

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7016325号

(P7016325)

(45)発行日 令和4年2月4日(2022.2.4)

(24)登録日 令和4年1月27日(2022.1.27)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 B 10/02 (2006.01)

A 6 1 B 10/02 1 1 0 K

A 6 1 M 1/00 (2006.01)

A 6 1 B 10/02 1 1 0 Z

A 6 1 M 1/00 1 3 0

請求項の数 67 (全62頁)

(21)出願番号 特願2018-567905(P2018-567905)

(86)(22)出願日 平成29年6月30日(2017.6.30)

(65)公表番号 特表2019-528807(P2019-528807  
A)

(43)公表日 令和1年10月17日(2019.10.17)

(86)国際出願番号 PCT/CA2017/050803

(87)国際公開番号 WO2018/000102

(87)国際公開日 平成30年1月4日(2018.1.4)

審査請求日 令和2年5月21日(2020.5.21)

(31)優先権主張番号 62/357,485

(32)優先日 平成28年7月1日(2016.7.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 518452515

スワン サイトロジックス インコーポレ  
イテッドカナダ エム5 ジー 1エル7 オンタリ  
オ州, トロント, スイート 200, 1  
01 カレッジ ストリート, サウス タ  
ワー, マーズ センター

(74)代理人 110000844

特許業務法人 クレイア特許事務所

(72)発明者 ニエミネン, ヘイッキ ジェイ.

フィンランド ヘルシンキ 00100,  
アボロンカトゥ 10 エー 37

(72)発明者 ブリッツカー, ケンネス ピー. エイチ.

カナダ エム4 アール 1エヌ1 オンタ  
リオ州, トロント, 139 グレンカイ  
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 実体物の抽出および送達のための方法および装置

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

目標物の標的部位において作用を実施するための音響または機械的エネルギーの送達のためのデバイスであって、

外表面、内表面、近位端および先端付きの遠位端を有する導管と、

少なくとも1つの周波数をもつ音響波または機械的波を生成するための変位信号源であって、前記音響波または機械的波が前記導管に沿って機械的変位信号に変換される変位信号源と、

前記変位信号源に結合された第1の端、および前記導管の前記近位端と前記遠位端との間における前記導管上の結合場所において結合された第2の端を有する結合組立体であって、使用中に前記機械的変位信号を前記導管に結合するように構成される、結合組立体と、前記導管の前記近位端に結合され、かつ使用中に前記導管内の圧力の量を変化させるように構成される、圧力制御器と、

前記導管の一部分において所望の音響波または機械的波モードを選択するために、前記結合場所および前記結合組立体の前記第2の端と前記導管との間の結合角度のうちの少なくとも一方に基づいて、前記機械的変位信号を生成するように前記変位信号源を制御するための、前記変位信号源に結合された制御ユニットと、を備え、

前記所望の音響波または機械的波が、前記導管の端領域および前記導管の前記先端の少なくとも一方に制御運動を提供する、デバイス。

## 【請求項2】

前記導管上の前記結合場所が、前記導管の前記近位端または前記導管の中心部の近くにある、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 3】

前記結合組立体が導波管を備え、前記変位信号源が、前記導管に対してオフセットされるか、またはある角度にある縦軸を有し、前記結合組立体が、前記導波管の縦中心軸が前記変位信号源の縦中心軸とは異なる遷移領域を有する、請求項 1 または請求項 2 に記載のデバイス。

【請求項 4】

前記導波管が、前記導管の前記先端における作用の改善のために前記導管の好ましい共鳴周波数を達成するように選択される固有モードを有する共鳴器として動作される、請求項 3 に記載のデバイス。

10

【請求項 5】

前記導波管の長さと形状は、前記導波管内で所望の音響波または機械的波モードを許容するように選択される、請求項 3 に記載のデバイス。

【請求項 6】

前記結合組立体は、前記導波管の第 1 の端を前記変位信号源に結合する音響 / 機械カップラと、前記導波管の第 2 の端を前記導管に結合する追加の音響 / 機械カップラとを含む、請求項 3 から 5 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 7】

前記導波管の一部分が、S 字形状を有する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のデバイス。

20

【請求項 8】

前記結合組立体の前記第 2 の端が、前記機械的変位信号が前記導管に結合されるときに前記機械的変位信号の増幅の第 1 のステージを提供するために収束構造体を備える、請求項 7 に記載のデバイス。

【請求項 9】

前記収束構造体が、その下方表面上に第 1 のチャネルを有する上方部分、およびその上方表面上に第 2 のチャネルを有する下方部分を備え、前記第 1 および第 2 のチャネルが、それらの間に前記導管の一部分を受容するようにサイズ決定されて、使用中に前記導管の一部分に前記機械的変位信号を転送する、請求項 8 に記載のデバイス。

30

【請求項 10】

前記結合組立体の前記第 2 の端の上方部分が、前記収束構造体の前記上方部分を提供するように形状付けされ、および前記結合組立体の前記第 2 の端の下方部分が、前記収束構造体の前記下方部分を提供するように形状付けされる、請求項 9 に記載のデバイス。

【請求項 11】

前記導波管の一部分が、J 字形状を有する、請求項 3 から 6 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 12】

前記結合組立体の前記第 2 の端が、前記導管の前記内表面および前記導管の前記外表面上に音響波または機械的波を作成するために、前記導管の前記外表面に接線方向に接触する、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のデバイス。

40

【請求項 13】

前記デバイスが、少なくとも 1 つの追加の変位信号源と、前記少なくとも 1 つの追加の変位信号源からの機械的変位信号が、X 方向、Y 方向、Z 方向、または前記導管の前記縦軸に対する角度のうちの少なくとも 2 つから前記導管に結合され、所望の音響波または機械的波モードが、前記導管の端領域および前記導管の前記先端のうちの少なくとも 1 つの前記制御運動を提供するために使用中に生成されるように、前記結合組立体とは異なる方向から前記導管に結合される対応する少なくとも 1 つの追加の結合組立体と、をさらに備える、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 14】

50

動作パラメータが、前記導管の前記縦軸に対して前記 Y 方向、前記 X 方向、および Z 方向のうち少なくとも 1 つにおける線形または非線形の動き、回転運動、ねじれ運動、屈曲運動またはピッチ運動、ヨー運動または傾斜運動を含む前記制御運動を達成するように選択される、請求項 1 3 に記載のデバイス。

【請求項 1 5】

前記音響波または機械的波モードが、前記導管の外側または内側に沿って所望の場所において制御されたキャビテーションを達成するように選択される、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 1 6】

前記音響波または機械的波モードを選択して、前記導管の内側に定常波を生成させ、前記標的部

10

位から得られた実体物を、前記実体物のサイズが大きい順を含む前記実体物の一定の特性に応じて配置する、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 1 7】

前記音響波または機械的波モードが、前記導管の前記先端における作用を増大させ、前記導管の他の部分における作用を減少させるように選択される、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 1 8】

前記音響波または機械的波モードが、前記結合組立体および前記導管の材料および構造特性ならびに前記機械的変位信号の周波数に基づいて、前記導管の一部または先端における活動性を増大させるように選択される、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載のデバイス。

20

【請求項 1 9】

前記制御ユニットが、前記導管上の選択された点または前記導管の前記先端における所望の運動経路を得るために、前記結合場所の前記場所および前記結合角度に基づいて、前記変位信号の形状、周波数、繰返し率、遅延、振幅、および直線性または非直線性のうちの少なくとも 1 つを選択するように構成される、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 2 0】

前記制御ユニットが、パルス、バースト、インパルス、ホイップラッシュ、チャープ、予め規定された雑音、不規則雑音、衝撃波、正弦波、鋸波、および方形波のうち少なくとも 1 つを選択することに基づいて、前記機械的変位信号の前記形状を選択することができる、請求項 1 9 に記載のデバイス。

30

【請求項 2 1】

前記導管が、前記機械的変位信号を前記標的部位に送達するための追加の導波管を提供する、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 2 2】

前記変位信号源が、ランジュバントランスデューサ、可撓緊張性圧電アクチュエータ、圧電トランスデューサ、電気スパークギャップ、火工スパーク、光誘起されたプラズマスパーク、P M U T、C M U T、I D T、R F 源、およびモータのうち少なくとも 1 つを備える、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載のデバイス。

40

【請求項 2 3】

前記機械的変位信号が、約 0 . 1 H z ~ 1 0 0 M H z の範囲内の主たる周波数成分または複数の周波数成分を有するように生成される、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 2 4】

前記機械的変位信号が、約 1 0 k H z ~ 2 0 0 k H z の範囲内の主たる周波数成分または複数の周波数成分を有するように生成される、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 2 5】

前記機械的変位信号の瞬間的強度または時間平均強度が、約 1 m W / c m <sup>2</sup> ~ 1 0 k W /

50

$\text{cm}^2$  の範囲内である、請求項 2 3 または請求項 2 4 に記載のデバイス。

【請求項 2 6】

前記機械的変位信号の瞬間的強度または時間平均強度が、約  $0.1 \text{ W/cm}^2 \sim 100 \text{ W/cm}^2$  の範囲内である、請求項 2 3 または請求項 2 4 に記載のデバイス。

【請求項 2 7】

前記機械的変位信号が、連続波または少なくとも 1 % のデューティサイクルで、約  $200 \text{ kHz} \sim 20 \text{ MHz}$  の範囲内の主たる周波数成分または複数の周波数成分を有するように生成される、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 2 8】

前記デバイスが、前記標的部位における焼灼または出血の減少を助けるために使用される、請求項 2 7 に記載のデバイス。

10

【請求項 2 9】

細胞のより良好な保存、または、伝播する機械的ソリトンもしくは空間的に制御されたキャビテーションを生成することによって、提供された実体物を得るときにより多くの細胞を切り離すことのうちの少なくとも 1 つを提供するために、前記導管の前記外表面および前記内表面のうちの少なくとも 1 つが、( i ) 防腐性表面、( i i ) 前記提供された実体物の抽出の向上、( i i i ) キャビテーション核形成部位、または( i v ) 前記導管と前記標的部位との間および前記導管と抽出された前記提供された実体物との間の改変された相互作用のうちの少なくとも 1 つを提供するように被覆またはパターン化される、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載のデバイス。

20

【請求項 3 0】

前記導管の前記外表面および前記変位信号源の特定のパラメータが、前記導管の前記外表面上に表面波を生成するように、または前記標的部位における前記導管の挿入または抽出中の摩擦を低減するように前記導管の前記先端を作動させるように適合される、請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 3 1】

