導くとすれば、線源の配置の精度に悪影響を与える放射性線源配置手順中に問題が生じる可能性がある。例えば、組織容積は組織へのまたは組織からの流体の流入または排出の結果変化し得る。組織位置は例えば外科術中の操作、患者の動き、または隣接する組織の容積の変化の結果として、選択される内部または外部参照点に対して患者体内で変化し得る。このように組織解剖および配置手順に先立って得られた位置に関する知見だけを用いて近接照射療法で所望の線量プロフィールを達成する線源の正確な配置を達成するのは困難である。従って、組織および放射性線源の双方のリアルタイムの可視化が提供され得るのであれば有利である。その安全性、使用の容易さおよびコストの低さにより特に好ましいイメージング法は超音波イメージングである。⁴⁰

【0013】

放射性線源を位置へ配置する際、外科医は、例えば、危険性が低く、患者と外科医の両者に便宜であるという利点を与える直腸超音波パルス・エコーイメージング法を用いて前立腺などの組織の位置をモニターすることができる。外科医はまた超音波を用いる埋植法で使用される比較的大きなニードルの位置もモニターすることができる。埋植または挿入手順の際に、線源の配置は該手順に用いられたニードルまたはその他のディバイスのチップ

10

20

30

40

50

に近接していると推論できる。しかし、個別の放射性線源の各々の相対的位置は、続いて埋植手順について評価してそれが望ましい位置にあるか、あるいは望ましくない位置にあるかどうかを調べ、組織に均一な治療的線量の放射線を課すべきである。放射性線源は埋植後その組織内で移動し得る。しかし、比較的小さな現行の近接照射療法放射性線源およびそれらの表面の鏡面反射特性では、特にそれらが入射超音波ビームと実質的に直交する方向以外の方向に向いている場合には、超音波イメージング法によって検出することが極めて困難となる。

【 0 0 1 4 】

従って超音波イメージングの可視性が改良された近接照射療法において用いられる放射性線源の必要性がある。

10

【 0 0 1 5 】

超音波反射は鏡面（鏡様）か拡散（散乱）のいずれかであり得る。生物学的組織は典型的には拡散様式で超音波を反射し、一方、金属ディバイスは超音波の有効な反射板となる傾向にある。医学的手順に用いられるニードルのものなど、比較的大きな平滑面は鏡面様式で音波を反射する。

【 0 0 1 6 】

外科用ニードル、充実探査針およびカニューレなどの比較的大きな外科用器具の超音波可視性を、粗面化、溝形成、エッティングまたはコーティングなどのそれら表面の好適な処理によって向上させる努力がなされてきた。このように米国特許第4,401,124号は、表面の反射係数を高めるために表面上に刻まれた回折格子を有する外科用器具（中空ニードル・ディバイス）を開示している。溝を打つ音波は、第二波派が多方向で向かってきた際に回折または散乱され、一定のパーセンテージの波が超音波変換器によって検出される。この回折格子は体内に挿入される外科用器具の読み取り端で用いるため、あるいは体内にある間にその位置がモニターされる対象物の表面に沿って用いるために提供される。

20

【 0 0 1 7 】

米国特許第5,081,997号は、表面の一部に音波反射粒子が埋め込まれた外科用器具が開示している。この粒子は入射音を散乱し、その一部が超音波変換器によって検出される。

【 0 0 1 8 】

米国特許第5,383,466号は、超音波イメージングを用いて良好な超音波反射を示し、コーティングと周囲の組織との間の良好な識別をもたらす気泡マトリックスを含有するポリマー物質の沈着でコーティングされた位置を有する医療ニードル・ディバイスを開示している。

30

【 0 0 1 9 】

米国特許第4,582,061号は、ディバイスの長径に沿って規則的に配置された、超音波的にコードされた置換スケールの音響ガス封入体を有する穿刺ディバイスを開示している。

【 0 0 2 0 】

米国特許第4,805,628号は、体内での長期滞留を目的として挿入または埋植されるディバイスを開示しており、該ディバイスは実質的にガス不透過壁を有する該ディバイス中に一定の空間を設けて、該空間をガスまたはガス混合物で満たすことによって超音波に対する可視性をよりよいものとしている。この発明はIUD（子宮内ディバイス）、補綴ディバイス、ペースメーカーなどへ向けられるものである。

40

【 0 0 2 1 】

WO 98/19713は、ニードル、カテーテル、ステント、シャント、ドレナージ管、人工陰茎、補綴、膀胱括約筋、拡張器、導入器、血管造影および血管形成ディバイス、ペースメーカーならびに人工関節をはじめとする医療ディバイスのエコー発生性（すなわち超音波可視性）を向上させるためにコーティングを施すための液体および方法を開示している。

【 0 0 2 2 】

50

米国特許第5,289,831号は、カテーテルおよびステントなどのエコー発生性医療ディバイスを開示している。1つの実施態様では、ディバイスが形成されている材料は、マトリックス中に球形またはその他の幾何学形状の粒子を複数含む。これらの粒子は中空で球形の内部空間を含んでもよい(第8項6行目)。あるいは、マトリックス中の超音波反射粒子と複合材料を形成する限り、液体、ガス、ゲル、マイクロ封入体、および/またはマトリックス中に懸濁したコアセルベートを単独または組み合わせて用いてもよい(第8項23~27行目)。

【0023】

WO 98/18387は、器具の超音波可視性を向上させるためにその領域内で複数の離散可動気泡を発生させる気泡発生手段のためにマトリックスまたは支持部位となる担体物質で表面の一部をコーティングしたニードルなどの医療器具を開示している。この気泡発生手段は反応性物質を含む。反応物と相互作用した際、該物質は反応して気泡を生じる。1つの態様では、このガス発生物質はエポキシ樹脂中にコーティングされている炭酸水素ナトリウムおよびクエン酸粉末などの起沸性物質である。液体と接触した際に、一定量の可動気泡が生じる。これらの気泡は担体物質を通って移動することもできるし、また大きくなることもできる。担体は組織から起沸性物質へ少量の流体を有効に引き出す働きをする親水性物質であり得る。あるいは、画像形成される領域は組織へ挿入されて気泡発生を始める前に流体中に浸漬されていてもよい。

【0024】

しかし、上記先行技術で、永久埋植に用いられる比較してずっと小さな放射性線源またはシードを含む近接照射療法に用いられる放射性線源の超音波可視性を改良する方法も、かかる線源の超音波可視性を改良する必要性も開示または示唆しているものは全くない。

【0025】

本発明の1つの態様によれば、放射性同位元素および好適な担体を含む近接照射療法における使用に好適な放射性線源が提供され、該線源の表面の少なくとも一部はコーティングが施され、それにより該線源の超音波可視性が向上される。

【0026】

本発明のさらなる態様によれば、放射性同位元素および好適な担体を含む近接照射療法に用いられる放射性線源の超音波可視性を改良する方法が提供され、該方法は該線源の表面の少なくとも一部にコーティングを施すことを含み、それによって該線源の超音波可視性が向上される。

【0027】

好適な放射性同位元素は当技術分野で公知である。近接照射療法における使用に好適な放射性同位元素はいずれも本発明の線源で使用できる。限定されるものではないが例としては、パラジウム-103、ヨウ素-125、ストロンチウム-89、硫黄-35、イリジウム-192、イットリウム-90、レニウム-186、レニウム-188、セシウム-131、金-198、ツリウム-170、クロム-56、砒素-73、リン-32、およびそれらの混合物が挙げられる。特に好ましい放射性同位元素としてはパラジウム-103およびヨウ素-125がある。

【0028】

好適な担体はプラチック、グラファイト、ゼオライト、セラミック、ガラス、金属、ポリマー物質、イオン交換樹脂その他のような支持体を含む、好ましくは多孔質である。支持体はビーズ、ワイヤ、またはロッドの形態であってよい。かかる支持体は中空密閉生体適合性容器、例えば金属容器に封入して密閉線源、すなわち「シード」としてもよく、あるいは該支持体は電気メッキ外被、例えば銀またはニッケルなどの金属層でコーティングしてもよい。あるいは該担体は生体適合性支持体の必要なく放射性同位元素を直接封入する中空密閉生体適合性容器を含んでもよい。好適な生体適合性容器材としては、チタン、金、パラジウムおよびステンレス鋼などの金属または合金；ポリエチレン、ビニルポリマー、およびポリウレタンやポリエチレンのポリマー、ならびにポリ(酢酸ビニル)などのプラスチック；グラファイ複合材料などの複合材料；ならびに酸化シリコーンを含むマトリ

10

20

30

40

50

ックスなどのガラスが挙げられる。該容器はまた生体適合性金属、例えば金または白金で外面メッキしてもよい。チタンおよびステンレス鋼がかかる容器に好ましい金属である。

【0029】

該線源の外面の少なくとも一部にコーティングが施されていることが好ましい。しかし、該担体が中空容器を含む場合には、外面に加えて、または外面の代わりにその容器の内面の一部にコーティングを施してもよい。該容器の内面だけをコーティングする場合には、容器壁は超音波エネルギーが容器の内部へ透過できなくなり、逆反射してしまうほど厚くしてはならない。しかしながら内面へのコーティングはあまり好ましくない。

【0030】

放射性同位元素はまた、ポリマーマトリックスへ、またはプラスチックもしくはセラミック複合材料へ配合してもよく、かつ／または容器壁の一部をなしていてもよい。例えば、容器形成に合金を用いるならば、合金の成分は好適な放射性同位元素であってもよい。容器が複合材料からできている場合は、その複合材料の成分は好適な放射性同位元素であつてよい。

10

【0031】

線源はその意図される使用に好適な全体の大きさおよび寸法のものでなければならない。例えば前立腺癌の治療に用いられるシードは典型的には、皮下ニードルを用いて治療部位へ送達できるように、実質的に円筒形で、長さ約4.5mm、直径約0.8mmである。再狭窄の治療に用いるには、線源は冠動脈内へ挿入するのに好適な寸法のものでなければならず、例えば長さ約10mm、直径約1mm、好ましくは長さ約5mm、直径約0.8mm、最も好ましくは長さ約3mm、直径約0.6mmである。再狭窄の治療に用いられる線源は典型的には通常のカテーテル法を用いて治療部位へ送達される。本発明の線源はまた、実質的に球形であつてもよい。

20

【0032】

本発明の線源は患者への永久的埋植片としてまたは一時的挿入のために使用され得る。放射性同位元素および線源のタイプ、また用いる治療方法の選択はある程度、治療される症状によって異なる。

【0033】

所望によりコーティングの外面を粗面化してもよく、すなわちコーティング物質はその表面特性において平滑でないものであつてもよい。かかる粗面化は線源の超音波可視性をさらに向上させ得る。

30

【0034】

該コーティング物質は生体適合性であるべきである。所望によりコーティング物質はまた、生体吸着性であつてもよい。コーティングは、線源の超音波可視性が増強されるよう十分な厚さでなければならないが、コーティングされた線源が通常の送達法およびディバイスを用いて送達できないほどの厚さであつてはならない。例えば、線源が放射性シードであれば、コーティングシードの全直径は18ゲージのニードルの内径(0.838mmまたは0.0330インチ)未満であることが好ましい。このように、例えば、放射性シードの直径が0.8mmであれば、このコーティングシードを公称内径0.838mmの18ゲージのニードルを用いて送達するとすれば、最大コーティング厚はいずれも19μmである。コーティングは好ましくは厚さ約1から100μmの間、より好ましくは厚さ約5から50μmの間である。

40

【0035】

コーティングは均一な厚さであつても、不均一な厚さであつてもよい。コーティングは線源の外面全体をカバーしていても、一部の表面だけをカバーしていてもよい。例えば、コーティングは線源の中心の周囲のバンドとして存在していてよいし、または球形でない線源の端部に局在していてよい。コーティングは線源の外面にらせん状に存在していることが好ましい。

【0036】

コーティング物質は、マトリックス中に均一または不均一に分散した、気泡もしくはマイ

50

クロ気泡、またはガス前駆体、あるいは超音波反射粒子、例えば中空または充実粒子などの複数の造影エレメントを含有するマトリックス物質を含んでよい。造影エレメントは超音波可視性および線源の検出性を向上させるよう寄与すべきである。

【0037】

造影エレメントは好ましくは約 $0.1\sim 500\mu\text{m}$ の大きさ(すなわち、直径、長さ、または幅)、より好ましくは $1\sim 50\mu\text{m}$ 、最も好ましくは $5\sim 10\mu\text{m}$ の大きさである。

【0038】

マトリックス物質はポリマーであってもよい。好適なポリマーの例としては、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー(エチレン-酢酸ビニルコポリマー部分加水分解物を含む)、エチレン-ビニルアルコールコポリマー、ポリシリコーン、ポリブチレンおよびポリブチレン異性体(ポリイソブチレンなど)、ポリイソプレン、ハロゲン化ラバー、ハロゲン化エラストマー(ポリ塩化ビニルなど)、ビニル-アルキレンポリマーおよびコポリマー、エチレンオキシドポリマー、ポリエーテル、ポリアクリレート(ポリヒドロキシエチルアクリレートなど)、Chemglaze A 276、S13GLO、YB-71およびD-11などの塗料(これらは米国スペースシャトルに用いられている塗料である)、ポリエポキシド(グリシドールポリマーなど)、ポリアクリルアミド、ポリペプチド、ポリビニルピロリドン、ゼラチンなどが挙げられる。