前記導管の前記遠位端が、前記先端を有する端部分を備え、前記先端が、前記導管の別の部分と比較して、前記機械的変位信号が前記先端における作用を達成するための増幅の追加のステージを提供する斜面を含む、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 3 2】

前記斜面が、前記導管の前記端部分において所望の音響波または機械的波モードを達成するように選択された形状を有する、請求項 3 1 に記載のデバイス。

30

【請求項 3 3】

前記導管が、管状壁であって、その外表面またはその内表面上に鋸歯パターンを有する管状壁と、平坦な斜面端部分とを有する、請求項 3 1 に記載のデバイス。

【請求項 3 4】

前記導管が、テーパ付けされる管状壁を有し、前記管状壁の端部分が、前記斜面の波状プロファイルを提供するために湾曲される、請求項 3 1 に記載のデバイス。

【請求項 3 5】

前記斜面が、約  $0.1 \sim 180^\circ$  の範囲内の平均開口角度を有する、請求項 3 1 に記載のデバイス。

40

【請求項 3 6】

前記斜面が、約  $5 \sim 45^\circ$  の範囲内の平均開口角度を有する、請求項 3 1 に記載のデバイス。

【請求項 3 7】

前記導管が、2 つの同心円筒を備え、その各々が、斜めの端を有し、外側円筒の斜めの端が前記導管先端と前記標的部位との間の相互作用の向上のために内側円筒の斜めの端とは異なる方向に一瞬動くように、別個に前記機械的変位信号を受信する、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 3 8】

50

前記導管の前記斜めの端の動きが、前記導管の縦軸と平行の水平方向、前記導管の前記縦軸に対して垂直方向、および／または前記導管の前記縦軸に対して半径方向を含む、請求項 3.7 に記載のデバイス。

【請求項 3.9】

前記導管が、2つの半体に垂直に分割されて、異なる半体における異なる動きを可能にする、請求項 1 から 3.0 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 4.0】

ハウジングをさらに備え、前記変位信号源および前記圧力制御器が前記ハウジングに取り付けられ、前記ハウジングの一部が、ユーザが使用中に前記デバイス进行操作することを可能にするための把持領域を提供する、請求項 1 から 3.9 のいずれか一項に記載のデバイス。

10

【請求項 4.1】

前記導管の前記内表面または外表面が、使用中にキャビテーション核形成部位を提供するために溝、穴、くぼみ、およびパターンのうちの少なくとも1つを備える、請求項 1 から 4.0 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 4.2】

前記導管または前記圧力制御器が、使用中に前記標的部位における少なくとも1つの状態の測定値を得るために光学センサ、電子センサ、圧力センサ、または化学センサのうちの少なくとも1つを備える、請求項 1 から 4.1 のいずれか一項に記載のデバイス。

20

【請求項 4.3】

前記デバイスが、所与の目標物を霧状化または霧化し、霧状化または霧化された前記所与の目標物を材料表面上または腔内へ噴霧するように動作可能である、請求項 1 から 4.2 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 4.4】

前記作用が、前記標的部位から第1の実体物を得ることを含み、前記導管の前記遠位端が、使用中に前記標的部位に配置される開口部であって、そこから前記第1の実体物を得るための開口部を有し、前記圧力制御器が、前記第1の実体物を得るときに前記導管内の吸引圧力の量を変化させるように構成され、前記制御ユニットが、前記標的部位から前記第1の実体物を得るときに前記導管の一部分において前記所望の音響波または機械的波モードを実行するように構成される、請求項 1 から 4.3 のいずれか一項に記載のデバイス。

30

【請求項 4.5】

前記導管がまた、前記標的部位から前記第1の実体物を受容するための共通チャネルを務める、請求項 4.4 に記載のデバイス。

【請求項 4.6】

前記導管の前記外表面および前記変位信号源の特定のパラメータが、前記導管の前記外表面上に表面波を生成するように、または前記実体物を得るときに吸い込まれた実体物を無傷のままにするように前記導管の前記先端を作動させるように適合される、請求項 4.4 または 4.5 に記載のデバイス。

【請求項 4.7】

前記導管の前記遠位端が、所望の実体物抽出機序を達成するように選択された形状を有する、請求項 4.4 から 4.6 のいずれか一項に記載のデバイス。

40

【請求項 4.8】

前記導管の前記遠位端が、前記第1の実体物を得るときに前記標的部位を貫通し作動させるための穿刺構造体を有する、請求項 4.4 から 4.7 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 4.9】

前記圧力制御器が、前記第1の実体物を受容するように適合されるリザーバを備える、請求項 4.4 から 4.8 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 5.0】

前記圧力制御器が、前記導管を提供する針に結合された従来型の注射器であって、前記注射器の作動のために一方の端にハンドル、および前記注射器のリザーバ内に配置される他

50

方の端にプランジャを有するピストンを有する、従来型の注射器を備え、前記リザーバが前記第 1 の実体物を受容するように適合される、請求項 4.4 から 4.8 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 5 1】

前記作用が、第 2 の実体物を前記標的部位に送達することを含み、前記導管の前記遠位端が、使用中に前記標的部位に配置される開口部であって、そこから前記第 2 の実体物を送達するための開口部を有し、前記圧力制御器が、前記第 2 の実体物を送達するときに前記導管内の送達圧力の量を変化させるように構成され、前記制御ユニットが、前記第 2 の実体物を前記標的部位に送達するときに前記導管の一部分において前記所望の音響波または機械的波モードを実行するように構成される、請求項 1 から 4.3 のいずれか一項に記載のデバイス。

10

【請求項 5 2】

前記導管がまた、前記第 2 の実体物を前記標的部位に送達するための共通チャネルを務める、請求項 5.1 に記載のデバイス。

【請求項 5 3】

前記導管の前記遠位端において所望の実体物送達機序を達成するように選択された形状を有する、請求項 5.1 または請求項 5.2 に記載のデバイス。

【請求項 5 4】

前記導管の前記遠位端が、前記第 2 の実体物を送達するときに前記標的部位を貫通し作動させるための穿刺構造体を有する、請求項 5.1 から 5.3 のいずれか一項に記載のデバイス。

20

【請求項 5 5】

前記圧力制御器が、前記標的部位に送達されるべき前記第 2 の実体物を格納するように適合されるリザーバを備える、請求項 5.1 から 5.4 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 5 6】

前記圧力制御器が、前記導管を提供する針に結合された従来型の注射器であって、前記注射器の作動のために一方の端にハンドル、および前記注射器のリザーバ内に配置される他方の端にプランジャを有するピストンを有する、従来型の注射器を備え、前記リザーバが前記標的部位に送達されるべき前記第 2 の実体物を含むように適合される、請求項 5.1 から 5.4 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 5 7】

前記標的部位に送達される前記第 2 の実体物が、薬物、細胞、固定剤、およびナノ粒子のうちの 1 つを含む、請求項 5.1 から 5.6 のいずれか一項に記載のデバイス。

30

【請求項 5 8】

前記作用が、前記標的部位から第 1 の実体物を得ること、または第 2 の実体物を前記標的部位に送達することを含み、前記導管の前記遠位端が、使用中に前記標的部位に配置される開口部であって、そこから前記第 1 の実体物を得るか、または前記第 2 の実体物を前記標的部位に送達するための開口部を有し、前記圧力制御器が、前記第 1 の実体物を得るときに前記導管内の吸引圧力の量を変化させるように、または前記第 2 の実体物を送達するときに前記導管内の送達圧力の量を変化させるように構成され、前記制御ユニットが、前記標的部位から前記第 1 の実体物を得るとき、または前記第 2 の実体物を前記標的部位に送達するときに、前記導管の一部分において前記所望の音響波または機械的波モードを実行するように構成される、請求項 1 から 4.3 のいずれか一項に記載のデバイス。

40

【請求項 5 9】

前記導管がまた、前記標的部位から前記第 1 の実体物を受容するため、または前記第 2 の実体物を前記標的部位に送達するための共通チャネルを務める、請求項 5.8 に記載のデバイス。

【請求項 6 0】

前記先端が、前記標的部位から前記第 1 の実体物をサンプリングするときに前記導管の前記端部分において所望の実体物抽出機序を達成するように、または前記第 2 の実体物を前記標的部位に送達するときに所望の実体物送達機序を達成するように選択された形状を有

50

する、請求項 5 8 または請求項 5 9 に記載のデバイス。

【請求項 6 1】

前記導管の前記遠位端が、前記第 1 の実体物を得るときまたは前記第 2 の実体物を送達するときに前記標的部位を貫通し作動させるための穿刺構造体を有する、請求項 5 8 から 6 0 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 6 2】

前記圧力制御器が、サンプリング中に前記第 1 の実体物を受容するように、または送達前に前記第 2 の実体物を保持するように適合されるリザーバを備える、請求項 5 8 から 6 1 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 6 3】

前記第 1 の実体物が、前記第 2 の実体物が前記標的部位に送達される前に、前記標的部位からサンプリングされる、請求項 5 8 から 6 2 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 6 4】

前記第 2 の実体物が、前記第 1 の実体物が前記標的部位からサンプリングされる前に、前記標的部位に送達される、請求項 5 8 から 6 2 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 6 5】

前記デバイスが、前記導管内に配置され、かつ空隙により前記導管の内表面から分離された内側部材を備え、前記内側部材がリザーバを備え、前記導管および前記内側部材が、コア針生検を実施するようにサイズ決定され、前記機械的変位信号が、前記導管と前記内側部材との間に相対運動を引き起こすために前記導管および前記内側部材のうちの少なくとも一方に結合される、請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 6 6】

前記内側部材の前記リザーバが稜角を含み、前記内側部材が、前記内側部材の端部分が前記導管を過ぎて延在するようにさせ、前記稜角を有する前記リザーバが前記標的部位における切断運動を実施することを手助けすることを可能にするように、前記機械的変位信号を受信する、請求項 6 5 に記載のデバイス。

【請求項 6 7】

前記目標物が、生きているまたは死んでいる植物相、および生きているまたは死んでいる動物相のうちの 1 つを含む、請求項 1 から 6 6 のいずれか一項に記載のデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2016年7月1日に出願された米国仮特許出願第62/357,485号の利益を主張し、第62/357,485号の内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

様々な実施形態が、いくつかの場合においては対象から実体物を抽出するため、別の場合においては試料を操作するため、および/またはさらに他の場合には対象に実体物を送達するために使用され得る装置および方法について、本明細書に説明される。