10

【0039】

和合性ポリマーおよび相分離不和合性ポリマーを含むポリマー混合物をコーティング物質として使用してもよい。好適な薄膜形成ポリマーの例は、出典明示により本明細書の一部とするWO98/19713に見出すことができる。

20

【0040】

本発明の放射性線源として好適なコーティング物質はSTS Biopolymers, Inc. (Henrietta, New York state, U.S.A) からECHO-COAT(商標)の商標で入手できる。かかるコーティングは超音波可視性を向上させるためにニードルなどのその他の医療ディバイスに適用されてきた(出典明示により本明細書の一部とするAdvances in Ultrasound Imaging, PR Newswire, 24 Feb 1998, pp0224, NYTU089)。

【0041】

本発明における使用に好適なコーティング物質としてはまた、融解または溶融アミノ酸(例えば、グリシン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、アラニン、ヒドロキシプロリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、ノルロイシン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、ピログルタミン酸、サルコシン、トリプトファン、バリン、およびその天然産生誘導体)、グルクロン酸、グルコン酸、グルカル酸、ガラクトロン酸、マンヌロン酸、グルコサミン、ガラクトサミン、およびノイバラミン酸、ならびにその天然産生誘導体、または融解糖(例えば、エリスロース、トレオース、リボース、アラビノース、キシロース、リクソース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、エリスルロース、リブロース、キシリロース、ブシコース、フルクトース、ソルボース、タガトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、マルトース、セロビオースなど) {ここで、例としての融解单糖類は、6個の炭素原子(例えば、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、フルクトース、ブシコース、およびタガトース)、5個の炭素原子(例えば、リボース、アラビノース、キシリロース、リクソース、リブロースおよびキシリロース)、または4個の炭素原子(例えば、エリスロース、トレロース、およびエリスルロース)を有し得る}、またはこれら物質の融解混合物といったマトリックス物質が挙げられる。

30

【0042】

不溶性コーティングの場合には、マトリックスおよび粒子は患者の体内へ線源を埋植または挿入した後であっても線源とともに留まる。可溶性または溶解コーティングの場合は、

40

50

マトリックスは生体適合性であるべきであり、粒子も生体適合性、好ましくは消失性、分解性または可溶性であるべきである。

【0043】

ポリマーコーティングは、放射性線源の表面にコーティングする場合には放射線によって分解を受けやすいものであってもよい。放射線としては、X線、粒子線、粒子線、粒子線、紫外線、および可視光線が挙げられる。放射性線源のコーティングとして用いられるポリマーは、該コーティングに抗酸化剤、フリーラジカル阻害剤、またはフリーラジカル鎖転移剤を含めることによって放射線の作用により耐性を持つようにしてよい。

【0044】

好適な抗酸化剤は当技術分野で公知であり、重硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビルおよびステアリン酸アスコルビルなどのアスコルビン酸エステル、ビタミンE、酢酸ビタミンE、パルミチン酸ビタミンE、ならびにその他のトコフェロールエステル、亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、システイン、塩酸システイン、チオグリコール酸、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、レシチン、没食子酸プロピル、テトラメチルピペリジン、および同様のビスジアルキルメチレンアミン含有化合物、ピロガロール、オルトまたはパラヒドロキシ基とのポリヒドロキシフェノール化合物、ヒドロキノン、テトラヒドロキシジメチルビフェニル、ノルジヒドログアイレチン酸、チロシン、サルコシン、キノリン、ニコチン酸、チオ尿素、チオ酢酸、およびチオ酢酸エステル、難燃剤、および臭素化アルキルが挙げられる。さらに、放射線により誘導される分解に対するポリマーの安定性を向上させるためにヨウ素化X線造影剤およびヨウ素化芳香族物質をコーティングに加えてもよい。

10

20

【0045】

また、パルミチン酸ビタミンEまたは酢酸ビタミンE、および1以上のフタル酸エステルなどの可塑剤をコーティングに加えて柔軟性の維持を助けてもよい。

【0046】

好適な造影粒子としては、金属（例えば、チタンまたはアルミニウム）、ガラス、シリカ、酸化鉄、砂、粘土、テフロンなどのプラスチックの粒子、グラファイトなどの炭素粒子、出典明示により本明細書の一部とする米国特許第5,741,522号および同第5,776,496号に記載のような多孔質の均一な大きさの非凝集性粒子、出典明示により本明細書の一部とする米国特許第5,648,095号に記載されているものなどの中空マイクロカプセルまたは充実マイクロスフェア、ならびに融解糖、融解アミノ酸またはPEGのマイクロスフェアが挙げられる。

30

【0047】

その他のかかる粒子の例としては、出典明示により本明細書の一部とする米国特許第5,289,831号、同第5,081,997号および欧州特許EP-A0,500,023に開示されている。

【0048】

造影エレメントはコーティング物質中に均一に分布していてもよいし、あるいはある領域に局在していてもよい。例えば、それらはコーティング内の境界に局在していてもよいし、あるいはコーティングの表面に存在していてもよい。

40

【0049】

本発明のコーティングに用いられる造影エレメントとしてはまた、空気、二酸化炭素、フルオロカーボン、フレオン、窒素などの気泡またはマイクロ気泡が挙げられる。出典明示により本明細書の一部とする米国特許第5,333,613号はマイクロ気泡超音波造影剤を製造する方法を開示している。気泡は、線源のコーティング前に好適なガス雰囲気下で溶融したコーティング物質を音波処理し、次ぎに線源をコーティングして冷却し、コーティング物質を固化してコーティング内の気泡を固まらせることでコーティングに導入できる。

【0050】

あるいは、コーティング物質が発泡体を含む場合は、気泡は発泡体の形成中にコーティン

50

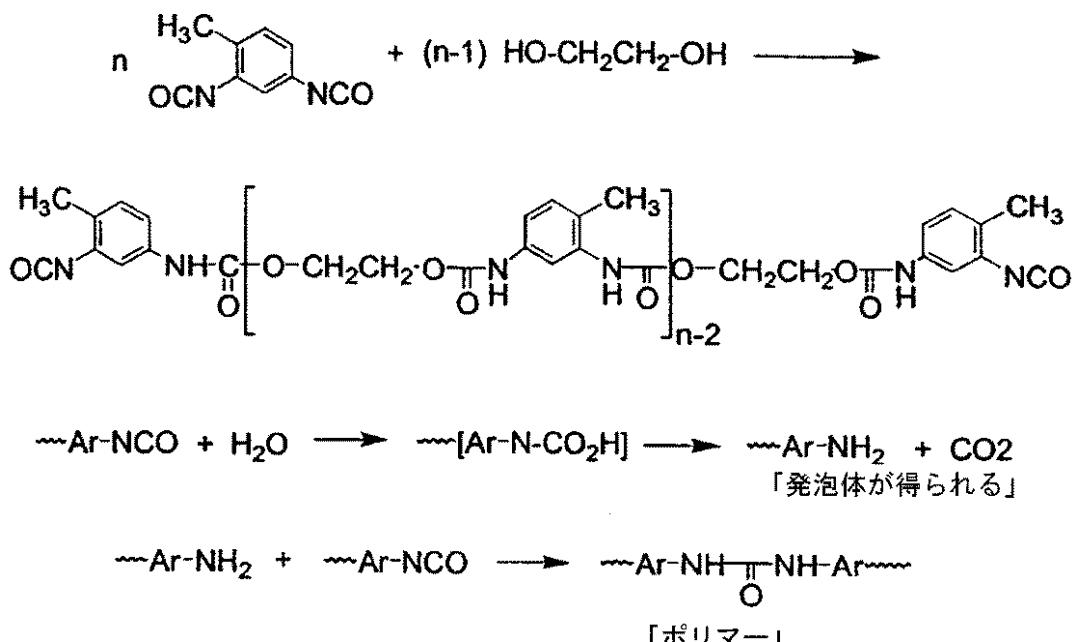
グ内に閉じ込められ得る。好適な発泡体としては、水と接触した際に生じるポリウレタンフォームが挙げられる。その他の好適な発泡体は、ベンゼンジアゾニウムカルボキシレート（窒素と二酸化炭素を生成し得る）、またはクエン酸と重炭酸ナトリウムの無水混合物（水中で二酸化炭素を生成させるのに使用できる）などの起沸性塩と水を反応させるか、または生成したガスを閉じ込めることができるエラストマーの存在下で、例えば重炭酸塩と酸を反応させることで形成してもよい。その他の発泡体は、エマルジョンコーティングの形態にあるペルフルオロオクチルプロミドなどの低沸液を含むフィルムで線源をコーティングし、次ぎにそのコーティングを加熱して液体からガスを生成し、このようにして発泡体を形成することで得られる。

【0051】

10

ポリウレタンフォームの生成のための典型的な反応を以下のスキーム1に示す。

【化1】



スキーム1

【0052】

発泡体コーティングを得るためにには、線源を発泡体前駆体および好適な条件に曝した際、例えば水に曝した際に生成される発泡体でコーティングしてもよい。可能性のある発泡体前駆体としては好適なプレポリマー、例えばイソシアネート基を含むプレポリマーがある。

【0053】

例えば、エチレングリコールなどの二価アルコールで部分的に重合されているジイソシアネートのマイクロレーヤー／マイクロフィルムで線源をコーティングしてもよい。かかるレーヤーまたはフィルムは水に曝した際に反応して二酸化炭素ガスを生成し、その結果、担体周囲にポリウレタンフォームを形成する。二酸化炭素はこのフォームに閉じ込められる。かかるブリウレタンフォームは体内で不活性であり、時間が経っても分解しないはずである。このポリウレタンポリマーはポリウレタンコーティングステント（WO 98 / 19 713）などの他のin vivo医療用に用いられており、このことはこのポリマーは生体適合性であるはずであることを示している。所望によりこのポリマーは架橋することもでき、あるいはマイクロレーヤーまたはマイクロフィルム中にトリイソシアネートまたはポリイソシアネートを含んでもよい。

【0054】

このフィルムまたはレーヤーの水への暴露は、線源が患者へ投与された際に患者の体内で

40

50

起こり得る。しかしながらおそらくは線源は体内へ投与する前にポリウレタンフォームで覆ってもよい。このことで反応条件がよりよく制御できるようになり、十分かつ一様なコーティングを確実に達成する助けになる。

【0055】

イソシアネート基は水と反応して二酸化炭素とアミンを生成し得る。アミンは別のイソシアネート基と反応して尿素を生成し得る。ジアミンとジイソシアネートとの反応は、出典明示により本明細書の一部とするS. R. Sandler and W. Karo, *Polymer Synthesis, Volume I, Chapter 7*, Academic Press, New York, 1974, pp 189-191に記載されている。また尿素基はイソシアネート基と反応してピウレット基を生成し得る。好適なイソシアネート含有プレポリマー物質としては、モノイソシアネート、ジイソシアネート、トリイソシアネート、ポリイソシアネート、オリゴマーイソシアネート、およびペンダントまたは末端イソシアネート基を含有するプレポリマー、オリゴマーもしくはコポリマーが挙げられる。10

【0056】

モノイソシアネート含有物質はガスの生成に有用であり、ポリウレタンおよびポリ尿素の形成においてポリマー鎖停止剤として働き得る。ポリマー層は1以上のイソシアネート含有プレポリマー物質から形成できる。脂肪族および芳香族モノイソシアネート含有物質もまた、例えば陰イオン触媒の補助で重合して1-ナilonが形成できる。かかる反応はS. R. Sandler and W. Karo, *Polymer Synthesis, Volume III, Chapter 8*, Academic Press, New York, 1980に記載されている。20

【0057】

ポリ尿素などのポリマーの形成のための好適なジイソシアネート含有プレポリマー物質の例としては、トルエンジイソシアネート(CAS登録番号26471-62-5); 2,4-トルエンジイソシアネート(CAS登録番号584-84-9); 2,6-トルエンジイソシアネート(CAS登録番号91-08-7); 2,5-トルエンジイソシアネート(CAS登録番号614-90-4); 3,3'-ジメトキシ-ベンジジン-4,4'-ジイソシアネート(CAS登録番号91-93-0); p,p'-ジフェニルメタンジイソシアネート(CAS登録番号101-68-8); 4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート(CAS登録番号26447-40-5); trans-1,4-シクロヘキサンジイソシアネート(CAS登録番号7517-76-2); イソホロンジイソシアネート(CAS登録番号4098-71-9); 3,3',5,5'-テトラエチルジフェニル-メタン-4,4'-ジイソシアネート(CAS登録番号105442-35-1); 3,3'-ビトリレン-4,4'-ジイソシアネート(CAS登録番号91-97-4); m-フェニレンジイソシアネート(CAS登録番号123-61-5); p-フェニレンジイソシアネート(CAS登録番号104-49-4); ジシクロヘキシリルメタン-4,4'-ジイソシアネート(CAS登録番号5124-30-1); m-キシリレンジイソシアネート(CAS登録番号3634-83-1); 3,3'-ジクロロジフェニル-4,4'-ジイソシアネート(CAS登録番号5331-87-3); 1,2,4,5-テトラメチル-3,6-ジイソシアネート(CAS登録番号719-61-9); 5-クロロ-2,4-トルエンジイソシアネート(CAS登録番号15166-26-4); メタンジイイソシアネート(CAS登録番号4747-90-4); ヘキサメチレンジイソシアネート(CAS登録番号822-06-0); 2,4,4-トリメチルヘキサメチレンジイソシアネート(CAS登録番号15646-96-5); トリメチルヘキサメチレンジイソシアネート(CAS登録番号28679-16-5); オクタメチレンジイソシアネート(CAS登録番号10124-86-4); テトラメチレンジイソシアネート(CAS登録番号4538-37-8); 1,3-ビス(1-イソシアナト-1-メチルエチル)ベンゼン(CAS登録番号2778-42-9); 3,3'-ジメチルジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート(CAS登録番号139-25-3); 4-ブロモ-6-メチル-1,3-フェニレンジイソシアネート(CAS登録番号55206-98-9); および, -ジメチル-,4-フェネチルジイソシアネートが挙げられる。304050

【0058】

好ましいイソシアネート含有プレポリマー物質としては、ヘキサメチレンジイソシアネート、テトラメチレンジイソシアネート、トルエンジイソシアネートおよびトルエンジイソシアネートの置換異性体、trans-1,4-シクロヘキサンジイソシアネート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、ジシクロヘキシリルメタン-4,4'-ジイソシアネート、ならびにイソホロンジイソシアネートが挙げられる。

【0059】

好適なトリイソシアネート含有プレポリマー物質としては、Desmodur (登録商標) REとしても知られることがあるトリフェニルメタン-4,4,'4,4''-トリイソシアネート (C A S 登録番号 2 4 2 2 - 9 1 - 5) が挙げられる。

10

【0060】

また、イソシアネート官能基を含むオリゴマーおよびポリマー物質などのイソシアネート含有プレポリマー物質もポリマーの形成に好適である。これらにはまたエンドキャップイソシアネート基を含むオリゴマーが含まれる。イソシアネート基を含有する有用なオリゴマーおよびポリマー化合物の例としては、コーティングを目的に溶媒として酢酸ブチルに溶解するポリ(トルエン2,4-ジイソシアネート) (C A S 登録番号 2 6 0 0 6 - 2 0 - 2、Desmodur (登録商標) ILとしても知られることがある) ; トリレン2,4-ジイソシアネートで終結するポリ(プロピレングリコール) (C A S 登録番号 9 0 5 7 - 9 1 - 4) ; トリレン2,4-ジイソシアネートで終結するポリ(アジピン産エチレン) (C A S 登録番号 9 0 1 9 - 9 2 - 5) ; トリレン2,4-ジイソシアネートで終結するポリ(1,4-ブタンジオール) (C A S 登録番号 9 0 6 9 - 5 0 - 5) ; イソホロンジイソシアネートで終結するポリ(プロピレングリコール) (C A S 登録番号 3 9 3 2 3 - 3 7 - 0) ; (1,4-フェニレンジイソシアネート)- (1,4-ブタンジオール) コポリマー (C A S 登録番号 8 9 3 3 9 - 4 1 - 3) ; コーティングを目的としてプロピレングリコールメチルエーテルアセテート/キシレン(1:1)に溶解するポリ(イソホロンジイソシアネート) (C A S 登録番号 5 3 8 8 0 - 0 5 - 0 、Desmodur (登録商標) Z4370としても知られることがある) ; ポリ(ヘキサメチレンジイソシアネート) (C A S 登録番号 2 8 1 8 2 - 8 1 - 2 、Desmodur (登録商標) N-100、Desmodur (登録商標) N-3200またはDesmodur (登録商標) N-300としても知られることがある) ; イソホロンジイソシアネートで終結するポリ(1,4-ブタンジオール) (C A S 登録番号 3 9 3 2 3 - 3 7 - 0) ; トリフェニロールメタントリグリシジルエーテルの2,6-トルエンジイソシアネート付加物 (C A S 登録番号 1 0 6 2 5 3 - 6 9 - 4) ; ポリ(トルエンジイソシアネート) ; イソホロンジイソシアネートで終結するポリ(ネオペンチルグリコールアジペート) ; 修飾ポリ(4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート) (Desmodur (登録商標) MP-225、またDesmodur (登録商標) MP-100としても知られることがある) ; トルエンジイソシアネートのポリオール付加物 (Desmodur (登録商標) L-75Nとしても知られることがある) ; トリメチロールプロパン-キシリレンジイソシアネートコポリマー；トリメチロールプロパン-トリレンジイソシアネートコポリマー；およびトリメチロールプロパン-ヘキサヒドロキシリレンジイソシアネートコポリマーが挙げられる。

20

【0061】

好ましいイソシアネート含有プレポリマー物質としては、ポリ(トリレン2,4-ジイソシアネート)、トリレン2,4-ジイソシアネートで終結するポリ(プロピレングリコール)、トリレン2,4-ジイソシアネートで終結するポリ(1,4-ブタンジオール)、およびDesmodur (登録商標) プレポリマーが挙げられる。

30

【0062】

本発明のさらなる実施態様では、気泡またはマイクロ気泡の硬化または固化懸濁液の粉末状または粉碎粒子懸濁液で線源をコーティングした結果得られるコーティング物質中に気泡が形成される。

【0063】

出典明示により本明細書の一部とする米国特許第5,830,435号は、硬化した水性媒

40

50

質中に固定化されたマイクロ気泡の硬化懸濁液を製造する方法を開示している。これらの気泡は一時的な外被または有形のメンバーによって境界がなされている。

【0064】

例えば、これらの硬化懸濁液はコーティング溶媒に溶かしたマトリックスポリマーまたはマトリックスプレポリマーの溶液に懸濁させることができる。あるいは、これらのドメインは予圧ガスなどのガスの硬化溶液の粒子を用いたコーティングの結果としてマトリックス中に置かれる。かかる溶液は水性の液体などの液体にガスを溶解して液中ガスの溶液を形成し、次ぎにその液中ガス溶液を硬化して固体中ガス溶液としてガスを閉じ込めて形成できる。その後この固体中ガス溶液をその固体中ガス溶液の硬化点よりも低い温度で粉碎して、マトリックス物質を含有するコーティング溶媒に懸濁し得る、直径約5から100μmの粒子または粉末を形成する。

10

【0065】

好ましくはこの硬化溶液は硬化水溶液を含み、硬化懸濁液は硬化水性懸濁液を含む。

【0066】

硬化した気泡もしくはマイクロ気泡の懸濁液、またはガスの硬化溶液の懸濁液は、硬化懸濁液または溶液の融点より低い温度で有機溶媒中のマトリックスポリマーまたはプレポリマー溶液にて担体にコーティングすることができる。好ましくはコーティングステップのための溶媒としては、塩化メチレンもしくはクロロホルムなどのハロゲン化物質、または硬化成分を固体として維持する、または硬化成分が速やかに溶解しないようにするのに十分低い温度で溶解させることができ、かつ、マトリックスポリマーをコーティングできる他の溶媒がある。

20

【0067】

好ましくはコーティング溶媒は硬化成分を容易には溶解または融解しない。硬化水性懸濁液または水溶液などの硬化成分はコーティング溶媒に不溶性または不和合性であるか、あるいはコーティング溶媒に実質的に不溶性または不和合性であり得る。それは液体として存在する場合はコーティング溶媒に実質的に可溶性または和合性であり得るが、硬化固体として存在する場合はコーティング溶媒に実質的に不溶性または不和合性であるはずである。硬化成分の溶解速度はマトリックスポリマーのコーティングおよび乾燥時間よりも遅いものでなければならない。次ぎにこのコーティング溶媒は低温、減圧下でポンプで抜き出して、硬化気泡のドメインを含有するポリマーコーティングを残せばよい。

30

【0068】

所望により、コーティング溶媒の溶液に由来する硬化性分の存在下でのマトリックスポリマーのコーティングおよび乾燥の他、その硬化成分の存在下でその他のマトリックスコーティングおよび形成法も使用できる。これらには、例えば、マトリックスプレポリマー溶液のコーティングおよび乾燥が含まれる。ジイソシアネートなどのプレポリマーは水の存在下でポリウレタンを形成し得る。水は気泡の硬化水性懸濁液の溶融または部分的溶融に由来するか、硬化ガス溶液の溶融または部分的溶融に由来するものであり得る。

【0069】

あるいは、マトリックスは光重合性マトリックスプレポリマーおよび適当な感光剤の溶液をコーティングおよび乾燥し、さらにこのプレポリマーを照射してそれを重合することにより形成することができる。このプレポリマーは光重合性モノマーまたは光重合性オリゴマーを1つまたは1つ以上を含み得る。例えば、1以上のアルキルアクリレート、およびエチレングリコールジアクリレート、ならびにクマリントリプレット増感剤などの感光剤の組合せが使用できる。この組合せは光または外部放射線または内部放射線（放射性シードからの放射線など）の存在下で重合し得る。さらに、シラノールプレポリマーを使用してもよい。シラノールはシロキサン架橋マトリックスを形成し得る。ビスシラノールはポリシロキサンマトリックスを形成し得る。クロロシリル基は、水、特に酸受容体で緩衝させた水の存在下で加水分解してヒドロキシシリル基（シラノール）を形成し得る。

40

【0070】

硬化溶液または懸濁液はマトリックスが形成されてマトリックス中のドメインに気泡を固

50

定化した後、溶かすことができる。コーティングマトリックス中の多くの領域の気泡はコーティングシードの全体のエコー発生性を高め得る。

【0071】

所望により、コーティング線源は凍結乾燥して水分を除去してもよい。保存後、水分含量は水和、例えば、使用前に水中に線源を浸漬することにより、または埋植前、埋植中、もしくは埋植直後の洗浄により、または埋植後組織中の流体からの再水和により回復させることができる。再水和はエチレン・酢酸ビニル・ビニルアルコールコポリマーなどの水または水蒸気透過性マトリックスを用いれば最も容易に行うことができる。

【0072】

所望により、本発明のコーティングは、滑らかさ、シリジニードルなどからのコーティング線源の挿入の摩擦係数の低さ、親水性（例えば、凍結乾燥ドメインの再水和の際に芯または湿潤剤として働くため）、堅い外面層などのようなさらなる所望の特性を与えるようにトップ・コートを施してもよい。10

【0073】

線源、例えばシードの表面へのコーティングの接着は、コーティングステップに先立って表面を洗浄してグリースその他の非接着性物質を除去することで向上させることができる。また接着は、コーティング物質の適用に先立ち線源の表面に下塗りコート層を施すことで改良することができる。下塗りコートはシード表面、また下塗りコート上にコーティングされたコーティング層など、線源の両側に接着しなければならない。下塗りコーティングの使用は、コーティング層が用をなす程度で線源表面に接着しない場合に好ましい。20

【0074】

線源の表面は下塗り層に結合させるため、またはポリマーコーティング、例えばイソシアネート含有プレポリマーに由来するポリマーコーティングに直接結合させるために活性化してもよい。例えば、線源がチタン製ならば、そのチタンはその表面をルチル形にしてその上に酸化チタンの密着層を形成することで活性化してもよい。

【0075】

チタン線源、例えばシードの表面のルチル形化の好適な方法は、アルカリ性溶液、例えば水酸化ナトリウム溶液（これはまた過酸化水素などの過酸化物も含む）中に線源を適当な時間、例えば約20分まで線源を浸漬することを含む。このアルカリ性溶液の温度は周囲温度から約70°の間であってよい。好適な溶媒としては水がある。アルカリ性溶液の濃度は約0.5規定までであればよい。過酸化物の濃度は約10容量%までであればよい。このように酸化チタン層の存在によって表面を黒化させるといった処理の後、約10分間線源を湯で洗浄し、乾燥温風で乾燥させた後に好適なコーティングを施せばよい。

30

【0076】

所望により、線源は、所望により過酸化水素を含むアルカリ浴にシードを浸漬しつつ、例えば約20分間までチタンシードに約20Vまでの高い電圧を適用することで陽極酸化して表面を下塗りすることができる。

【0077】

超音波可視性増強層でのコーティングに先立って金属シードの表面を活性化するのに使用できるその他の好適な方法としては、出典明示により本明細書の一部とする米国特許第5,869,140号に開示されており、酢酸と水の存在下でテトラプロポキシジルコニウムなどの安定化アルコキシジルコニウム有機金属塩と3-グリシドキシプロピルトリメトキシシランなどのカップリング剤を用いて金属表面に共有結合したゾルゲルフィルムを形成する表面処理が挙げられる。40

【0078】

下塗りコーティングはシード表面かまたは活性化されたシード表面に接着させるべきである。下塗りコーティングは1以上の化合物組成を含んでもよい。有用な下塗り組成の例としては、エチレンとアクリル酸のコポリマー、例えばエチレン・アクリル酸コポリマー（CAS登録番号9010-77-9）、エチレン・プロピレン・アクリル酸コポリマー（CAS登録番号26125-51-9）、およびエチレン・アクリル酸メチル・アクリル50

酸（コポリマー C A S 登録番号 4 1 5 2 5 - 4 1 - 1）が挙げられる。エチレン・アクリル酸コポリマーはトルエンおよびシクロヘキサン中の温溶液としてコーティングできる。

【0079】

所望により、下塗りコートは1以上のイソシアネート含有プレポリマー物質を含んでもよい。かかる物質は下塗り物質と和合性であり、溶媒の不在下で下塗りポリマードメインから速やかに相分離しないことが好ましい。