【背景技術】

【0003】

微細針吸引(FNA)は、体外診断のために乳がん腫瘍などの潜在的に病理の組織から細胞を抽出するために使用される技術である。FNAは、いくつかの場合においては皮下注射針であり得る従来型の針および注射器を以下のように用いる：(i)標的組織(例えば、腫瘍)内に針(注射器に装着された)を挿入し、(ii)注射器ピストンを引いて吸引を誘発し(低圧)、(iii)針を並進または移動させて組織から細胞を切り離す。吸引により、切り離された細胞は、針内部に取り込まれる。FNAの主な利点は、一般医の診療室で行うことができることである。

【0004】

F N Aの問題点はそのユーザ依存性であるが、これは、針が標的組織内へ挿入されなければならない、また針に装着された注射器が、真空を維持しながら手動で並進かつ回転されなければならないためである。これにより、得られた潜在的に病理の細胞の収率においてユーザ内およびユーザ間の高い変動性、ならびに抽出された組織の構造を維持する限られた能力を引き起こす。

【 0 0 0 5 】

F N Aの別の問題点は、潜在的に病理の細胞が、それらが標的組織内に存在するとしても抽出されない場合があることであり、これは、特に肉腫、乳がん、甲状腺がん、前立腺がん、腫瘍、および、高い膠質性結合組織成分が存在すれば他の病変にも当てはまる。

【 0 0 0 6 】

F N Aのこれらの問題点は、不確定な診断もしくは偏った診断または繰返しのF N Aを導き得る。一般的に言うと、病理学者にとって意味がある試料を得ることができないということは、臨床医およびF N A手技を受けている患者の両方に対して診断または他の臨床関連情報を達成することを制限すること、ならびにその後の生検が必要とされる場合には危険および費用を増大することになり得る。

【 0 0 0 7 】

F N Aの使用の代替案は、手術環境において行われる技術であるコア針生検(C N B)である。C N Bは、標的、例えば、腫瘍から、F N Aで得られるものよりも体積が大きい組織試料を抽出することができる。したがって、潜在的に病理の細胞を獲得する可能性は、F N Aの場合よりも大きい。C N B技術は、組織構造を維持することにおいてはF N Aよりも優れている。

【 0 0 0 8 】

しかしながら、C N Bには以下のような問題がある：( i )この手技は、F N Aと比較して高費用である、( i i )C N Bは、一般医の診療室で行うことができない(C N Bは通常、処置室または手術室を必要とする)、( i i i )C N Bは、標的の内側におけるC N Bのより大きな機器直径が理由で、F N Aでは発生の可能性が低い出血および他の副作用に患者をさらし得る、ならびに、( i v )C N Bは、F N Aに類似した試料採取回数を得ることができない。

【 0 0 0 9 】

第3の手法は、骨試料を抽出するためにハンマリングを適用することである。これは、患者にとっては非常に痛みを伴い得る。第4の手法は、患者からの骨髓の吸引を利用する。この手法もまた、患者に著しい痛みを誘発し得る。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 0 】

【 文献 】米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 1 4 8 8 3 2 号明細書

米国特許第 6 2 5 1 1 1 0 号明細書

【 発明の概要 】

【 0 0 1 1 】

幅広い態様において、本明細書に説明される少なくとも1つの実施形態は、目標物の標的部位においてある作用を実施するための音響または機械的エネルギーの送達のためのデバイスを提供し、本デバイスは、近位端および先端付きの遠位端を有する導管と、機械的変位信号を生成するための変位信号源と、変位信号源に結合された第1の端および導管の近位端と遠位端との間における導管上の結合点において結合された第2の端を有する結合組立体であって、使用中に機械的変位信号を導管に結合するように構成される、結合組立体と、導管の近位端に結合され、かつ使用中に導管内の圧力の量を変化させるように構成される圧力制御器と、導管の一部分において所望の音響波または機械的波モードを実行するために、結合点の場所および結合組立体の第2の端と導管との間の結合角度のうちの少なくとも一方に基づいて、機械的変位信号を生成するように変位信号源を制御するための、変位信号源に結合された制御ユニットとを備える。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 1 2 】

少なくとも 1 つの実施形態において、導管上の結合点は、導管の近位端または導管の中心部の近くであり得る。

## 【 0 0 1 3 】

少なくとも 1 つの実施形態において、変位信号源は、導管に対してオフセットされるか、またはある角度にある縦軸を有し、結合組立体は、導波管の縦中心軸が変位信号源の縦中心軸とは異なる遷移領域を有する。

## 【 0 0 1 4 】

少なくとも 1 つの実施形態において、導波管は、導管の先端における作用の改善のために導管の好ましい共鳴周波数を達成するように選択される固有モードを有する共鳴器として動作される。

10

## 【 0 0 1 5 】

少なくとも 1 つの実施形態において、結合組立体は、S 字形状を有する導波管部分を備える。

## 【 0 0 1 6 】

少なくとも 1 つの実施形態において、結合組立体の第 2 の端は、機械的変位信号が導管に結合されるときに機械的変位信号の増幅の第 1 のステージを提供するために収束構造体を備え得る。

## 【 0 0 1 7 】

少なくとも 1 つの実施形態において、収束構造体は、その下方表面上に第 1 のチャンネルを有する上方部分、およびその上方表面上に第 2 のチャンネルを有する下方部分を備え得、第 1 および第 2 のチャンネルが、それらの間に導管の一部分を受容するようにサイズ決定されて、使用中に導管の一部分に機械的変位信号を転送する。

20

## 【 0 0 1 8 】

少なくとも 1 つの実施形態において、結合組立体の第 2 の端の上方部分は、収束構造体の上方部分を提供するように形状付けされ得、および結合組立体の第 2 の端の下方部分は、収束構造体の下方部分を提供するように形状付けされる。

## 【 0 0 1 9 】

少なくとも 1 つの実施形態において、結合組立体は、J 字形状を有する導波管部分を備え得る。

30

## 【 0 0 2 0 】

少なくとも 1 つの実施形態において、結合組立体の第 2 の端は、導管の内表面および導管の外表面上に音響波または機械的波を作成するために、導管の外表面に接線方向に接触する。

## 【 0 0 2 1 】

少なくとも 1 つの実施形態において、本デバイスは、少なくとも 1 つの追加の変位信号源と、少なくとも 1 つの追加の変位信号源からの機械的変位信号が、X 方向、Y 方向、Z 方向、または導管の縦軸に対する角度のうちの少なくとも 2 つから導管に結合され、所望の音響波または機械的波モードが、導管の端領域および導管の先端のうちの少なくとも一方の所望の制御運動を提供するために使用中に生成されるように、結合組立体とは異なる方向から導管に結合される、対応する少なくとも 1 つの追加の結合組立体とをさらに備え得る。

40

## 【 0 0 2 2 】

少なくとも 1 つの実施形態において、動作パラメータは、Y 方向、X 方向、および Z 方向のうちの少なくとも 1 つにおける線形または非線形の動き、回転運動、ねじれ運動、屈曲運動またはピッチ運動、ヨー運動または傾斜運動を含む制御運動を達成するように選択される。

## 【 0 0 2 3 】

少なくとも 1 つの実施形態において、音響波または機械的波モードは、導管の外側または内側に沿って所望の場所において制御されたキャビテーションを達成するように選択され

50

得る。

【 0 0 2 4 】

少なくとも1つの実施形態において、音響波または機械的波モードは、大型化を含む実体物の特性に基づいて標的部位から得られる実体物を並進させるために、導管の内側に定常波を生成するように選択され得る。

【 0 0 2 5 】

少なくとも1つの実施形態において、音響波または機械的波モードは、導管の先端における作用を増大させ、導管の他の部分における作用を減少させるように選択され得る。

【 0 0 2 6 】

少なくとも1つの実施形態において、音響波または機械的波モードは、結合組立体および導管の材料および構造特性ならびに機械的変位信号の周波数に基づいて、導管の一部分または先端における活動性を増大させるように選択され得る。

10

【 0 0 2 7 】

少なくとも1つの実施形態において、制御ユニットは、導管上の選択された点または導管の先端における所望の運動経路を得るために、結合点の場所および結合角度に基づいて、変位信号の形状、周波数、繰返し率、遅延、振幅、および直線性または非直線性のうちの少なくとも1つを選択するように構成され得る。

【 0 0 2 8 】

少なくとも1つの実施形態において、制御ユニットは、パルス、バースト、インパルス、ホイップラッシュ、チャープ、予め規定された雑音、不規則雑音、衝撃波、正弦波、鋸波、および方形波のうちの少なくとも1つを選択することに基づいて、機械的変位信号の形状を選択し得る。

20

【 0 0 2 9 】

導管は、一般に、機械的変位信号を標的部位に送達するための導波管を提供する。

【 0 0 3 0 】

少なくとも1つの実施形態において、変位信号源は、ランジュバントランスデューサ、可撓緊張性圧電アクチュエータ、圧電トランスデューサ、電気スパークギャップ、火工スパーク、光誘起されたプラズマスパーク、PMUT、CMUT、IDT、RF源、およびモータのうちの少なくとも1つを備える。

【 0 0 3 1 】

少なくとも1つの実施形態において、機械的変位信号は、約0.1 Hz ~ 100 MHzの範囲内、およびより好ましくは、約10 ~ 200 kHzの範囲内の主たる周波数成分または複数の周波数成分を有するように生成され得る。

30

【 0 0 3 2 】

少なくとも1つの実施形態において、機械的変位信号の瞬間的強度または時間平均強度は、約1 mW / cm<sup>2</sup> ~ 10 kW / cm<sup>2</sup>の範囲内、およびより好ましくは、約0.1 ~ 100 W / cm<sup>2</sup>の範囲内である。

【 0 0 3 3 】

少なくとも1つの実施形態において、機械的変位信号は、連続波または少なくとも1%のデューティサイクルで、約200 kHz ~ 20 MHzの範囲内の主たる周波数成分または複数の周波数成分を有するように生成され得る。これらの実施形態のうちの少なくともいくつかにおいて、本デバイスは、標的部位における焼灼または出血の減少を助けるために使用され得る。

40

【 0 0 3 4 】

少なくとも1つの実施形態において、細胞のより良好な保存、または、伝播する機械的ソリトンもしくは空間的に制御されたキャビテーションを生成することによって、実体物を得るときにより多くの細胞を切り離すことのうちの少なくとも一方を提供するために、導管の外表面および内表面のうちの少なくとも一方は、(i) 防腐蚀性表面、(ii) 実体物抽出の向上、(iii) キャビテーション核形成部位、または(iv) 導管と標的部位との間および導管と抽出された実体物との間の改変された相互作用のうちの少なくとも1つ