【0080】

下塗りコーティングは、1以上の下塗り組成物の溶液のディップ・コーティング、ブラシ・コーティング、カーテン・コーティング、ローラー・コーティング、およびスプレー・コーティングをはじめとする通常のコーティング技術によって線源表面に施せばよい。下塗りコーティングはまた、非溶媒性ポリマー組成物の溶融コーティングとして適用してもよい。

10

【0081】

また下塗りコーティングは、まず1以上の重合性化合物を含むプレポリマー組成物で線源表面をコーティングし、次ぎにその組成物を重合してコーティングを形成することで形成することができる。好適な重合性化合物としては、ビニルモノマー、オレフィン系物質、重合性基を含有するオリゴマー、反応性イソシアネート含有物質などが挙げられる。所望により、プレポリマー組成物はまた、重合下塗り組成物；ポリビニルピロリドンなどの結合剤；塩化ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムなどの水溶性塩；易熱性過酸化物、例えは過酸化ベンゾイルなどのフリーラジカル前駆体；4,4-アゾビス(4-シアノ吉草酸)、1,1-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル)などの易熱性アゾビス化合物；感光重合に有用なクマリンなどの感光剤；蛍光色素などの色素；または三量体酸素の一量体酸素への光誘導変換に有用なメチレンブルーなどの一量体酸素増感剤といった1以上のさらなる成分を含んでもよい。

20

【0082】

その他の好適な下塗り組成物としては、エタノールまたは変性エタノールなどの溶媒で適用できるセラックを含む組成物、ならびにシクロヘキサンおよび酢酸エチルに可溶性のセルロースアセテートおよびセルロースアセテートブチレートなどのセルロースエステルを含む組成物が挙げられる。別の好適な下塗り組成物は、例えは、出典明示により本明細書の一部とする米国特許第5,660,884号に記載のシリケート水溶液で処理したチタン面に適用できる、-グリシドキシプロピル-トリメトキシシランなどのエポキシド含有有機シランを含む。その他の好適な下塗り組成物はポリエチレンまたはエチレン-オレフィンコポリマーもしくはエチレン-オレフィン-ブタジエンターポリマーに基づく過酸化物硬化性樹脂を含む。かかる組成物はまた、過酸化ベンゾイルなどの過酸化物を含んでもよい。

30

【0083】

プレポリマー組成物の反応性成分は、例えは放射線誘導性重合、熱誘導性重合、光誘導性重合、水誘導性イソシアネート重合、架橋反応および鎖転移反応などによって重合および硬化させることができる。

【0084】

40

また下塗りコートはコーティング層の熱処理の結果として硬化させてよい。これはコーティング中の架橋反応を開始させることができる。所望によりその他の十分公知の下塗り硬化または架橋法も使用できる。これらには光架橋、放射線誘導ラジカル形成およびそれに次ぐ架橋、ジグリシジルエーテル、例えはブタンジオールジグリシジルエーテルなどの二官能基性または多官能基性反応種の適用、およびコーティング時に硫黄を塗布した後に加硫処理することが含まれる。

【0085】

下塗り層は別個にまたは同時に硬化し得る1以上の下塗り組成物を含んでもよい。

【0086】

下塗りおよび/またはコーティング層の形成のために好適なコーティングまたは塗布方法

50

は当技術分野で公知である。それらには溶液、コーティング物質の混合物または溶融物中の線源の浸漬または回転、スプレー・コーティング、ブラシ・コーティングまたはペイントティングが含まれる。線源はまた、好適なプレポリマーでコーティングした後、それを例えば水または光に曝すことより *in situ* で重合させててもよい。出典明示により本明細書の一部とする WO 98 / 19713 は好適なコーティング法を開示している。

【0087】

スプレー・コーティングを用いる場合、好ましい方法はスプレーしたコーティング組成物の進路で線源を回転させることを含む。これはスプレーの進路において好ましくは実質的に線源の長軸に沿って線源を回転させることで達成できる。回転は線源に実質的に均一なコーティングを与えるに十分速いが、例えば高い回転力によって起こる跳ね返りによって線源からコーティングが実質的にはがれないよう十分遅いものでなければならない。このことはまた、好ましくは線源の軸に対して実質的に垂直に、かつ、好ましくは水平面で、線源の周りでスプレー源を回転させることによって達成できる。

10

【0088】

スプレー・コーティング中のコーティング物質の濃度はスプレーされる溶液の約 1 % から約 50 % の範囲であればよい。ディップ・コーティングの材料濃度は約 1 % から約 90 % の範囲であればよい。イソシアネート含有コーティング物質の好ましい濃度範囲は溶液の 1 % から約 25 % である。コーティング物質溶液については、最適なコーティング濃度は経験的に見出すことができ、用いるコーティング法、用いる溶媒系の揮発性、適用温度、およびコーティングされる溶液の粘度によって異なる。

20

【0089】

あるいは、担体が支持体とともに、または伴わずに放射性同位元素を封入する中空密閉容器を含む場合には、線源の超音波可視性は密閉容器内の好適なエコー発生性「タグ」の封入によって向上し得る。好適なタグとしては、マイクロバルーンを含有する、および所望により放射性核種も含有するエラストマーマトリックスの形態にあるガスのマイクロバルーンが挙げられる。

【0090】

かかるタグは線源の表面コーティングに加えて、またはその代わりに使用して超音波可視性を向上させることができる。

【0091】

30

コーティング物質が多孔質、水に可溶性または膨潤性であれば、それは水中で酸などの物質を生じるガスと接触した際にガスを遊離するガス前駆体粒子を含み得る。1つの好適なガス前駆体は炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3) を含む。好適な膨潤性ポリマーとしては、EVA、すなわちエチレン - 酢酸ビニルコポリマー、および EVA 部分加水分解物が挙げられる。

【0092】

あるいは、たとえコーティング物質が多孔質、可溶性または膨潤性でなくとも、その外面はなお水と接触した際にガスを遊離する NaHCO_3 などのガス前駆体粒子を含み得る。水の酸性度が高いほど、ガスの遊離は速い。

【0093】

40

例えば患者の体内に線源を挿入するか、または挿入時もしくはそのしばらく後に酸性 pH で水を添加することによって NaHCO_3 が水と接触するようになると、以下の反応が起こる：



【0094】

これにより線源の表面で二酸化炭素の小気泡が生じる。これらの気泡は超音波に対する線源の可視性を向上させ得る。

【0095】

CO_2 は最終的に周囲の体液によって吸収される。すぐ周囲の pH にわずかな上昇が起こるが、必要とされる NaHCO_3 量は pH への影響が無視できるほど小さなものである。

50

【0096】

あるいは、固体酸、例えばクエン酸、亜酸、酒石酸またはアスパラギン酸などの有機酸といったガス発生物質をコーティング物質に混合もしくは配合してもよいし、あるいはコーティング物質に吸収させても、またはコーティング物質の表面に塗布してもよい。例えば注射水中の重炭酸塩または炭酸塩溶液がコーティングシードに投入されている、またはコーティングシードに隣接しているならば、その重炭酸塩または炭酸塩と酸との反応から気泡が生じ得る。これらの気泡は超音波に対してシードをよりよく可視化し得る。

【0097】

その他の好適なガス発生物質としては、その他の炭酸塩もしくは重炭酸塩、粉末炭酸塩もしくは重炭酸塩、例えば NaHCO_3 、および亜酸、クエン酸、酒石酸もしくはアスパラギン酸などの有機酸を含む乾燥混合物、または所望によるリポソームもしくは界面活性剤気泡（例えば、F108、F68もしくはアルブミン）中のペルフルオロオクチルプロミドの液滴が挙げられる。好適な条件、例えば、血液または血漿など水を含有する体液に曝された場合、あるいは注射水または生理食塩溶液などの水含有流体による線源の投与またはフラッシングにより、気泡は線源の近傍で生じ得る。超音波可視性は線源の表面中、表面上または表面付近の気泡の存在によって向上し得る。

10

【0098】

本発明のさらなる特徴として、近接照射療法で用いられる放射性線源および超音波造影剤の患者内の治療部位への送達に好適な送達ディバイスが提供され、該送達ディバイスは放射性線源の送達のためのニードル、および造影剤の送達のためにそれに伴うチューブを含む。

20

【0099】

好ましい実施態様では、チューブは送達ディバイスと一体形成されているか、またはその操作機構の一部となっている。それは望ましくはニードルと実質的に平行である。本明細書において実質的に平行とは、ニードルとチューブとが実質的に同軸である状態を含めるものとする。

【0100】

このチューブは、超音波またはその他の造影剤を保持するのに好適なリザーバー、例えばシリンジまたはその他の容器に接続していることが好ましい。

【0101】

30

このディバイスの1つの実施態様では、造影剤の送達のためのチューブはニードルの外側に接着されている。あるいは、チューブはニードルを通る放射性線源の通過が妨げられない限り、ニードルの内側にあってもよい。さらなる実施態様では、ニードルを通る放射性線源を押し込むのに用いるプランジャーが、造影剤が線源の挿入部位まで通過できるチューブとともに提供されてもよい。かかるディバイスにおいて、プランジャーはニードルを通して線源を押し込むことと患者の体内の線源部位へ造影剤を送達することの2つの役割を果たすと考えられる。

【0102】

超音波造影剤は、治療部位に送達された際に単独または線源のコーティング成分と反応の上、超音波に対する放射性線源の可視性を向上させるように働くいずれかの薬剤である。例えば、放射性線源が NaHCO_3 などのガス前駆体を含むコーティングでコーティングされている場合、造影剤は酸の水溶液を含み得る。あるいは、放射性線源のコーティングが酸を含む場合は、造影剤は重炭酸塩または炭酸塩の水溶液を含み得る。あるいは、造影剤は重炭酸塩または炭酸塩と、線源のコーティング中に含まれる酸との乾燥混合物と反応し得る注射水または生理食塩溶液であってもよい。

40

【0103】

あるいは、造影剤はガス（例えば、ペルフルオロブタン、 N_2 または CO_2 ）または体内で加温された際にガスを生じ得るブルフルオロオクチルプロミドなどのガス前駆体液を含んでもよい。従って気泡は線源の近傍で生じ得るので、超音波イメージング技術に対する線源の可視性が向上する。

50

【0104】

本発明のコーティングはまた、担体とコーティングとの間に完全に担体を封入し、空気または別のガスを含有するカプセルまたは容器の形態をとってもよい。

【0105】

カプセルは、好適なマトリックスポリマーとして上記されたもののようなポリマーを含んでもよく、ガスは空気、フルオロカーボン、またはWO 98 / 19713に記載のガスであってよい。所望によりカプセルは体内において有用な時間の後に溶解するものであってよい。

【0106】

カプセルは、ゼラチンカプセル、ポリマー-カプセルまたは糖カプセルのように2つの相補的なカプセル部分を担体、例えばシードの周囲にともに密着させることで形成することができる。あるいはカプセルは、バッグまたはサックに担体を密着させ、例えば熱シーリング、溶融、クリンピング、接合、結節、よじり、接着剤の使用などによって開口末端を封じることで形成することができる。

10

【0107】

このポリマー外被は体内に挿入する前または挿入した後に水で処理されて柔軟または弾力性のあるものとなり得る。これを達成するため、所望によりパルミチン酸などの低融点可塑剤、または糖類などの水溶性硬化剤の使用をポリマーに導入してもよい。

【0108】

本発明の放射性線源のコーティング物質はまた、担体表面の一部を包むものであってよい。例えば、好適な音響特性を持つテフロン（商標）またはその他いくつかの好適な生体適合性材料（すなわち、そこでの音速が水中のものとは異なるか、または水とは異なる音響インピーダンスを有する材料）からなる細いストリップを担体の外側にらせん状に巻き付けて横方向の表面の不規則性を設けてよい。かかる不規則性は線源の超音波可視性を向上させる働きをする。

20

【0109】

好適な生体適合性ポリマーとしては、37℃を越える温度で線源を包み、冷却して収縮包装面を形成することができるエラストマー-ポリマー、またシアノアクリレートもしくはポリビニルアルコール接着剤またはエポキシド接着剤またはホットメルト接着剤などの接着剤で線源へ固定することができるエラストマー-ポリマーが挙げられる。最適には、エラストマーは連続ループとして形成し、1回以上線源の周囲に密着するように展張させればよい。所望によりポリマーのらせんコーティングはポリマーの直接重合によって施してもよいし、あるいはらせん型にポリマーを局部架橋することによって施してもよい。不規則なプラスチックコーティングは接着剤により、溶融もしくは成形により、またはコーティングを高フィットティング・チューブとして、らせん状の溝列のような壁厚が不規則な適当なパターンでデザインすることにより正しい位置に固定される。

30

【0110】

好適な物質の例としては、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー（エチレン-酢酸ビニルコポリマー部分加水分解物を含む）、エチレン-ビニルアルコールコポリマー、ポリシリコーン、ポリブチレンおよびポリブチレン異性体（ポリイソブチレンなど）、ポリイソブレン、ハロゲン化ラバー、ハロゲン化エラストマー（ポリ塩化ビニルなど）、ビニル-アルキレンポリマーおよびコポリマー、エチレンオキシドポリマー、ポリエーテル、ポリアクリレート（ポリヒドロキシエチルアクリレートなど）といったポリマー類、Chemglaze A276、S13GL0、YB-71およびD-11などの塗料（これらは米国スペースシャトルに用いられている塗料である）、ポリエポキシド（グリシドールポリマーなど）、ポリアクリルアミド、ポリペプチド、ポリビニルピロリドン、ゼラチンなどが挙げられる。

40

【0111】

所望により、1以上の個々の線源を同じコーティングマトリックス、層、カプセルまたは容器内に含ませてもよい。所望によりこれらの線源はスペーサー、好ましくは銀その他の

50

金属スペーサーなどの放射線不透過性スペーサー、または気泡もしくはジアゾニウム塩（例えば、ベンゼンジアゾニウムカルボキシレート）などの気泡発生物質などの超音波可視性スペーサーによって隔離してもよい。

【0112】

好ましくは担体は、超音波イメージングに加えてX線イメージング技術を用いて線源が可視化されるように、放射性不透過性物質、例えば銀またはその他の金属をさらに含む。

【0113】

本発明の好ましい線源は密閉放射性線源である。特に好ましい線源は、超音波イメージング技術とX線イメージング技術の双方で可視化できる、支持体を持つまたは持たない、放射性同位元素を封入した金属容器またはカプセルを含む密閉線源である。

10

【0114】

近接照射療法に本発明の線源を用いることの1つの選択的な利点は、適当なコンピューターソフトウェアによって医師が実時間線量測定を十分計画できるような迅速さで超音波シグナルおよび画像を読み取り、測定し、分析できるということである。このことは患者および医療者の両臨床的見地から有利なことである。しかし本発明の線源は、線源の超音波可視性によって得られる情報を用いるいずれのタイプの線量測定マッピングを含むプロセスにも使用できる。

【0115】

さらに、医師は外科術中にすでに適切な同イメージング技術、すなわち超音波を用いて器官（例えば、前立腺）の位置と大きさ、および線源の配置の双方を確認することができる。これにより医師は例えず埋植したシードの「実際の」位置に基づいて線量パターンを再計算する必要がある状況でさらなる線源を挿入する必要があるかどうかを計算することができる。超音波イメージングは実時間の画像を提供し、患者、外科医および手術助手にとって比較的安全である。

20

【0116】

従来の近接照射療法線源はいずれも本発明の方法を用いてコーティングしてそれらの超音波イメージングの可視性を向上させることができる。例えば米国特許第5,404,309号、同第4,784,116号、同第4,702,228号、同第3,351,049号および同第4,323,055号（出典明示により本明細書の一部とする）に開示された放射性シードの超音波可視性は好適なコーティングを提供することで向上させることができる。

30

【0117】

さらなる態様では、本発明は、近接照射療法で用いられる放射線線源をはじめ、患者の体内に埋植または挿入されるように設計されている医療用または外科用ディバイスまたはツールのin vivoにおいて向上した超音波可視性を提供するよう適合されたコーティング組成物を提供する。該コーティング組成物はそれが用いられる少なくとも一部の時間ディバイスを覆って、該ディバイスが患者の体内にある少なくとも一部の時間パルスエコー超音波によって向上した検出性を与える。このように向上した超音波可視性は患者の体内の必要な位置にディバイスまたはツールを配置する際に医師の助けとなり、また医療手順の進行をモニターするのに有用である。

【0118】

40

かかるコーティングディバイス自体、本発明のなおさらなる態様をなす。

【0119】

コーティング組成物としては、所望により米国特許第5088499号（第9項）、同第5228446号（第5項および第6項）、同第5123414号およびWO93/17718（これらは出典明示により本明細書の一部とする）で開示された生体適合性膜形成物質の存在下で閉じ込められた気泡、相分離領域、閉じ込められたマイクロドメイン、または生体適合性ガス物質もしくは生体適合性ガス物質前駆体を含む不連続コーティングをなすのに用いられる実質的に非ポリマー系の生体適合性化合物を含む。その他の不連続性としては、生体適合性金属酸化物粒子（例えば、MnO₂、Fe₂O₃）またはX線およびMRIイメージングにおける造影剤として、好ましくは非球形粒子として有用な粒子を

50

含み得る。コーティングにおける不連続性の存在は *in vivo* でコーティングディバイスの超音波可視性を向上させる。

【 0 1 2 0 】

本発明のコーティング組成物の利点は、コーティングが溶解または代謝によって身体に吸収されても、該コーティング組成物の生体適合性のために患者に有害な副作用がないことである。

【 0 1 2 1 】

本発明のコーティング組成物は好ましくは大部分はポリマーでない生体適合性物質を含む。本明細書において「ポリマー」とは、いくつかの繰り返しモノマー単位を含む化合物である。モノマー単位は約 2 0 0 0 未満の分子量の化合物である。本明細書では 1 0 未満の繰り返しモノマー単位、好ましくは約 4 未満の繰り返しモノマー単位を有する物質は非ポリマー系物質として定義される。モノマーまたはダイマー物質の使用が好ましい。これらの物質は単独で用いてもよいし、あるいはその他のモノマーもしくはダイマー物質と混合して用いてもよく、最適な比率は簡単な試行錯誤的混合とコーティング実験で容易に決定される。好適なダイマー物質の例としては二糖類が挙げられる。

10

【 0 1 2 2 】

本発明のコーティング組成物で用いられる好適な非ポリマー系生体適合性化合物としては、糖類、例えば上記のようなスクロース、ラクトース、フルクトース、マルトース、キシロースなど、ならびにダイマー、トリマー、テトラマーなど、約十量までの糖分子といった固体が挙げられる。その他の好適な物質としては、アミノ酸（例えばアスパラギン酸その他上記のものなど天然産生アミノ酸）などの約 3 7 未満で固体であるモノマー物質；固体トリヨード芳香族化合物（例えば、イオヘキソール）などの固体（好ましくは低融点）ヨウ素化造影剤；固体脂質物質（例えば、ステアリン酸、パルミチン酸など）、ならびにこれらの物質の塩、エステルおよびアミド、およびデキストリンが挙げられる。

20

【 0 1 2 3 】

好ましくは本発明のコーティング組成物は粉末状である。例えばかかる粉末はほぼ粉末精製アイシング糖のコンシステンシーであるのが望ましい。これらの粉末は好適な条件に曝された場合にケークまたはグレーズを形成し得る（すなわち、良好な分子間接着力を有する）ことが好ましい。好適な条件としては、局部溶融を起こさせるための熱および／または機械的圧力の適用；粉末のある部分または全体の融解を起こして、コーティングされるディバイスの周囲にコーティングを形成させるための水などの溶媒もしくは水蒸気の適用または高湿度ならびに熱および／または機械的圧力への暴露などの一時的相変作用が挙げられる。コーティングの形態としては、離散領域中に生体適合性ガスまたはガス類を閉じ込めて不連続コーティングを与えるものであるべきである。

30

【 0 1 2 4 】

コーティングは 1 層以上の融解物、例えば順次コーティングされた 2 層以上の同一組成、または順次コーティングされた 2 層以上の異なる組成を含んでもよい。多層コーティングでは、例えば、第 2 のまたは後塗りのコーティングはコーティング内に生体適合性ポリマー物質、例えばポリエチレンオキシドを 1 以上のモノマー物質とともに独立領域または相分離領域として部分的に含んでもよい。かかるポリマー物質はまた気泡を含有する相を含んでもよい。このコーティングはまたシリカまたはポリビニルピロリドンまたはその他の結合剤を含んでもよい。

40

【 0 1 2 5 】

コーティング組成物はまた炭酸塩または重炭酸塩、例えば粉末 NaHCO_3 と磷酸、クエン酸、酒石酸またはアスパラギン酸などの酸の乾燥混合物のようなガス発生物質を含んでもよい。好適な条件、例えば血液または血漿などの水含有流体に曝された際、あるいは水含有流体による線源の投与またはフラッシングにより、気泡は線源の近傍で生じ得る。超音波可視性は線源の表面中、表面上または表面付近の気泡の存在によって向上し得る。所望によりリポソームまたは界面活性剤気泡（例えば、F 1 0 8、F 6 8 またはアルブミン）中にあるペルフルオロオクチルプロミドの液滴をまたコーティング組成物に加えてもよ

50

い。

【0126】

さらなる態様では、本発明は、近接照射療法に用いられる放射性線源をはじめ、患者の体内へ埋植または挿入されるように設計されている医療用または外科用ディバイスの *in vivo* 超音波可視性を向上させる方法を提供し、該方法は非ポリマー系生体適合性化合物を含む粉末形態の組成物を準備し、該組成物を融解させて該ディバイス上にコーティングを形成することを含む。好ましくはこの融解ステップは生体適合性ガス（例えば空気もしくはフルオロカーボン）または加熱時にガスとなって、気泡が生じるとコーティング内に閉じ込められる液体の存在下で行われる。気泡はガスから；減圧を受けて発泡を起こすガスから；加熱してその蒸気圧を上昇させ、発泡を起こす液体から；および減圧を受けて少なくとも部分的に相変化を起こしてガスとなる液体から形成し得る。

10

【0127】

融解ステップはコーティング組成物および被覆されるディバイスの性質によって種々の異なる方法で行えればよい。可能性のあるコーティング方法としては、従来のコーティング技術、ブロー・コーティング、融解コーティング、ホットメルト・コーティング、加熱（溶融）したコーティング物質へのディバイスの浸漬、粉末中の加熱ディバイスの回転、スパッター・コーティング、スプレー・コーティング、および機械的圧力をかけて（かつ所望により加熱）粉末を圧縮するものが挙げられる。機械圧縮が好ましい方法である。粉末状コーティングに機械的圧力または熱をかけ前に高圧または低温ではガスが存在し、気泡が生じるとコーティングに閉じ込められる。

20

【0128】

例えばコーティングされるディバイスは加熱した後に過剰な粉末コーティング組成物に導入して組成物を溶融し、それを冷却した際にディバイスの周りにコーティングを形成するようにしてもよい。コーティングの厚さはコーティング組成物の融点ならびにコーティングされるディバイスの温度および熱容量にいくつか依存する。好ましくはこの方法はガス、例えばフルオロカーボンの存在下で行われ、特に1気圧よりも大きい圧力下、例えば約1.1から約10気圧以上の圧力でフルオロカーボンの存在下で行われる。

【0129】

あるいは、コーティングされるディバイスは粉末組成物で被覆した後に組成物を加熱融解してコーティングを形成してもよい。粉末コーティングの加熱融解は温風、通常の加熱、マイクロ波加熱、赤外線加熱、抵抗加熱、伝導加熱などの手段によるものであってよい。冷却時、コーティングは実質的にディバイスの周囲で硬化する。

30

【0130】

所望によりコーティングの前にディバイスをまず好適な溶媒、コーティング組成物の性質にもよるが例えば水、エタノールおよび水、または1種以上の他の好適な溶媒の組合せで湿らせててもよい。このように湿らせることにより接着層、結合層または粘着層として働き得る一時的な可溶化粉末組成物層を作り出してさらなるコーティング組成物の接着を促進することができる。

【0131】

このようなコーティングおよび融解ステップは2以上の層を含むコーティングを作製するために必要に応じて繰り返すことができる。コーティング・ステップが繰り返される間、最も外側のコーティング層は所望によりエッチング・ステップで1カ所以上を1回以上処理して、ガスまたはガス前駆体を含み、かつ、次ぎにさらなる融解粉末コーティング層でオーバーコートされ得るピット、気泡または孔を形成してもよい。好適なエッチング法としては摩耗、溶媒エッチング、およびコーティングの一部の選択的溶解、水中の例えば疎水性またはより高エネルギーの糖コーティングからの塩の溶解が挙げられる。好ましくは最外コーティング層のエッチングは最終の層までおよび最終層さえも含めて各層を塗布した後に行えばよい。

40

【0132】

所望によりガス発生物質は1以上のコーティング・ステップ中に粉末に加えればよい。

50

【0133】

所望によりコーティングされるディバイスの表面はコーティング・ステップに先立って粗面化してもよい。この粗面化もまたコーティングディバイスの超音波可視性を向上させる働きをし得る。さらに、粗面化した外面はコーティング・ステップ中さらなる量のガスを閉じ込める働きもし得る。

【0134】

本発明のすべての方法において、コーティングはディバイスまたはツールの超音波可視性が向上するのに十分厚いが、そのコーティングがディバイスまたはツールの通常の使用を妨げないような厚さでなければならない。

【0135】

さらなる態様では、本発明は、近接照射療法に用いられる放射性線源をはじめ、患者の体内へ埋植または挿入されるように設計されている医療用または外科用ディバイスまたはツールの *in vivo* 超音波可視性を向上させるさらなる方法を提供し、該方法は埋植または挿入部位へ造影剤を送達することを含む。好ましい造影剤はガスを含む。この造影剤は埋植または挿入部位に直接送達してもよいし、あるいはその部位へ前駆体を送達して、*in situ* で造影剤を形成させてもよい。

【0136】

好適な手段としては、埋植または挿入されたディバイスの部位でガスを生じ得る塩および / または溶液を提供することがある。好適なガス発生前駆体としては、例えば酸性または水性条件に曝された際に *in situ* で二酸化炭素またはその他の生体適合性ガスを生じ得る塩が挙げられる。かかる塩としては、所望により発生期酸供給源を伴う炭酸塩または重炭酸塩（例えば、ナトリウム、カリウム、鉄、カルシウム、マグネシウムまたはポリマー結合アンモニウム塩）が挙げられる。その他のガスを発生する組合せも有用である。これらには過酸化物および金属イオンが含まれる。有用な過酸化物としては、過酸化水素；アルキル過酸などのカルボン酸過酸化物、硫黄の過酸（過硫酸塩）、ホウ素の過酸（過ホウ酸塩）、またはリンの過酸（過リン酸塩）など；ならびにポリマー結合過酸が挙げられる。有用な金属イオンとしては鉄(II)イオンおよび鉄(III)イオンが挙げられる。所望により、触媒的に過酸化物を酸素ガスへ変換し得る白金およびパラジウムなどの金属を用いてよい。