50

を提供するように被覆またはパターン化され得る。

【0035】

少なくとも1つの実施形態において、導管の外表面および変位信号源の特定のパラメータは、導管の外表面上に表面波を生成するように、または標的部位における導管の挿入または抽出中の摩擦を低減するように導管の先端を作動させるように適合され得る。

【0036】

少なくとも1つの実施形態において、導管の遠位端は、先端を有する端部分を備え得、この先端は、導管の別の部分と比較して、機械的変位信号が先端における作用を達成するための増幅の追加のステージを提供する斜面を含む。これらの実施形態のうちの少なくともいくつかにおいて、斜面は、導管の端部分において所望の音響波または機械的波モードを達成するように選択された形状を有し得る。

10

【0037】

少なくとも1つの実施形態において、導管は、管状壁であって、その外表面またはその内表面上に鋸歯パターンを有する管状壁と、平坦な斜端面部分とを有し得る。

【0038】

少なくとも1つの実施形態において、導管は、テーパ付けされる管状壁を有し得、管状壁の端部分が、斜面の波状プロファイルを提供するために湾曲される。

【0039】

少なくとも1つの実施形態において、斜面は、約 $0.1 \sim 180^\circ$ の範囲内、およびより好ましくは、約 $5 \sim 45^\circ$ の範囲内の平均開口角度を有し得る。

20

【0040】

少なくとも1つの実施形態において、導管は、2つの同心円筒を備え得、その各々が、斜めの端を有し、外側円筒の斜めの端が導管先端と標的部位との間の相互作用の向上のために内側円筒の斜めの端とは異なる方向に一瞬動くように、別個に機械的変位信号を受信する。

【0041】

少なくとも1つの実施形態において、この動きは、導管の縦軸と平行の水平方向、導管の縦軸に対して垂直方向、導管の縦軸に対して半径方向を含み得る。

【0042】

少なくとも1つの実施形態において、導管は、2つの半体に垂直に分割されて、異なる半体における異なる動きを可能にし得る。

30

【0043】

本デバイスは、一般に、ハウジングをさらに備え、機械的変位源および圧力制御器がハウジングに取り付けられ得、ハウジングの一部は、ユーザが使用中にデバイスを操作することを可能にするための把持領域を提供し得る。

【0044】

少なくとも1つの実施形態において、導管の内表面または外表面は、使用中にキャビテーション核形成部位を提供するために溝、穴、くぼみ、およびパターンのうちの少なくとも1つを含み得る。

【0045】

少なくとも1つの実施形態において、導管または圧力制御器は、使用中に標的部位における少なくとも1つの状態の測定値を得るために光学センサ、電子センサ、圧力センサ、または化学センサのうちの少なくとも1つを備え得る。

40

【0046】

少なくとも1つの実施形態において、本デバイスは、所与の目標物を霧状化または霧化し、霧状化または霧化された所与の目標物を材料表面上または腔内へ噴霧するように動作可能であり得る。

【0047】

少なくとも1つの実施形態において、作用は、標的部位から第1の実体物を得ることを含み得、導管の遠位端は、使用中に標的部位に配置される開口部であって、そこから第1の

50

実体物を得るための開口部を有し、圧力制御器は、第 1 の実体物を得るときに導管内の吸引圧力の量を変化させるように構成され、本制御ユニットは、標的部位から第 1 の実体物を得るときに導管の一部分において所望の音響波または機械的波モードを実行するように構成される。

【 0 0 4 8 】

そのような実施形態において、導管はまた、標的部位から第 1 の実体物を受容するための共通チャネルとしての役割を果たし得る。

【 0 0 4 9 】

そのような実施形態において、導管の外表面および変位信号源の特定のパラメータは、導管の外表面上に表面波を生成するように、または実体物を得るときに吸い込まれた実体物を無傷のままにするように導管の先端を作動させるために適合され得る。

10

【 0 0 5 0 】

そのような実施形態において、斜面は、導管の端部分において所望の実体物抽出機序を達成するように選択された形状を有し得る。

【 0 0 5 1 】

そのような実施形態において、導管の遠位端は、第 1 の実体物を得るときに標的部位を貫通し作動させるための穿刺構造体を有し得る。

【 0 0 5 2 】

そのような実施形態において、圧力制御器は、第 1 の実体物を受容するように適合されるリザーバを備え得る。

20

【 0 0 5 3 】

そのような実施形態において、圧力制御器は、導管を提供する針に結合された従来型の注射器であって、注射器の作動のために一方の端にハンドル、および注射器のリザーバ内に配置される他方の端にプランジャを有するピストンを有する、従来型の注射器を備え得、リザーバが第 1 の実体物を受容するように適合される。

【 0 0 5 4 】

少なくとも 1 つの実施形態において、作用は、第 2 の実体物を標的部位に送達することを含み得、導管の遠位端は、使用中に標的部位に配置される開口部であって、そこから第 2 の実体物を送達するための開口部を有し、圧力制御器は、第 2 の実体物を送達するときに導管内の送達圧力の量を変化させるように構成され、本制御ユニットは、第 2 の実体物を標的部位に送達するときに導管の一部分において所望の音響波または機械的波モードを実行するように構成される。

30

【 0 0 5 5 】

そのような実施形態において、導管はまた、第 2 の実体物を標的部位に送達するための共通チャネルを務め得る。

【 0 0 5 6 】

そのような実施形態において、斜面は、導管の端部分において所望の実体物送達機序を達成するように選択された形状を有し得る。

【 0 0 5 7 】

そのような実施形態において、導管の遠位端は、第 2 の実体物を送達するときに標的部位を貫通し作動させるための穿刺構造体を有し得る。

40

【 0 0 5 8 】

そのような実施形態において、圧力制御器は、標的部位に送達されるべき第 2 の実体物を格納するように適合されるリザーバを備え得る。

【 0 0 5 9 】

そのような実施形態において、圧力制御器は、導管を提供する針に結合された従来型の注射器であって、注射器の作動のために一方の端にハンドル、および注射器のリザーバ内に配置される他方の端にプランジャを有するピストンを有する、従来型の注射器を備え得、リザーバが標的部位に送達されるべき第 2 の実体物を含むように適合される。

【 0 0 6 0 】

50

そのような実施形態において、標的部位に送達される第2の実体物は、薬物、細胞、固定剤、およびナノ粒子のうちの1つを含む。

【0061】

少なくとも1つの実施形態において、作用は、標的部位から第1の実体物を得ること、または第2の実体物を標的部位に送達することを含み得、導管の遠位端は、使用中に標的部位に配置される開口部であって、そこから第1の実体物を得るため、または第2の実体物を標的部位に送達するための開口部を有し、圧力制御器は、第1の実体物を得るときに導管内の吸引圧力の量を変化させるように、または第2の実体物を送達するときに導管内の送達圧力の量を変化させるように構成され、本制御ユニットは、標的部位から第1の実体物を得るとき、または第2の実体物を標的部位に送達するときに、導管の一部分において所望の音響波または機械的波モードを実行するように構成される。

10

【0062】

そのような実施形態において、導管はまた、標的部位から第1の実体物を受容するため、または第2の実体物を標的部位に送達するための共通チャネルを務め得る。

【0063】

そのような実施形態において、斜面は、標的部位から第1の実体物をサンプリングするときに導管の端部分において所望の実体物抽出機序を達成するように、または第2の実体物を標的部位に送達するときに所望の実体物送達機序を達成するように選択された形状を有し得る。

【0064】

そのような実施形態において、導管の遠位端は、第1の実体物を得るときまたは第2の実体物を送達するときに標的部位を貫通し作動させるための穿刺構造体を有し得る。

20

【0065】

そのような実施形態において、圧力制御器は、サンプリング中に第1の実体物を受容するように、または送達前に第2の実体物を保持するように適合されるリザーバを備え得る。

【0066】

そのような実施形態において、第1の実体物は、第2の実体物が標的部位に送達される前に、標的部位からサンプリングされ得る。

【0067】

そのような実施形態において、第2の実体物は、第1の実体物が標的部位からサンプリングされる前に、標的部位に送達され得る。

30

【0068】

少なくとも1つの実施形態において、本デバイスは、導管内に配置されかつ空隙により導管の内表面から分離された内側部材を備え、内側部材がリザーバを備え、導管および内側部材が、コア針生検を実施するようにサイズ決定され、機械的変位信号が、導管と内側部材との間の相対運動を引き起こすために導管および内側部材のうちの少なくとも一方に結合され得る。

【0069】

そのような実施形態において、内側部材のリザーバは、稜角をさらに含み、内側部材は、内側部材の端部分が導管を過ぎて延在するようにさせ、稜角を有するリザーバが標的部位における切断運動を実施することを手助けすることを可能にするように、機械的変位信号を受信する。

40

【0070】

本明細書に説明される実施形態において、目標物は、生きているまたは死んでいる植物相、および生きているまたは死んでいる動物相のうちの1つを含む。

【0071】

幅広い態様において、本明細書に説明される少なくとも1つの実施形態は、目標物の標的部位から実体物を得るためまたは第2の実体物を目標物の標的部位に送達するためのデバイスを提供する。本デバイスは、近位端および遠位端を有する導管であって、遠位端が開口部を有し、かつ、使用中、そこから実体物を得るためまたはそこに第2の実体物を送達

50

するために目標物の標的部位に配置される、導管と、機械的変位信号を生成するための変位信号源と、変位信号源に結合された第1の端および導管の近位端と遠位端との間における導管上の結合点において結合された第2の端を有する結合組立体であって、使用中に機械的変位信号を導管に結合するように構成される、結合組立体と、導管の近位端に結合され、かつ第2の実体物の送達中に導管内の送達圧力の量を変化させるように、または実体物の獲得中に導管内の吸引圧力の量を変化させるように構成される圧力制御器と、標的部位から実体物を得るときまたは第2の実体物を標的部位に送達するときに所望の音響波または機械的波モードを実行するために、結合点の場所および結合組立体の第2の端と導管との間の結合角度に基づいて、機械的変位信号を生成するように変位信号源を制御するための、変位信号源に結合された制御ユニットとを備える。