【0137】

ガス発生系の一方の成分または両成分はペレット形態の固体として提供してもよいし、あるいはディバイスのコーティングとして提供してもよい。あるいは、ガス発生系の一方の成分（例えば、固体 NaHCO_3 ）はペレットまたはコーティングおよびペレットまたはディバイスが適切な位置に来た際に例えばニードルを通して灌注溶液（例えば水）として加えて気泡を発生させるその他の成分（例えばクエン酸または酢酸）に含めてもよい。

【0138】

このペレットまたはコーティングは所望により結合剤を含んでもよい。結合剤はペレットまたはコーティングに接着強度を加える物質である。好適な結合剤の例としてはゼラチン、ポリビニルピロドン（PVP）、シリカ、ポリビニルアルコール、デキストリン、シクロデキストリン、ガム、デンプン、アルブミンおよびエチレン-酢酸ビニルコポリマーが挙げられる。ペレットはディバイスの近傍、好ましくはディバイスの埋植または挿入と同時に（所望により前または後でもよい）挿入または埋植してもよいし、あるいは例えばシリコーン接着剤、シアノアクリレートもしくはエポキシ接着剤、またはウレタン接着剤などの生体適合性接着剤を用いてそれと接着させてよい。好ましくはペレットはそのディバイスと同じ横断面寸法のものである。ディバイスは近接照射療法で用いられる放射性線源である場合には、ペレットは線源それ自体と同じ全体サイズおよび形のものであればよい。線源は次ぎに近接照射療法線源自体の埋植または挿入のためのものと同じ方法論を用いて容易に埋植または挿入できる。例えばペレットはシリンジニードル中でシードなどの近接照射療法線源の前方および / または後方に置いて線源の近傍に埋植すればよい。

【0139】

10

20

30

40

50

所望によりペレットおよび近接照射療法線源はウレタン、エチレン・酢酸ビニルコポリマーなどのポリマーマトリックス、またはシリコーンマトリックス中に乗せればよい。好ましくはマトリックスの成分は透水性であるか、水に溶解する。所望によりシードはペレットが水和された後にペレット容積中に挿入すればよい。

【0140】

本発明の方法に用いられる好適な酸線源としては、カルボン酸、ホスホン酸などリン系の酸、スルホン酸などが挙げられる。カルボン酸の例としては水酸基置換カルボン酸、クエン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸およびグルタミン酸などのアミノ酸、コハク酸などのジカルボン酸、ステアリン酸などのアルキル酸、アクリル酸およびポリアスパラギン酸などのポリマー酸が挙げられる。

10

【0141】

酸はガス前駆体塩と、所望によりPEGまたはPVPなどの結合剤、さらに所望により界面活性剤（例えば、ステアリン酸PEG、ブルロニック界面活性剤、F68、F108、パルミチン酸アスコルビル）などの界面活性剤、タンパク質（例えばアルブミン）、糖（例えば、ラクトース、スクロース）または剥離剤（例えばステアリン酸ナトリウム）と配合した固体乾燥物であってよい。剥離剤または界面活性剤は所望によりペレットの外側に存在してもよい。イオヘキソールまたはイオヘキソールを含む界面活性剤（イオヘキソールのメトキシPEGアジペートエステルなど）もまたペレット中で用いてよい。

【0142】

所望によりペレットは糖、アミノ酸またはクエン酸などの水和性物質を含んでもよい。ペレットの水和は、血液などの水含有流体との接触を可能とするまたは助長することにより、あるいは埋植時または埋植後のいずれかに例えばシリングを通して水含有流体（例えば、注射用水、リン酸緩衝生理食塩水）によってペレットを投与またはフラッシングすることによって達成され得る。ペレットの水和はイオン化H⁺（またはH₃O⁺）を形成でき、これは例えば水和HCO₃⁻の存在下でCO₂ガスを発生する。

20

【0143】

ガスは1以上の気泡を生じ、ディバイスの近傍に留まる。このガスおよびゆえにディバイスはin vivo診断イメージングに一般に用いられる超音波イメージングディバイスを用いて観測した際に可視性が増す。

【0144】

あるいは、一方の成分（例えば重炭酸ナトリウム）の溶液をニードルを通して埋植または挿入されたディバイスの近傍に加えた後、同じまたは違うニードルを通してもう一方の成分（例えば酸）の溶液を送達してもよい。次ぎにこれらの2成分をともに反応させてin situでガスを生じさせてもよい。所望により一方または両方の溶液は界面活性剤を含んでもよく、あるいは界面活性剤は所望により成分の添加前に別の溶液として加えてよい。

30

【0145】

本発明のもう1つの態様では、ガス（例えば、ペルフルオロブタン、N₂またはCO₂）または体内で加熱された際にガスを生成し得るペルフルオロオクチルブロミドなどのガス前駆体液体は埋植または挿入されたディバイスの近傍に例えばシリングを通して加えてよい。このように気泡はディバイスの近傍で生成し、該ディバイスは超音波イメージング技術によってよりよく可視化される。

40

【0146】

また、所望により気泡形成を助けるために近傍の界面活性剤または賦形剤を導入してもよい。有用な賦形剤としては、PEGおよびカルボン酸のPEGエステル、界面活性剤、アルブミン、-トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ステアリン酸カルシウム、セチルアルコール、セチルアルコールエステル、コレステロール、クエン酸、インドシアニングリーン、ポリビニルピロリドン、デキストリン、シクロデキストリン、デキストロース、オレイン酸エチル、フルクトース、ゼラチン、グリセリンおよびグリセリンエステル、乳酸、ラクトース、マンニトール、メグルミン、鉱物油、コーン油、ポロキサマー、ソルビタンエステル、アスコルビン酸ナトリウム、ステアリルアルコー

50

ル、スクロース、酒石酸、イオヘキソール、ヨウ素化造影剤、MR I 造影剤、Albunex、Leovist、Acuson、NC100100（WO 97 / 29783 参照）などの超音波造影剤、液体ベース超音波剤、特にフルオロカーボン含有超音波剤、およびホルファチジルセリンなどの乳化剤などが挙げられる。

【0147】

所望により、本方法は粗面を含む、または粗面化セグメントを含むディバイスと併用してもよい。ディバイスの表面近傍で発生したガスは長期間その粗面に、またはその粗面付近に留まることができる。これにより粗面の超音波反射特性およびディバイスの表面付近または表面上に留まる気泡の存在の双方によってかかるディバイスの可視性が向上することになる。

10

【0148】

さらなる態様では、本発明は、近接照射療法に用いられる放射性線源をはじめ、患者の体内へ埋植または挿入されるように設計されている医療用または外科用ディバイスまたはツールの in vivo 超音波可視性を向上させるさらなる方法を提供し、該方法は周囲温度（約 25）から生理学的温度（約 37）に昇温した際、または pH を変化させた際にその超音波イメージング特性を変化させる液体またはポリマーを含むコーティングを提供することを含む。かかるポリマーとしては、昇温または pH 変化の際にそれらの共有結合構造からガスを化学的に生じるポリマーがある。かかるポリマーの例としては、中性 pH で脱カルボキシル化して CO₂ ガスを生じる - カルボキシグリシン基を含むものが挙げられる。in vivo で同様に分解してガスを生じる別のポリマーおよびコーティングとしては、例えば酸化および / または加熱時に脱カルボキシル化し得る - ケト酸またはマロン酸を含有するポリマーまたは、加熱時に脱カルボキシル化し得るビシナルジカルボン酸銅塩を含有するポリマーが挙げられる。

20

【0149】

かかるコーティングのさらなる例としては、周囲温度（約 25）から生理学的温度（約 37）までの間で蒸発する流体を含むコーティングが挙げられる。かかる液体（例えば、ペルフルオロアルカンおよびシクロペルフルオロアルカン）は、出典明示により本明細書の一部とする WO 92 / 17212、WO 92 / 17213、WO 93 / 00930、WO 94 / 21301 および WO 94 / 06477 に開示されている。これらの液体は例えばポリマー内に封入してそこに密閉してもよいし、あるいは例えば次いで患者の体内に入った際に所望により脱離し得るゲル、クリームまたはゾルの形態でディバイス表面に塗布してもよい。ディバイスが近接照射療法で用いられる放射性線源である場合には、線源および所望によりアプリケーターニードルは双方とも超音波可視性をよりよくすることができます。

30

【0150】

好適なコーティングまたは適用法は当技術分野で公知である。それらにはコーティング物質の溶液、混合物または溶融物中のディバイスの浸漬または回転、スプレー・コーティング、ブラシ・コーティングまたはペインティングが含まれる。ディバイスはまた、次いで例えば水または光に曝すことによって in situ で重合される好適なプレポリマーでコーティングしてもよい。WO 98 / 19713 は好適なコーティング法を開示している。

40

【0151】

さらなる態様では、本発明は、近接照射療法に用いられる放射性線源をはじめ、患者の体内へ埋植または挿入されるように設計されている医療用または外科用ディバイスまたはツールの in vivo 超音波可視性を向上させる方法を提供し、該方法はマグネシウムの薄層でディバイス表面の一部をコーティングすることを含む。

【0152】

かかるマグネシウムコーティングディバイスはそれ自体、本発明のなおさらなる態様をなす。

【0153】

かかるコーティングディバイスを水と接触させると、マグネシウムは反応して水素ガスの

50

小気泡を生じ始める。気泡は極めて圧縮性が高く、ゆえに超音波画像において可視性が高い。マグネシウムイオンは毒性がないことが知られている。

【0154】

本発明のディバイスをコーティングするのに用いられる方法は、いく分かはコーティングされるディバイスの性質によって異なる。例えばプラスチックディバイスはスパッターおよび蒸着によってコーティングされ得るが、金属ディバイスは蒸着、溶融マグネシウム中の浸漬、スパッターまたは例えば Mg^{2+} 溶液によるアセトニトリルなどの非水性溶媒中の電気めっきによりコーティングされ得る。マグネシウムはその反応は極めて遅いが水と反応するので水を含まない条件を用いる必要がある。

【0155】

*in vivo*において例えば $24\ \mu g$ のマグネシウム金属の反応から生じる生成物は $25\ \mu l$ (~ $1\ \mu mol$)といった極めて少量の水素と水酸化マグネシウム($58\ \mu g$ 、 $1\ \mu mol$)である。これらの量は器官にほとんどまたは全く影響を与えないほど少ないと評価される。

【0156】

蒸着は以下の手順に従って行えばよい：ディバイス(金属またはプラスチック)をグレース、オイルおよび界面活性剤をはじめとする非接着性物質を、金属については塩化メチレンなどの有機溶媒、プラスチックについてはプラスチック材料を溶解または変形させないヘプタンもしくはエーテルまたはその他の溶媒で洗浄し、乾燥させて、少量のマグネシウム金属を伴う容器内に置く。水または水とアルコール中の石鹼または洗剤混合物の後、水または水とアルコールでのすすぎを用いてもよい。この溶液を排出し、少なくとも3回アルゴンまたは窒素で満たす。この容器を1ミリバール未満となるまで排気し、マグネシウムの近傍の容器の一部を数秒間マグネシウムの融点(651)を少し越えるまで加熱する。マグネシウムの薄膜を金属の上の空間に配置したディバイスに蒸着させる。アルゴンはこの系に残り、冷却した後にディバイスを取り出し、通常の屋内条件で取り扱うことができる。シードなどの放射性線源をこの方法でコーティングする場合、全表面をマグネシウムでコーティングしてもよいし、あるいは表面の一部だけをコーティングしてもよい。所望によりコーティングの厚さはコーティング面上に均一であっても不均一であってもよい。

【0157】

金属ディバイスの電気めっきは以下の手順に従って行えばよい：コーティングされるディバイスを洗浄、乾燥して陰極に接続し、マグネシウム電極をDC電源の陽極に接続する。アセトニトリルなどの不活性溶媒と支持電解質を加える。好適な電圧をかけ電解質を所望の厚さのマグネシウムがコーティングされるディバイスに沈着するまで攪拌する。

【0158】

マグネシウム金属層の厚さはガス発生作用がどれほど持続するかを決定するが、典型的にはこれは数時間である。コーティング層の厚さはディバイスの超音波可視性が向上するが、ディバイスが通常使用できないような厚さにならないようにするべきである。

【0159】

コーティングに好適なディバイスとしてはシードをはじめ近接照射療法線源、生検および穿刺ニードル、カテーテル、シリジニードル、チューブ、クランプ、ドレナージ、および外科用器具および埋植片が挙げられる。

【0160】

以下、本発明を下記の図面を参照しながら例としてさらに説明する。

【0161】

図1は金属容器2(例えばチタンまたはステンレス鋼シード)内に封入された担体および放射性同位元素を含む本発明の放射性線源1を模式的に示している。容器2の外側は封入気泡または粒子4のドメインを含むマトリックス物質3でコーティングされている。