10

**【0072】**

幅広い態様において、本明細書に説明される少なくとも1つの実施形態は、目標物の標的部位から第1の実体物を得る、または第2の実体物を目標物の標的部位に送達する方法を提供し、本方法は、デバイスを標的部位に置くことであって、本デバイスは、近位端および遠位端を有する導管であって、遠位端が、目標物の標的部位に配置される開口部であって、使用中、そこから第1の実体物を得るか、またはそこに第2の実体物を送達するための開口部を有する、導管と、導管の近位端の近くに配置された変位信号源と、導管の一部においてある結合場所およびある結合角度で変位信号源を導管に結合するための結合組立体と、第2の実体物の送達または第1の実体物の獲得のために導管内の圧力の量を変化させるための、導管の近位端に結合された圧力制御器と、変位信号源を制御するための変位信号源に結合された制御ユニットとを備える、置くことと、標的部位から第1の実体物を得るときまたは第2の実体物を標的部位に送達するときに導管の一部分または先端において所望の機械的変位を実行するために、結合点の場所および結合組立体と導管との間の結合角度のうちの少なくとも一方に基づいて、変位信号源のための所望の音響波または機械的波モードを選択することと、標的部位から第1の実体物得るためまたは第2の実体物を標的部位に送達するために、変位信号源および選択された音響波または機械的波モードを使用して機械的変位信号を生成することとを含み得る。

20

**【0073】**

少なくとも1つの実施形態において、機械的変位信号を生成する前に、本方法は、圧力制御器を作動させて圧力制御器のリザーバについて第1の体積設定にすることと、導管を標的部位内へ挿入することと、圧力制御器を作動させて圧力制御器のリザーバについて第2の体積設定にすることであって、第2の体積が第1の体積より大きい、こととを含み得る。

30

**【0074】**

少なくとも1つの実施形態において、機械的変位信号は、第1の時間期間にわたって生成され得、この第1の時間期間の後に圧力制御器が、減圧を緩和するように作動され、それにより標的部位から第1の実体物を得て、導管が標的部位から回収される。

**【0075】**

少なくとも1つの実施形態において、標的部位から導管を回収した後、圧力制御器は、得られた第1の実体物をガラススライド上またはコンテナ内に排出するように作動され得る。

**【0076】**

少なくとも1つの実施形態において、機械的変位信号を生成している間、本方法は、標的部位から第1の実体物を得ることまたは第2の実体物を標的部位に送達することを含み得る。

40

**【0077】**

少なくとも1つの実施形態において、機械的変位信号を生成している間、本方法は、導管を標的部位内へ挿入することまたは導管を標的部位から取り除くことを含み得る。

**【0078】**

少なくとも1つの実施形態において、機械的変位信号を生成している間、本方法は、標的部位の内側または外側での導管または導管先端の並進、傾斜、および/または回転を達成するために、デバイスを手動でまたはロボティクスを用いて動かすことを含み得る。

50

## 【 0 0 7 9 】

少なくとも 1 つの実施形態において、所望の音響波または機械的波モードは、導管の近位部分、導管の遠位端部分、または導管の近位端部分および遠位端部分の両方を作動させるように選択され得る。

## 【 0 0 8 0 】

少なくとも 1 つの実施形態において、波モードは、導管の異なる部分が異なる波モードとなるように、または異なる作用を実施するように選択され得る。

## 【 0 0 8 1 】

少なくとも 1 つの実施形態において、機械的変位信号を生成する前に、本方法は、第 2 の実体物をデバイスのリザーバ内へ挿入することと、圧力制御器を作動させて圧力制御器のリザーバについて第 1 の体積設定にすることと、導管を標的部位内へ挿入することと、圧力制御器を作動させて圧力制御器のリザーバについて第 2 の体積設定にすることとであって、第 2 の体積が、第 2 の実体物を標的部位に送達するために第 1 の体積より小さい、こととを含み得る。

10

## 【 0 0 8 2 】

本出願の他の特徴および利点は、添付の図面と併せて以下の詳細な説明から明らかになるものとする。しかしながら、詳細な説明および特定の例は、本出願の好ましい実施形態を示しながらも、本出願の趣旨および範囲内での様々な変更および修正形態が当業者にはこの詳細な説明から明らかであることから、例証としてのみ与えられるということを理解されたい。

20

## 【 0 0 8 3 】

本明細書に説明される様々な実施形態のより良い理解のため、およびこれらの様々な実施形態がどのように遂行され得るかをより明確に示すために、例として、少なくとも 1 つの例示的な実施形態を示す添付の図面を参照することとし、これよりそれらについて説明する。図面は、本明細書に説明される教示の範囲を限定することは意図されない。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 8 4 】

【 図 1 A 】 本明細書内の教示に従う超音波ベースの組織抽出システムの例示的な実施形態のブロック図である。

【 図 1 B 】 図 1 A のデバイスと共に使用され得る導管の端部分についての様々な例示的な実施形態を示す図である。

30

【 図 1 C 】 図 1 A のデバイスと共に使用され得る導管の端部分についての様々な例示的な実施形態を示す図である。

【 図 1 D 】 図 1 A のデバイスと共に使用され得る導管の端部分についての様々な例示的な実施形態を示す図である。

【 図 1 E 】 図 1 A のデバイスと共に使用され得る導管の端部分についての様々な例示的な実施形態を示す図である。

【 図 1 F 】 図 1 A のデバイスと共に使用され得る導管の端部分についての様々な例示的な実施形態を示す図である。

【 図 1 G 】 図 1 A のデバイスと共に使用され得る導管の端部分についての様々な例示的な実施形態を示す図である。

40

【 図 1 H 】 図 1 A のデバイスと共に使用され得る導管の端部分についての様々な例示的な実施形態を示す図である。

【 図 1 I 】 図 1 A のデバイスと共に使用され得る導管の端部分についての様々な例示的な実施形態を示す図である。

【 図 1 J 】 図 1 A のデバイスと共に使用され得る導管の端部分についての様々な例示的な実施形態を示す図である。

【 図 1 K 】 図 1 A のデバイスと共に使用され得る導管の端部分についての様々な例示的な実施形態を示す図である。

【 図 1 L 】 図 1 A のデバイスと共に使用され得る導管の端部分についての様々な例示的な

50

実施形態を示す図である。

【図 1 M】使用中に受ける音響エネルギーに応じて異なる動きをすることになり得る 2 つの同心円筒を備える導管の端部分についての別の例示的な実施形態を示す図である。

【図 1 N】使用中に受ける音響エネルギーに応じて異なる動きをすることになり得る 2 つの同心円筒を備える導管の端部分についての別の例示的な実施形態を示す図である。

【図 1 O】使用中に受ける音響エネルギーに応じて異なる動きをすることになり得る 2 つの同心円筒を備える導管の端部分についての別の例示的な実施形態を示す図である。

【図 1 P】使用中に受ける音響エネルギーに応じて異なる動きをすることになり得る 2 つの同心円筒を備える導管の端部分についての別の例示的な実施形態を示す図である。

【図 1 Q】2 つの別個の部分からできている筒状要素を備える導管の端部分についての他の例示的な実施形態を示す図である。

10

【図 1 R】2 つの別個の部分からできている筒状要素を備える導管の端部分についての他の例示的な実施形態を示す図である。

【図 1 S】2 つの別個の部分に垂直に分割される筒状要素を備える導管の端部分（上面図）についての別の例示的な実施形態を示す図である。

【図 2 A】図 1 A のデバイスと共に使用するための、1 つの例示的な実施形態における導波管の第 1 の部分の後部斜視図である。

【図 2 B】図 1 A のデバイスと共に使用するための、1 つの例示的な実施形態における導波管の第 1 の部分の前部斜視図である。

【図 2 C】1 つの例示的な実施形態における図 2 A の導波管の第 2 の部分の下部斜視図である。

20

【図 2 D】1 つの例示的な実施形態における図 2 A の導波管の第 2 の部分の上部斜視図である。

【図 3 A】本明細書内の教示に従うサンプリングデバイスのプロトタイプの例示的な実施形態の上面図である。

【図 3 B】本明細書内の教示に従うサンプリングデバイスのプロトタイプの例示的な実施形態の側面図である。

【図 3 C】本明細書内の教示に従うサンプリングデバイスのプロトタイプ of 例示的な実施形態の前面図である。

【図 3 D】本明細書内の教示に従うサンプリングデバイスの別のプロトタイプ of 例示的な実施形態の側面図である。

30

【図 3 E】図 3 D の結合組立体の導波管の断面図である。

【図 4 A】導管の先端において所望の機械的変位を得るための機械的波または音響波モード制御を達成するために、少なくとも 1 つの変位信号源をサンプリングデバイスの導管に結合するための異なるやり方の例を示す図である。

【図 4 B】導管の先端において所望の機械的変位を得るための機械的波または音響波モード制御を達成するために、少なくとも 1 つの変位信号源をサンプリングデバイスの導管に結合するための異なるやり方の例を示す図である。

【図 4 C】導管の先端において所望の機械的変位を得るための機械的波または音響波モード制御を達成するために、少なくとも 1 つの変位信号源をサンプリングデバイスの導管に結合するための異なるやり方の例を示す図である。

40

【図 4 D】斜めの端を有する導管先端の例示的な実施形態の側面図および前面図である。

【図 4 E】音響波または機械的波モード制御に起因する導管先端の異なる動きの例を示す図である。

【図 4 F】音響波または機械的波モード制御に起因する導管先端の異なる動きの例を示す図である。

【図 4 G】図 1 A に提示されるものと類似したプロトタイプサンプリングデバイスについて導管の端部分および先端の最大変位の実験データを示す図である。

【図 4 H】導管の遠位端部分において屈曲波モードを達成するための、図 1 A に示される導管および導波管の例示的な実施形態のシミュレーションデータを示す図である。

50



【図 4 I】カブラに隣接する導管の近位部分において屈曲波モードを達成するための、図 1 A に示される導管および導波管の例示的な実施形態のシミュレーションデータを示す図である。