【0162】

図2は本発明の放射性線源のもう1つの実施態様を模式的に示している。線源1はカプセル

10

20

30

40

50

ル 5 とガス層 6 (例えは空気) 内に含まれ、カプセル 5 と線源 1 の間に閉じ込められている。

【 0 1 6 3 】

図 4 A および 4 B は放射性線源の挿入または埋植部位に造影剤を送達するのに好適な 2 つの送達ディバイスを模式的に示している。ニードル 1 1 とプランジャー 1 2 はステンレス鋼、セラミック、ガラスまたはプラスチックなどの不活性な生体適合性物質で形成することができ、滅菌可能でなければならない。線源送達ニードル 1 1 の口径は放射性線源 1 3 が十分通過する大きさでなければならない。ニードルの先端は先細であっても平坦であつてもよい。

【 0 1 6 4 】

ディバイスはまた超音波造影剤の送達用のチューブ 1 4 も含む。チューブ 1 4 の口径は診断上有用な量の造影剤または液体を線源の近傍へ十分送達できる大きさでなければならない。容積は経験的に分かるであろうが、1 / 1 0 0 マイクロリットルから約 1 0 m l までの範囲内とされている。図 4 A では、送達チューブ 1 4 はニードル 1 1 の外側にあり、それと実質的に平行である。図 4 B では、チューブ 1 4 はプランジャー 1 2 の一部となっている。

10

【 0 1 6 5 】

造影剤送達チューブ 1 4 はシリジンまたはキャニスターなどの薬剤リザーバー 1 5 へ接続可能であつてもよく、所望によりオン・オフバルブ (示されていない) を含んでもよい。好適な連結器は送達チューブ上にスエージロック嵌合を含む。所望によりニードルの外部はセンチメートル、ミリメートル、インチ、インチの分数などの直線目盛り (規則的) で較正して、埋植手順中に外科医の補助としてもよい。

20

【 0 1 6 6 】

以下、本発明を以下の限定されるものではない実施例によりさらに説明する。

【 実施例 】

実施例 1

マグネシウムでコーティングしたチタンワイヤ

チタンワイヤ (3 0 m m) の長軸をほぼ等しい切片となるように二分した。両切片をアセトンで洗浄し、拭き取った。一方の切片を対照とし、他方を蒸着によりマグネシウムの薄層でコーティングした。コーティングするワイヤを少量のマグネシウム金属の入った圧力容器に置いた。この容器を 1 ミリバール未満となるまで排気し、数秒間 6 5 1 を少し越えるまで加熱した。次ぎにこの系にアルゴンを入れ、コーティングワイヤを周囲温度まで冷却した。両ワイヤをアルゴン下で保存した。

30

【 0 1 6 7 】

超音波イメージング

対照ワイヤを 1 k g のステーキに挿入し、ワイヤの長軸に沿った断面と横断面の 2 種類の超音波画像を記録した。次ぎに対照ワイヤを取り出し、マグネシウムコーティングワイヤをステーキの同じ位置に挿入した。対照ワイヤでとったものに相当する 2 種類の超音波画像をとった。図 3 A から D は得られた超音波画像を示している。用いた超音波機は ACUSON XP10 (Acuson, Mountainview, CA, USA) であった。変換器 : 5 M H z ライナーアレイ

40

【 0 1 6 8 】

図 3 A は対照ワイヤの縦断面図である。

図 3 B は対照ワイヤの横断面図である。

図 3 C はマグネシウムコーティングワイヤの縦断面図であり、また

図 3 D はマグネシウムコーティングワイヤの横断面図である。

【 0 1 6 9 】

図 3 A から D において、7 は肉の表面を示し、8 は肉内部の構造を示す。図 3 A および 3 B では 9 は対照ワイヤを示し、図 3 C および 3 D では 1 0 はコーティングワイヤを示す。

【 0 1 7 0 】

図 3 A および 3 B と 3 C および 3 D を比較すると、対照ワイヤに比ベマグネシウムコーテ

50

イングワイヤの超音波可視性が向上していることが明確に分かる。

【0171】

実施例2

マグネシウムでコーティングした、放射性同位元素を含むチタンシード

No. 6711 I - 125シード (Nycomed Amershamから入手) の表面を蒸留水で洗浄した後、アセトンで洗浄して乾燥させる。長さ~30cmのグラファイトロッド (Johnson Matthey Co., Inc.) で直径6.3mmの中央に放射状に孔を開けた幅0.9mm深さ2.25mmのキャビティにシードを置く。ロッドは、内径~2cmの石英チューブ内に2つのガラスワールプラグの間の各端部に垂直につるす。このチューブにはまたチューブの中央に広げた50メッシュのマグネシウム顆粒 (真空蒸着級, Aldrich) 約10mgを含む局在した層が含まれ、これによってシードの位置を特定でき、シードをチューブの径の中央付近に置くことでマグネシウムに対して垂直に保持される。またこのチューブは減圧アダプタと真空コック付きアルゴン流入アダプタに接続した各端部に研磨ガラス接続部が設けられている。このチューブをチューブ用の炉 (VWR Scientific) 内に置き、チューブ容積を数分間アルゴンでフラッシュする。次ぎにこのチューブを1ミリバール未満となるまで排気し、マグネシウム近傍のチューブ領域がマグネシウムの融点 (約700) を少し越えるまで数秒間加熱する。マグネシウムの薄膜がシードの露出部分に蒸着する。チューブを冷却し、アルゴンを再び導入し、グラファイトロッドをシードとともに引き抜く。次ぎにシードをグラファイト側へ向けると、マグネシウムでコーティングされたシード端部がキャビティに接地される。次ぎに第2のコーティング工程で蒸着プロセスを繰り返してマグネシウム金属の連続コーティングを有するシードを得る。所望であれば、上記第2のコーティング工程を省くことでマグネシウムの部分コーティングを得ることができる。キャビティより上のシード部分がコーティングされるので、適当な深さのキャビティを用いることでシードの半分より多いまたは少ないコーティングが得られる。コーティングシードは使用までアルゴン下で保存する。

10

【0172】

超音波イメージング

対照No. 6711 I - 125シードを1kgのステーキに挿入し、ステーキの表面に音響上接続している5MHz変換器を備えたAcuson XP10機を用いて2種類の超音波画像を記録する。一方の画像の変換器の向きはシードの長軸に対して平行であり、他方の画像の変換器の向きはシードの長軸に対して垂直である。次ぎに対照シードを取り出し、上記の手順に従って準備したマグネシウムでコーティングしたNo. 6711 I - 125シードをステーキの同じ位置に挿入する。対照シードでとったものに対応する画像の向きで2種類の超音波画像をとる。マグネシウムでコーティングしたシードはそれぞれの向きで対照シードよりも可視性が優れている。

20

【0173】

実施例3

アクリル酸によるチタンシード表面の下塗り

No. 6711 I - 125シード (Nycomed Amershamから入手) の表面をアセトンで洗浄して乾燥させる。次ぎにこのシードを30%過酸化水素10容量%を含む0.5N水酸化ナトリウム水溶液に約10分間浸漬する。次ぎにシードを湯で約10分間洗浄し、乾燥した温風で乾燥させる。シードの一方の端部を、变速モーターのドライブシャフトの端部に垂直に取り付けたコンプレッション・チャックにクランプで留める。シードをその軸に沿って約100rpmで回転させると同時に、酢酸ブチル、シクロヘキサンおよびテトラヒドロフランに溶かしたエチレン・アクリル酸コポリマーとトリレン2,4-ジイソシアネートポリマー混合物の1%溶液をシードの露出部分にスプレーとして施す。温風流中で溶媒を蒸発させ、空气中でコーティングを硬化させる。次ぎにシードをチャックの方に向か、コーティングしていない露出面にスプレー・コーティングを繰り返し、コーティングを乾燥させる。

30

【0174】

40

50

実施例 4

ポリウレタン下塗り剤によるチタンシード表面の下塗り

実施例 3 の方法を繰り返した後、ミネラルスピリットに溶かしたポリウレタン下塗り剤をスプレー適用する。溶媒を空气中で蒸発させる。

【0175】

実施例 5

ゾルゲルによるチタンシード表面の下塗り

洗浄したNo.6711 I - 125シードを過酸化水素を含む水酸化ナトリウム水溶液に浸漬し、湯ですすぎ、硝酸に浸漬した後、水ですすぐ。次ぎにシードを活性化した4%ゾルゲル反応混合物に約15分間浸漬する。ゾルゲルは3-グリシドキシプロピルトリメトキシシラン4部に対して冰酢酸3部、ジルコン酸テトラプロピル(1-プロパノール中70%)1部、および水30部、ならびに上記を混合してから30分後に水50部を加え、水で4%となるよう希釈し、数時間振盪することで調製する。シードを反応混合物から取り出し、排水し、約1時間室温で乾燥させた後、110°で約30分間脱水する。

【0176】

実施例 6

ゾルゲルおよびポリウレタン下塗り剤によるチタンシード表面のオーバーコーティング
ゾルゲルコーティングした実施例 5 のシードをミネラルスピリットに溶かしたポリウレタン下塗り剤のスプレー適用によって処理する。溶媒は空气中で蒸発させる。

【0177】

実施例 7

実施例 3 の方法により調製したシードを周囲温度でトルエンジイソシアネート20部およびDesmodur IL、テトラヒドロフラン40部およびジメチルスルホキシド40部の混合物でディップ・コーティングする。Desmodurに対するトルエンジイソシアネートの割合は19:1から約1:19の範囲であればよい。表面張力ワイックチップを用いてシードから過剰なコーティング溶液を除去してもよい。溶媒をある程度蒸発させ、約2分間シードを水に浸漬し、イソシアネート官能基のある程度の加水分解を誘導する。二酸化炭素の気泡が生じ、ポリマーコーティング内に閉じ込められる。水からシードを取り出し、加熱し、温風乾燥した後、超音波医療イメージング技術によって試験する。コーティングシードは非コーティングNo.6711 I - 125シードよりも超音波イメージングによる検出に対し可視性が優れている。

【0178】

実施例 8

実施例 4 の方法により調製したシードを周囲温度でトルエンジイソシアネート20部およびDesmodur IL、テトラヒドロフラン40部およびジメチルスルホキシド40部の混合物でディップ・コーティングする。Desmodurに対するトルエンジイソシアネートの割合は19:1から約1:19の範囲であればよい。溶媒をある程度蒸発させ、約2分間シードを水に浸漬し、イソシアネート官能基のある程度の加水分解を誘導する。二酸化炭素の気泡が生じ、ポリマーコーティング内に閉じ込められる。水からシードを取り出し、加熱し、温風乾燥した後、超音波医療イメージング技術によって試験する。コーティングシードは非コーティングNo.6711 I - 125シードよりも超音波イメージングによる検出に対し可視性が優れている。

【0179】

実施例 9

実施例 5 の方法により調製したシードを周囲温度でトルエンジイソシアネート20部およびDesmodur IL、テトラヒドロフラン40部およびジメチルスルホキシド40部の混合物でディップ・コーティングする。Desmodurに対するトルエンジイソシアネートの割合は19:1から約1:19の範囲であればよい。溶媒をある程度蒸発させ、約2分間シードを水に浸漬し、イソシアネート官能基のある程度の加水分解を誘導する。二酸化炭素の気泡が生じ、ポリマーコーティング内に閉じ込められる。水からシードを取り出し、加熱し、

10

20

30

40

50

温風乾燥した後、超音波医療イメージング技術によって試験する。コーティングシードは非コーティングNo.6711 I-125シードよりも超音波イメージングによる検出に対して可視性が優れている。

【0180】

実施例10

実施例6の方法により調製したシードを周囲温度でトルエンジイソシアネート20部およびDesmodur IL、テトラヒドロフラン40部およびジメチルスルホキシド40部の混合物でディップ・コーティングする。Desmodurに対するトルエンジイソシアネートの割合は19:1から約1:19の範囲であればよい。溶媒をある程度蒸発させ、約2分間シードを水に浸漬し、イソシアネート官能基のある程度の加水分解を誘導する。二酸化炭素の気泡が生じ、ポリマーコーティング内に閉じ込められる。水からシードを取り出し、加熱し、温風乾燥した後、超音波医療イメージング技術によって試験する。コーティングシードは非コーティングNo.6711 I-125シードよりも超音波イメージングによる検出に対して可視性が優れている。

【0181】

実施例11

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur N-100の混合物を用いて実施例7の方法を繰り返す。

【0182】

実施例12

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur N-100の混合物を用いて実施例8の方法を繰り返す。

【0183】

実施例13

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur N-100の混合物を用いて実施9の方法を繰り返す。

【0184】

実施例14

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur N-100の混合物を用いて実施例10の方法を繰り返す。

【0185】

実施例15

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur N-3200の混合物を用いて実施例7の方法を繰り返す。

【0186】

実施例16

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur N-3200の混合物を用いて実施例8の方法を繰り返す。

【0187】

実施例17

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur N-3200の混合物を用いて実施例9の方法を繰り返す。

【0188】

実施例18

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur N-3200の混合物を用いて実施例10の方法を繰り返す。

【0189】

実施例19

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur Z4370の混合物を用いて実施例7の方法を繰り返す。

10

20

30

40

50

【0190】**実施例20**

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur Z4370の混合物を用いて実施8の方法を繰り返す。

【0191】**実施例21**

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur Z4370の混合物を用いて実施例9の方法を繰り返す。

【0192】**実施例22**

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur Z4370の混合物を用いて実施例10の方法を繰り返す。

10

【0193】**実施例23**

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur MP-100の混合物を用いて実施例7の方法を繰り返す。