【図 4 J】導管の遠位端部分において縦モードを達成するための、図 1 A に示される導管および導波管の例示的な実施形態のシミュレーションデータを示す図である。

【図 5】図 1 A のものと類似したサンプリングデバイスプロトタイプを使用したサンプリングの一次結果を示す図である。

【図 6 A】F N A および超音波強化された F N A で得られた抽出試料体積を示す図である。

【図 6 B】F N A および超音波強化された F N A 各々の手法の再現性を示す図である。

【図 7】超音波強化された F N A の、薬物を送達する能力を実証する図である。

10

【図 8 A】ゼラチンの内側の薬剤の送達に対する超音波出力および貫通深さの依存性を例証する実験的な試験結果および注射器対照群を示す図である。

【図 8 B】異なる関数発生器電圧の関数としての送達積荷の平均長さを示す図である。

【図 8 C】異なる関数発生器電圧の関数としての送達積荷の平均幅を示す図である。

【図 9 A】異なる出力レベルでの超音波処理中のゼラチンの温度上昇を試験するための実験設定を示す図である。

【図 9 B】2 つの異なる実験シリーズ（すなわち、シリーズ 1 およびシリーズ 2）について異なる印加電圧について温度変化を例証する棒グラフである。

【図 10 A】異なる出力レベルでの超音波処理中の水中でのキャビテーション効果について試験するために使用される実験設定を示す図である。

20

【図 10 B】異なる出力レベルでの超音波処理中の水中でのキャビテーション効果について試験するために使用される実験設定を示す図である。

【図 10 C】関数発生器の異なる電圧レベルにおいて顕微鏡を用いて画像化された光散乱を示す図である。

【図 10 D】関数発生器の異なる電圧レベルにおいて顕微鏡を用いて画像化された光散乱を示す図である。

【図 10 E】関数発生器の異なる電圧レベルにおいて顕微鏡を用いて画像化された光散乱を示す図である。

【図 11】霧状化または霧化が達成された、行われた実験的試験を示す図である。

【図 12】従来型の F N A および本明細書内の教示に従う超音波ベースの F N A を使用して得られたウシ筋肉マイクロコア試料を示す図である。

30

【図 13】コア針生検（第 1 の列）、微細針吸引生検（第 2 の列）、および U S e F N A 生検（第 3 の列）を実施するために使用されたブタ皮膚試料の写真を示す図である。

【図 14 A】U S e F N A が C N B と組み合わせられるときに使用され得る導管構造体の例示的な実施形態を示す図である。

【図 14 B】U S e F N A が C N B と組み合わせられるときに使用され得る導管構造体の例示的な実施形態を示す図である。

【図 14 C】U S e F N A が C N B と組み合わせられるときに使用され得る導管構造体の例示的な実施形態を示す図である。

【発明を実施するための形態】

40

【0085】

本明細書に説明される例示的な実施形態のさらなる態様および特徴は、添付の図面と併せて以下の説明から明らかになるものとする。

【0086】

本明細書内の教示に従う様々な実施形態が、特許請求される主題の少なくとも 1 つの実施形態の例を提供するために以下に説明される。本明細書に説明される実施形態は、特許請求されるいかなる主題も制限しない。特許請求される主題は、以下に説明されるデバイスもしくは方法のうちのいずれか一方の特徴のすべてを有するデバイスもしくは方法、または本明細書に説明されるデバイスおよび/もしくは方法の複数もしくはすべてに共通する特徴に制限されない。任意の特許請求される主題の実施形態ではない本明細書に説明され

50

るデバイスまたは方法が存在し得る可能性がある。本文書において特許請求されない本明細書に説明されるいかなる主題も、別の保護文書、例えば、継続特許出願の主題であり得、出願者、発明者、または所有者は、本文書におけるその開示によりいかなるそのような主題も遺棄すること、放棄すること、または公衆に捧げることを意図しない。

【 0 0 8 7 】

例証の簡便性および明確性のため、適切であると見なされる場合には、参照番号は、対応する要素または類似要素を示すために図面間で繰り返され得ることを理解されるものとする。加えて、多数の特定の詳細事項は、本明細書に説明される実施形態の完全な理解を提供するために明記される。しかしながら、本明細書に説明される実施形態はこれらの特定の  
10 詳細事項無しに実践され得ることが当業者によって理解されるものとする。他の場合において、周知の方法、手技、および構成要素は、本明細書に説明される実施形態を不明瞭にしないように詳細には説明されていない。また、説明は、本明細書に説明される実施形態の範囲を制限するものと見なされるべきではない。

【 0 0 8 8 】

本明細書で使用される場合、「結合された」または「結合する」という用語は、これらの用語が使用される文脈に応じていくつかの異なる意味を有する場合があることも留意されたい。例えば、結合されたまたは結合するという用語は、機械的、電氣的、または音響の暗示的意味を有する場合がある。例えば、本明細書で使用される場合、結合されるまたは結合するという用語は、2つの要素またはデバイスが、特定の文脈に応じて、互いに直接  
20 接続され得る、または、電気信号、導管および同様のものなどの機械要素、もしくは超音波振動などの音響信号を介して、1つまたは複数の中間要素もしくはデバイスを通じて互いに接続され得ることを示すことができる。

【 0 0 8 9 】

本明細書で使用される場合、「および/または」という言葉は、包含的ORを表すことが意図されることに留意されたい。すなわち、「Xおよび/またはY」は、例えば、XまたはYまたは両方を意味することが意図される。さらなる例として、「X、Y、および/またはZ」は、XまたはYまたはZまたはそれらの任意の組み合わせを意味することが意図される。

【 0 0 9 0 】

本明細書で使用される場合、「実質的に」、「約」、「および「およそ」などの程度の用語は、最終結果が著しく変化しないように、修飾された用語のある程度の量の偏差を意味することに留意されたい。これらの程度の用語はまた、1%、2%、5%、または10%などの修飾された用語の偏差を、この偏差が修飾する用語の意味を否定しない場合には、含むと解釈され得る。  
30

【 0 0 9 1 】

さらには、本明細書における終点による数的範囲の列挙は、その範囲内のすべての数字および包含される分率を含む(例えば、1~5は、1、1.5、2、2.75、3、3.90、4、および5を含む)。すべての数字およびそれらの分率は、特定の量の数までの変化量を意味する「約」という用語によって修飾されることが推測され、そのような言及は、例えば1%、2%、5%、または10%など、最終結果が著しく変更されない場合にな  
40 されるといことも理解されたい。

【 0 0 9 2 】

体外診断の大部分は、腫瘍などの潜在的に病理の組織からの組織および細胞の抽出に依存する。得られた試料は、目的の組織の病理を診断するため、または、肉腫、腫瘍、および他の病変などの組織病理の修復における、治療、例えば、薬物治療の効果を評価するために使用され得る。組織試料などの試料は、また、例えば、個別化医療の分野において、例えば自己軟骨細胞移植および組織工学においては、通常、身体から抽出される。これらの例では、細胞は、身体(例えば関節軟骨)から抽出され、バイオリアクタ内で培養され、修飾された性質(例えば修飾DNA)を伴ってまたは伴わずにより多くの量が体内へと挿入されて戻される。主な問題は、試料を保存しながら、すなわち組織および細胞構造も  
50

、細胞および組織の機能も修正することなく、適切な数の細胞を含む適切な試料体積を獲得することである。

【 0 0 9 3 】

集束超音波（H I U）は、組織または他の目標物においてナノ／ミクロンスケールで物質を変位させる。針先端に向かって伝播する集束超音波を針に印加することによって、音は、針先端を高周波数（例えば35kHz）で高速に数マイクロメートルを移動（並進／回転）することができる。このようにして針先端の動きは、圧縮力、張力、せん断力、ねじり力、屈曲力、キャビテーション、放射力、および音響流のうちの1つまたは複数などの特定の機序を使用することによって、組織または他の物質を作動させて、例えば、標的組織または標的物質から細胞を抽出する／ほぐし取ることができる。しかしながら、知られている超音波技術は、体外診断目的のために細胞保存および組織アーキテクチャ保存様式で試料を抽出するように、または従来型の注射器および皮下注射針と併せて使用されるように設計されていない。

10

【 0 0 9 4 】

本明細書内の教示によると、本明細書に説明されるサンプリング／送達デバイスの少なくとも1つの例示的な実施形態は、費用効果の高い様式でなされ得、例えば、従来技術と比較して、抽出された細胞、および組織構造／アーキテクチャなどの試料の構造／アーキテクチャを保存しながら大量の試料を抽出することができる。これは、高振幅および制御された運動（例えば変位）が導管の先端、例えば針先端で達成されて、サンプリングデバイスが、限定されるものではないが、例えば腫瘍または関節軟骨などの標的部位内に挿入されたときに標的部位内の細胞をほぐし取ることができるようなやり方で、機械的波または音響波であり得る変位信号を針などの導管に印加することによって達成され得る。この手技の間、導管は、ほぐし取られた細胞およびおそらくは組織構成物が導管の中空または圧力制御ユニット内のチャンパのうちの少なくとも一方の中へ収集されるように、試料が獲得されている間に同時に低圧を印加する圧力制御ユニットに接続され得る。

20

【 0 0 9 5 】

本明細書内の教示に従って説明されるデバイスは、例証を容易にするために主にサンプリングデバイスとして説明されるが、サンプリングデバイスは、特定のユースケースシナリオについては本明細書で論じられるように動作パラメータの一部を変更することによって送達デバイスとしても使用および言及され得ることに留意されたい。

30

【 0 0 9 6 】

サンプリングデバイスの導管の外表面に沿って進行する機械的波または音響波はまた、標的部位を貫通するときの導管のいかなる摩擦力または耐水圧も弱めるまたは低減することに寄与し得る。これは、限定されるものではないが、例えば感圧性細胞などの特定の種類の細胞を得るために、深い標的部位においてさえも、導管として微細針を使用することを可能にし得る。同様の種類の変位信号が、導管の内表面に沿って進行し、それにより導管の内側の耐水圧を低減するように生成され得、それが、抽出された試料の全体的な生体構造／アーキテクチャを維持しながら標的部位からより多くの量の細胞において吸引することを容易にし得る。

【 0 0 9 7 】

1つの態様において、本明細書内の教示に従って説明されるサンプリングデバイスの例示的な実施形態のうちの少なくとも1つでは、FNAと比較した場合により大きな試料体積が標的部位から抽出され得る。加えて、導管の先端は、標的部位から試料を得るときに特定の機械的変位信号を使用することによって、より優れた精度および正確性で制御され得る。この増大された制御およびより大きなサンプリング体積が、より小さい導管先端の使用をもたらし得る。増大された制御は、FNAが操作者によるかなり主観的な手の動きを必要とする一方、本明細書に説明される実施形態によって表される技術は必ずしも主観的な手の動きを必要としないため、FNAと比較した場合に、例えば試料体積において、ユーザ間またはユーザ内のより小さい変動性として現れ得る。ユーザ内の変動性における向上の例は、図6Bに提示されるデータによって実証される。したがって、手術環境の外、

40

50

例えば、一般医の診療室内で、非侵襲的手技において使用され得るサンプリングデバイスの少なくとも1つの実施形態が存在する。

【0098】

機械的変位信号または変位信号という用語は、変位源によって生成され、かつ、標的部位からのサンプリングまたは標的部位への実体物の送達など、導管の端において特定の作用を実施するために、導管に沿ってその外表面および/または内表面を介して導管の端まで伝送するために導管に結合される信号を指すことに留意されたい。変位信号の例としては、限定されるものではないが、音響波、機械的波、または負荷応力に起因するひずみが挙げられる。音響波は、超音波周波数を含む様々な周波数のものであり得る。変位信号および機械的変位信号という用語は、互いに等価である。加えて、音および超音波は、音響波の例である。さらには、音響波または機械的波モードは、共鳴モードであり得ることに留意されたい。例えば、波、圧力、応力、強度、エネルギー、またはモードに対して適用される「音響または機械的」という修飾語句は、導管の動きが、i. 音響波もしくは機械的波、ii. 音響波および機械的波、またはiii. ひずみに起因し得ることから本明細書内で使用される。

10

【0099】

別の態様において、本明細書内の教示に従って説明されるサンプリングデバイスの少なくとも1つの実施形態は、細胞、組織、および生検部位などの標的部位の外側の他の領域への外傷および損傷を最小限にするように、ならびに抽出された試料の量および種類を制御するように構成され得る。例えば、導管に沿って伝播する音響波または機械的波は、強度が極めて低くなるように制御され得る（例えば $< 1 \text{ W} / \text{cm}^2$ ）。したがって、音響波または機械的波は、特に、組織試料を得るために使用される導管が非常に長く、患者の身体内の感覚器官に隣接して位置する必要があることが理由で、生きた人間または動物に対して使用する際には患者安全性のために重要である、導管を取り囲む環境を邪魔したりそれに損傷を与えたりしない。しかしながら、音響波または機械的波エネルギーが導管の先端における収束斜面を伝播するときには、音響波または機械的波エネルギーは、導管内の同じ出力がより小さい断面積内に集中されるために、幾何的に大いに増幅され得る。したがって、高強度（ $> 1 \text{ W} / \text{cm}^2$ ）および高変位（ $> 1 \mu\text{m}$ ）運動が、導管の最先端において達成され得る。この強度および運動は、細胞/組織の構成物/コアを切断/搔爬するのに十分な強さである。したがって、サンプリングデバイスの音響/機械的構造は、1

20

30

【0100】

本明細書に説明される様々なサンプリングデバイスが適用される標的部位は、目標物の部分であることに留意されたい。目標物は、人間および動物を含む、生きているまたは死んでいる植物相または動物相であり得る。人間または動物は、患者または試験対象であり得る。他の場合において、目標物は、限定されるものではないが、例えば、ポリマー、ナノ材料、生体材料、ナノ複合材料、セラミック、透析膜、高粘性流体、織物、または製紙パルプなどの工學材料であってもよい。さらに他の場合において、目標物は、限定されるものではないが、例えば、チーズなどの乳製品、肉製品、魚製品、および野菜製品などの食品であってもよい。さらに他の場合において、目標物は、限定されるものではないが、例えば、粘土、土、および砂岩などの天然材料であってもよい。

40

【0101】

本明細書内の教示に従って説明されるサンプリングデバイスの少なくとも1つの例示的な実施形態の潜在的な用途は、限定されるものではないが、例えば、組織学、体外診断、骨髓抽出、骨抽出、細胞学、組織のイメージングおよびマイクロイメージング、組織工學、薬物送達（特に局所的な）、ならびにマイクロ組織刺激のうちの少なくとも1つを含み得

50

る。マイクロ組織刺激の場合、特定のUS周波数および事実上US「針術」を実施する他の特性を使用することによって、局所組織を刺激または下方制御するためにUSが使用され得る。別の実施形態は、瞬間的/可逆的または永久的/不可逆的な様式で、形状、浸透性などの性質を変化させるために本明細書内の教示に従って刺激され得るマイクロまたはナノ構造の材料を伴い得る。

#### 【0102】

本明細書内の教示に従って説明されるサンプリングデバイスの少なくとも1つの実施形態において、変位信号源から発せられる、少なくとも1つの周波数を有する変位信号、例えば機械的波、音響波、または負荷応力に起因するひずみ（例えば、圧縮、伸張、せん断、またはねじれ）は、針などの導管への入力信号として結合され、導管を通してまたは導管に沿って、導管の遠位端部分、例えば針端/先端に向けて伝送される。少なくともいくつかの場合において、針は、皮下注射針であってもよい。導管の遠位端は、実体物獲得中に標的部位を貫通し作動させるための穿刺構造体を有する。導管端部分の幾何学的形状は、そこに伝送される変位信号を増幅および改変するようにテーパ付きであってもよい。したがって、高い圧力/変位振幅ならびに既定の先端軌道が、導管端部分において達成され得る。機械的波または音響波の導管への結合に応じて、機械的波または音響波モードに従う機械的波または音響波は、導管および/または導管端部分内をまたはそれに沿って伝播し、限定されるものではないが、例えば、縦波、せん断波、屈曲波、ラム波、疑似ラム波、スフォルテ波、ストンレー波、ラブ波、レーリー波、フランチ波、またはねじれ波のうちの少なくとも1つであり得る。これらの波は、進行波または定常波であり得、好ましくは、屈曲波または縦波であり得る。例えば、単一カプラまたは同じ導管に接続される多数のカプラのサイズおよび形状は、導管の先端および端部分における特定の所望の作用に有益である導管内の音響波または機械的波モードを生成するために使用され得る。入力変位信号は、線形または非線形方式で伝播する、一定もしくは動的に変化する振幅、または一定もしくは動的に変化する周波数、または一定または動的に変化する位相を有する連続波、パルス、またはバーストであってもよい。ある実施形態が、超音波である、すなわち、20kHzを超える音響波を使用するとき、この実施形態は、「超音波強化された微細針吸引」、すなわちUS e FNAと呼ばれ得る。

#### 【0103】

これより図1Aを参照すると、そこに示されているのは、本明細書内の教示に従うサンプリングデバイス10の例示的な実施形態である。サンプリングデバイス10は、制御ユニット12、変位信号源14、結合組立体16、圧力制御器18、リザーバ20、ハウジング22、および導管端部分25を有する導管24を備える。ハウジング22は、手術中に医療従事者などのユーザによって保持され得るサンプリングデバイス10の把持領域を提供する。ハウジング22はまた、サンプリングデバイス10のいくつかの内部構成要素を保護し、また、サンプリングデバイス10の特定の構成要素の機械的接続のためのプラットフォームを提供する。ユーザは、以下により詳細に説明されるように、標的部位から解剖学的試料を得るため、および/または物質を標的部位に提供するためにサンプリングデバイス10を使用し得る。標的部位は、患者、動物、死亡した個人、または目標物、または物質に対応し得る。

#### 【0104】

制御ユニット12は、制御インターフェース28、制御器30、信号生成器32、および増幅ユニット34を備える。電気接続36a、36b、および36cは、制御ユニット12の構成要素を互いに結合する一方、電気コネクタ36dは制御ユニット12を変位信号源14に結合する。示されないが当業者には知られている電源が、制御ユニット12に電力を供給するために制御ユニット12に結合される。電源は、バッテリー、充電式バッテリー、またはAC電源に結合された変換器であり得る。電気接続36aおよび36bは、いくつかの実施形態においては、ワイヤレス接続で置き換えられ得る（例えば、電磁または音響）。

#### 【0105】

制御インターフェース 28 は、サンプリングデバイス 10 の動作を制御するためにユーザからの入力を受信する。制御インターフェース 28 は、ディスプレイ、ならびにおそらくは、マウス、キーボード、サムホイール、トラックパッド、トラックボール、フットスイッチ、運動および近接センサなどの光学または音響センサなどのうちの少なくとも 1 つを含むことができる。いくつかの場合において、制御インターフェース 28 のディスプレイは、入力手段として機能することができるタッチスクリーンであり得る。

【0106】

制御器 30 は、サンプリングデバイス 10 の動作を制御し、当業者によって知られるような十分な処理能力を提供することができる任意の好適なプロセッサ、制御器、またはデジタル信号プロセッサ (DSP) を備え得る。例えば、制御器 30 は、高性能汎用プロセッサであってよい。代替的な実施形態において、制御器 30 は、2 つ以上のプロセッサを含んでもよく、各プロセッサは、異なる専用タスクを実施するように構成される。代替的な実施形態において、制御器 30 によって提供される機能のいくつかを提供するために、特定用途向け集積回路 (ASIC) などの特殊ハードウェアが使用され得る。

【0107】

信号生成器 32 は、後に導管 24 および端部分 25 に沿った機械的変位信号へと変換される音響波または機械的波を生成するように変位信号源 14 を駆動するために変位信号源 14 に提供される電気駆動信号を生成する。以下により詳細に説明されるが、信号生成器 32 は、機械的変位信号が所望の音響波または機械的波モードに従って生成されるように、駆動信号の振幅および周波数成分を制御して、導管端部分 25 の先端 26 の細かい制御を可能にすることができる。信号生成器 32 は、別々の電気アナログおよびデジタルコンポーネント、または DSP、DAC、および別々の電気コンポーネントの組み合わせを使用して、デジタル - アナログ変換器 (DAC) と一緒に DSP を使用して実装され得る。代替的な実施形態において、信号生成器 32 の機能性は、後に DAC によりアナログ駆動信号へと変換される駆動信号をデジタル生成する制御器 30 によって提供されてもよい。

【0108】

電力増幅ユニット 34 は、変位信号源 14 を駆動して、サンプリングデバイス 10 の導管 24 に沿った伝播のために所望の機械的変位信号を生成するのに十分な電流および電圧を有するように、信号生成器 32 によって提供された駆動信号を増幅させる。したがって、増幅ユニット 34 は、当業者によって知られるような所望の増幅を提供するために特定の回路構成に配置される演算増幅器、トランジスタ、レジスタ、インダクタ、およびコンデンサを含み得る、増幅を提供するためのアナログ回路を含む。

【0109】

制御ユニット 12 は、サンプリングデバイス 10 の部分であるように実装されてもよく、携帯式であってもよい。代替的に、他の実施形態において、制御ユニット 12 は、デスクトップコンピュータ、ラップトップ、タブレットコンピュータ、モバイル通信デバイス、ヘッドセットなどのコンピューティングデバイスによって提供されてもよい。