【0194】**実施例24**

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur MP-100の混合物を用いて実施例8の方法を繰り返す。

20

【0195】**実施例25**

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur MP-100の混合物を用いて実施例9の方法を繰り返す。

【0196】**実施例26**

トルエンジイソシアネートおよびDesmodur MP-100の混合物を用いて実施例10の方法を繰り返す。

【0197】**実施例27**

イソシアネート含有コーティング物質の液滴を回転チャックの上部に垂直に保持したシードの頂端に施すドロップ・コーティング法を用いて実施例7から26の方法を繰り返す。コーティング物質を重力によって下方へ、またチャック内で回転するシードの回転動作によって均一に拡散させてチャックから露出したシードの部分を被覆する。

30

【0198】**実施例28**

マトリックス中の金属粒子によるチタンシード表面のコーティング

No.6711チタンシードの表面をアセトンで洗浄し、乾燥させた。次ぎにシードを55に加熱した、エチレン-アクリル酸コポリマー5部(15%アクリル酸, Aldrich含有)、トルエン50部、およびシクロヘキサン45部を含む溶液に1分間浸漬した。ポリマー溶液からシードを取り出し、変速モーターのドライブシャフトの端部に取り付けた垂直なコンプレッション・チャック内に置き、100 rpmで回転させ、約30秒間温風で加熱した。周囲温度まで冷却後、回転シードの手前の端部をキシロールに溶かしたスチレン樹脂のビヒクル中に21%青銅金属粒子を含む懸濁物により先細のコットン・ウィック・アプリケーターを用いてブラシ・コーティングした。溶媒は温風流で蒸発させた。その他の粒子のコーティングも同様にして形成することができる。

40

【0199】**実施例29**

No.6711チタンシードをエチレン-アクリル酸コポリマーでコーティングし、実施例28の方法の回転垂直コンプレッション・チャック中に置いた。回転シードの手前の端

50

部を、約1mm離して置いた2本の平行ストリップを含むパターンでブラシ・コーティングした。厚さ0.18mmのライナー・ウィック・アプリケーターとキシロールに溶かしたスチレン樹脂のビヒクル中に21%青銅金属粒子を含む懸濁物を用いて、このパターンを施した。次ぎにこのシードを、シードの長軸をらせん状に降下する第2のストリップパターンでオーバーコーティングした。ストリップパターンは回転シードの長軸に沿ってアプリケーターをゆっくり動かすことで形成した。溶媒は温風流で蒸発させた。その他のパターンおよびその他の粒子のコーティングも同様にして形成することができる。

【0200】

実施例30

No.6711チタンシードをエチレン-アクリル酸コポリマーでコーティングし、実施例28の方法の回転垂直コンプレッション・チャック中に置いた。回転シードの手前の端部を、約0.5mm離して置いたストリップを含むシードに沿ってらせん状に巻き付いたストリップパターンでブラシ・コーティングした。ライナー綿糸ウィック・アプリケーターとキシロールに溶かしたスチレン樹脂のビヒクル中に21%青銅金属粒子を含む懸濁物を用いて、このパターンを形成した。溶媒は温風流で蒸発させた。その他のパターンおよびその他の粒子のコーティングも同様にして形成することができる。

10

【0201】

実施例31

マイクロ気泡でコーティングしたチタンチューブ

「研磨前」であることが明らかなチタンチューブをコーティングのモデル物質として用いた。これらのチューブは最終のシード製品と同じ寸法（直径およびおよその長さ）であったが、次ぎに続く粉碎工程中に研磨されなかったものである。従ってこれらのチューブの表面は通常のシード容器より粗いものであった。これらのチューブを小径（<0.8mm）ドリルビットの端部の中央にシアノアクリレート接着剤（すなわち、Superglue）一滴で接着した。次ぎに接着したチューブを約0.2%ヒドロキシメチルプロピルセルロースおよび3%ブルロニックF-108界面活性剤を含むマイクロ気泡の溶液（WO97/29783に記載）に浸漬した。溶液は室温にてチューブ上で乾燥させた。

20

【0202】

次ぎにこれらのチューブをin vitro模型ディバイスにおけるエコー発生性に関して従来の研磨チューブと比較した。研磨チューブはコーティングされていない非研磨チューブよりエコー発生性が優れていた。この「模型」はシード挿入のトレーニングに用いられている通常の前立腺模型（Computerised Imaging Reference System, Inc, Norfolk, Virginia, U.S.A.から入手できる）から準備したもので、この手順中のガイドとして用いられる直腸経由超音波探針を受容するコンパートメントを備えたものであった。このボックスを、ここでは直腸経由探針が後方ではなく試験コンパートメントと並ぶように側面で回転させた。実施を容易にするためにボックスの新たな上部を除き、解剖模型も除いた。次ぎにゲルラインを施したコンパートメントを種々のシードとチューブのエコー発生性を比較するために水浴として用いた。

30

【0203】

定性試験によって、コーティングチューブは少なくとも従来のチューブと同等のエコー発生性を持ち、研磨チューブよりも探針に対してより広い範囲の角度にわたって活性を保持していることが分かった。さらに、カラードップラー超音波モードを用いて、チューブ上の活性なマイクロ気泡の存在を超音波エネルギーの影響下で崩壊する気泡の閃光色によって測定した。このエネルギーはチューブ自体の極めて良好な画像を提供しつつ気泡を崩壊させないように減衰させることができる。

40

【0204】

実施例32

マイクロ気泡コーティングシード

本実施例で用いるチタンシードはいずれの放射性同位元素も含まず、従って非放射性であるダミーシードである。

50

【0205】

「研磨前」であることが明らかなチタンシードをコーティング物質として用いる。これらのシードは最終製品と同じ寸法であるが、次ぎに続く粉碎工程中に研磨されなかったものである。従ってこれらのシードの表面は通常のシード容器より粗いものである。これらのシードを小径（<0.8 mm）ドリルビットの端部の中央にシアノアクリレート接着剤（すなわち、Superglue）一滴で接着する。次ぎに接着したシードを約0.2%ヒドロキシメチルプロピルセルロースおよび3%フルロニックF-108界面活性剤を含むマイクロ気泡の溶液（WO97/29783に記載）に浸漬する。溶液は室温にてシード上で乾燥させる。

【0206】

10

次ぎにこれらのシードをin vitroディバイスを用いてエコー発生性に関して従来のシードと比較する。この「模型」はシード挿入のトレーニングに用いられている通常の前立腺模型（Computerised Imaging Reference System, Inc, Norfolk, Virginia, U.S.A.から入手できる）から準備したもので、直腸経由超音波探針を受容するコンパートメントを備えたものである。これはこの手順中ガイドとして用いられる。in vitro模型において許容されるように、このボックスを、ここでは直腸経由探針が後方ではなく試験コンパートメントと並ぶように側面で回転させる。実施の容易性のためにボックスの新たな上部を除き、解剖模型も除く。次ぎにゲルラインを施したコンパートメントを種々のシードとシードのエコー発生性を比較するために水浴として用いる。

【0207】

20

コーティングシードは従来のシードと同等のエコー発生性を持ち、従来のシードよりも探針に対してより広い範囲の角度にわたって活性を保持していると考えられる。さらに、カラードップラー超音波モードを用いて、シード上の活性なマイクロ気泡の存在を超音波エネルギーの影響下で崩壊する気泡の閃光色によって測定する。このエネルギーはシード自身の極めて良好な画像を提供しつつ気泡を崩壊させないように減衰させることができる。

【0208】**実施例33**

WO98/19713に記載の方法を用いて、従来のチタンシードをECHO-COAT（商標）でコーティングする。

【図面の簡単な説明】

30

【図1】 本発明の放射性線源の1つの実施態様を示す。

【図2】 本発明の放射性線源のもう1つの実施態様を示す。

【図3A-D】 以下の実施例でさらに詳細に論じられる超音波画像。

【図4Aおよび4B】 放射性線源および超音波造影剤の患者の治療部位への送達に好適な送達ディバイスを示す。

【図1】

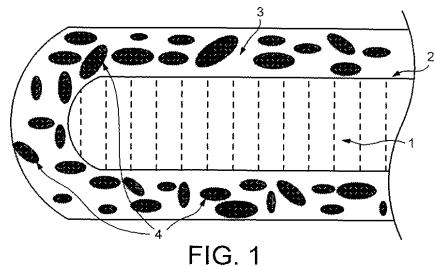


FIG. 1

【図2】

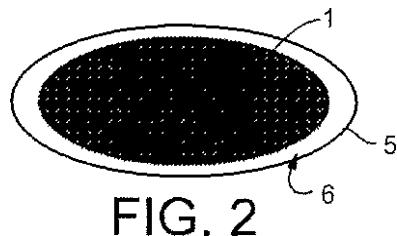


FIG. 2

【図3A】

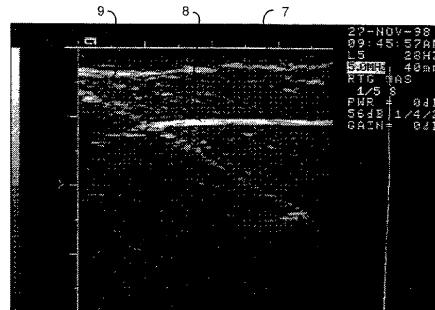


FIG. 3A

【図3B】

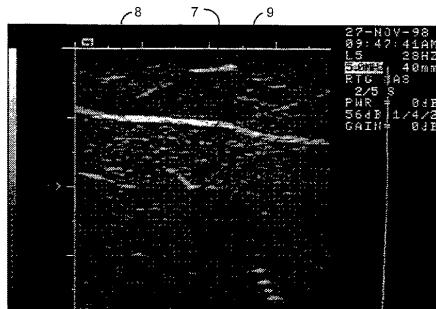


FIG. 3B

【図3C】

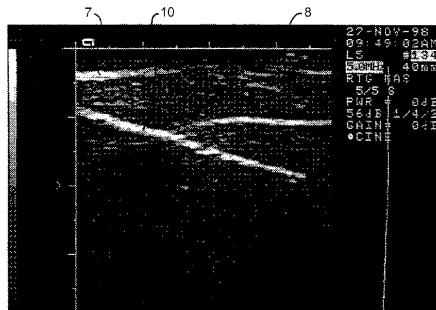


FIG. 3C

【図3D】

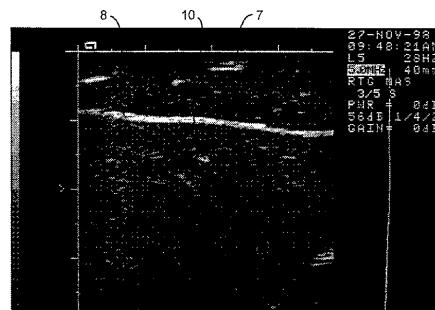


FIG. 3D

【図4A】

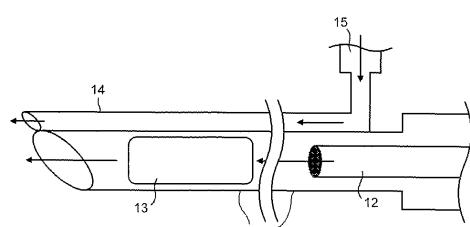


FIG. 4A

【図4B】

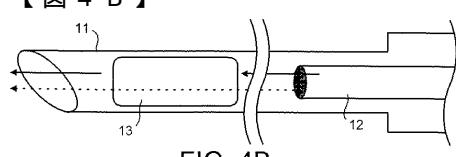


FIG. 4B

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 9914202.8

(32)優先日 平成11年6月17日(1999.6.17)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(72)発明者 アンナ・リュドベック

スウェーデン、エス - 2 0 5 1 2 マルメ、イデオン、ニーコメド・イノベイション・アクチボラ
ゲット

(72)発明者 トーレ・ヨシュビック

ノールウェー、エン - 0 4 0 1 オスロ、トルショブ、ペー・オー・ボックス4 2 2 0、ニーコベイ
エン1 - 2 番、ニーコメド・イメイジング・アクティーゼルスカブ

(72)発明者 スティーブン・コフィー

アメリカ合衆国1 9 4 6 5 ペンシルベニア州ポッツダウン、キャドマス・ロード8 5 1 番

(72)発明者 ハーカン・マルムグレン

スウェーデン、エス - 2 0 5 1 2 マルメ、イデオン、ニーコメド・イノベイション・アクチボラ
ゲット

(72)発明者 オスカル・アクセルソン

スウェーデン、エス - 2 0 5 1 2 マルメ、イデオン、ニーコメド・イノベイション・アクチボラ
ゲット

審査官 大和田 秀明

(56)参考文献 特開平0 2 - 1 9 1 4 6 9 (JP, A)

特開平0 9 - 0 5 6 8 2 8 (JP, A)

特開平0 9 - 1 2 2 2 6 0 (JP, A)

国際公開第9 8 / 0 1 9 7 1 3 (WO, A1)

国際公開第9 8 / 0 1 8 3 8 7 (WO, A1)

特開平0 5 - 3 4 5 0 1 5 (JP, A)

特開平0 6 - 3 2 7 6 7 1 (JP, A)

特表2 0 0 1 - 5 0 4 1 0 1 (JP, A)

特表2 0 0 1 - 5 0 2 9 4 9 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N 5/10

A61M 36/04

G21G 4/08

A61B 5/06

A61B 8/00