【0110】

例示的な実施形態において、機械的変位源、音響波源、またはひずみ源とも呼ばれ得る変位信号源 14 は、変位信号源 14 が超音波放射トランスデューサ (例えば圧電性トランスデューサ) ならびに圧電性トランスデューサによって生成された音を増幅するための少なくとも 1 つの音響共鳴器および / またはホーンを備えることを意味するランジュバントランスデューサである。代替的に、他の実施形態において、変位信号源 14 は、可撓緊張性圧電アクチュエータであり得る。他の実施形態において、変位信号源 14 は、圧電 (例えば、平坦なもしくは集中的な要素または振動子アレイ)、電気スパークギャップ、火工スパーク、光誘起されたプラズマスパーク、CMUT (容量性超微細加工超音波トランスデューサ)、PMUT (圧電性超微細加工超音波トランスデューサ)、IDT (インターデジタルトランスデューサ)、RF 源 (電気ひずみ、磁気ひずみ、または誘導に基づく)、可撓緊張性トランスデューサ、モータ、または任意の他の等価の音響波源もしくは機械的波源もしくはひずみ源のうちの少なくとも 1 つを含む。そのような場合において、電力増

10

20

30

40

50

幅ユニット 3 4 および信号生成器 3 2 は、使用される特定の機械的変位源を駆動するために特別に最適化されたユニットと置き換えられ得る。

#### 【 0 1 1 1 】

変位信号源 1 4 によって生成される機械的エネルギーは、約  $0.1 \text{ Hz} \sim 100 \text{ MHz}$ 、およびより好ましくは、約  $10 \sim 200 \text{ kHz}$  の範囲内の主たる周波数（例えば正弦）または複数の周波数（例えば広帯域）を有することができる。例えば、熱または音響放射力効果を達成するため、約  $200 \text{ kHz} \sim 20 \text{ MHz}$  のより高い周波数が使用されてもよい。生成された音響波または機械的波の瞬間的強度または時間平均強度は、約  $1 \text{ mW} / \text{cm}^2 \sim 10 \text{ kW} / \text{cm}^2$  の範囲内、およびより好ましくは、約  $0.1 \sim 100 \text{ W} / \text{cm}^2$  の範囲内であり得る。生成された機械的エネルギーは、パルス、バースト、または連続波を含み得、圧力、密度、変位、および粒子速度などのパラメータ間の時間的な関係は、線形または非線形であり得る。生成された音響波の包絡線、周波数成分、および振幅は、任意の知られているまたは恣意的な関数によって時間的または空間的に変調され得る。例えば、変調は、「脈動する」放射力を達成するために使用され得る。

10

#### 【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態において、変位信号源 1 4 は、音響波または機械的波モード制御を使用して、サンプリングデバイス 1 0 の特定の用途に有益である導管先端 2 6 および導管端部分 2 5 における所望の作用を達成するために、多数のトランスデューサタイプまたは導管 2 4 に対して異なる配向角度を有する多数のトランスデューサを備え得る。音響波または機械的波モード制御は、本明細書内の図 4 A ~ 図 4 G に関連してさらに論じられる。

20

#### 【 0 1 1 3 】

結合組立体 1 6 は、音響 / 機械カブラ 3 8 および 4 0、導波管 4 2、ならびに収束構造体 4 4 を備える。音響 / 機械カブラ 3 8 および 4 0 は、導波管 4 2 の第 1 の端を変位信号源 1 4 に、および導波管 4 2 の第 2 の端を導管 2 4 に結合するために使用される音響インピーダンス整合要素である。音響 / 機械カブラ 3 8 および 4 0 は、変位信号源と導管 2 4 との間の電気的分離を提供し、それにより向上された電気保安を提供する材料からできていてもよい。限定されるものではないが、例えば、ねじ、迅速ロック、もしくはねじ山、または粘着手段（例えば、のり、イオンまたは共有結合）など、異なる手段または留め具が、音響 / 機械カブラ 3 8 および 4 0 を導波管 4 2 の両端に装着するために使用され得る。音響 / 機械カブラ 3 8 および 4 0、導管 2 4、ならびに変位信号源 1 4 の音響および機械インピーダンスは、1 つの要素から別の要素への波の省エネルギー伝送のため、および導波管 4 2 への音響 / 機械結合のために類似し得る。

30

#### 【 0 1 1 4 】

導波管 4 2 の長さおよび形状は、サンプリングデバイス 1 0 の特定の用途に有益である導管先端 2 6 および導管端部分 2 5 における所望の作用（例えば、所望の量および / または種類の機械的変位）を生成するために、導波管 4 2 内で共鳴を誘起するために実際に使用される所望の音響 / 機械的波モードと一致し得る。共鳴は、次元における長さが、その次元に沿って伝播する波長の一部分に比例する構造において達成され得る。例えば、直線導波管では、所望の共鳴は、「半開きの」導波管の長さが  $n \times 1 / 4 \times$  音響波または機械的波の波長であるときに達成され得、式中、 $n$  は正整数である。材料選択は、所望の音響波または機械的波モードの音響波または機械的波の速度に影響を与える。導波管 4 2 のサイズおよび形状は、導波管 4 2 のある特定の場所における変位を増幅させるために使用され得る。テーパ付き構造もまた、変位を増幅させるために使用され得る。

40

#### 【 0 1 1 5 】

導波管 4 2 は、細胞を効率的にほぐし取る一方で、随意に、これらの細胞の相対的順序、構造、および機能を保存し、例えば周辺組織など標的部位の周辺領域への過度な損傷を発生させないために、導管 2 4 の端部分 2 5 および先端 2 6 における意図された変位の幾何学的な増幅および制御を達成するために選択され得る任意のサイズ、形状、および材料のものであり得る。そのような実施形態の例は、図 1 A に提示される。

#### 【 0 1 1 6 】

50

導波管 4 2 の機械または音響インピーダンスは、好ましくは、音響 / 機械カプラ 3 8 および 4 0 ならびに / または変位信号源 1 4 のものに近い。これは、変位信号源 1 4 から音響 / 機械カプラ 3 8 および 4 0 への機械的波または音響波の効率的な転送を達成するため、および潜在的には、定常波が望ましくないときには導管 2 4 内の定常波を回避または低減するためである。しかしながら、本明細書内の教示に従う実施形態のうちの少なくともいくつかにおいて、変位の最大ダイナミックレンジに対して導管先端 2 6 の大きい変位を達成するためには意図された音響波または機械的波モードの定常波を利用することが望ましい場合がある。一部の実施形態においては、導波管 4 2 全体が体外にあるが、一部の実施形態においては、導波管 4 2 は、標的部位が位置する目標物内にあり得る。

【 0 1 1 7 】

変位信号源 1 4 がホット電極を含む実施形態では、導管 2 4 は、患者に電気ショックを与えることがないようにホット電極から電氣的に絶縁される必要がある。しかしながら、電気作動、例えば、組織の R F アブレーションまたは焼灼が意図される実施形態では、電流が導管 2 4 へと流れそれを通して標的部位へと流され得る。この場合、導管 2 4 に平行するか、または導管 2 4 の近くの、電氣的に接地された電極または接地された別個の針が、標的部位内への電流の漏出を回避するため、または標的部位が患者もしくは動物などの生き物の部分であるときには標的部位へ電気ショックを与えることがないように、使用され得る。導管 2 4 の露出領域、および使用され得る任意の追加の針は、安全性向上のために電気絶縁材料で被覆されてもよい。

【 0 1 1 8 】

導波管 4 2 と一体であり得る任意選択の収束構造体 4 4 は、導波管 4 2 から受容されるエネルギーへの幾何学的な増幅の第 1 のステージを提供し、増幅された波エネルギーを導管先端 2 6 へ向けて伝播する。増幅は、例えば、典型的には  $> 1 \text{ kHz}$  の周波数では屈曲または縦モードで提供される。増幅された機械的波または音響波が導管先端 2 6 に到達すると、波のエネルギー、したがって導管 2 4 の構造内の機械的波または音響波エネルギーと関連付けられた粒子（例えば分子）変位もまた、導管先端 2 6 の端において収束構造体 2 6 b によって提供される幾何学的な増幅の第 2 のステージを経る。この実施形態では、導管 2 4 の管状側 2 6 a は、機械的波または音響波エネルギーにさらなる増幅を提供する収束構造体 2 6 b、ならびに使用中に標的部位に提供される音響波または機械的波エネルギーに起因して標的部位において変位される試料細胞を受容するためのチャンネル 2 6 c として斜面を提供する。

【 0 1 1 9 】

導管 2 4 は、限定されるものではないが、例えば、ステンレス鋼、真ちゅう、ニチノール、MRI 適合性金属、シリコン、ポリマー、またはセラミックなどの様々な医療用材料製であり得る。導管 2 4 はまた、限定されるものではないが、例えば、ニッケルめっき、PTFE、パリレン、セラミック、窒化シリコン、金、炭素、ダイヤモンド、または薬物などの様々な材料を使用して被覆されてもよい。代替的に、いくつかの実施形態において、導管 2 4 は、非被覆であってもよい。導管 2 4 のトポロジは、デバイス 1 0 の特定の用途に応じて選択され得る。この例示的な実施形態において、導管 2 4 は、中空チャンネル 2 6 c、ならびに斜面を形成するための角度付けされた壁 2 6 a および 2 6 b を含む。

【 0 1 2 0 】

1 つの例示的な実施形態において、導管 2 4 は、被覆されたまたは非被覆のステンレス鋼製であり、かつ少なくとも  $150 \mu\text{m}$  である針外径、および好ましくは寸法規格 1 4 ~ 3 4（すなわち、公称外径  $0.184 \sim 2.11 \text{ mm}$ ）を有する、使い捨て皮下注射針であり得る。皮下注射針は、1 つまたは複数のコアを有し得る。ダブルコアが存在する実施形態では、一方のコアは、薬剤または実体物を標的部位に送達するために使用され得、第 2 のコアは、標的部位から実体物または試料を抽出するために使用され得る。薬剤は、薬物または細胞または他の物質であり得る。他の実施形態においては、他の種類の針が使用され得る。

【 0 1 2 1 】



少なくとも1つの実施形態において、導管24の外表面および/または内表面は、限定されるものではないが、例えば、所望の場合には細胞のより良好な保存、または細胞抽出手技中により多くの細胞を切り離すためなどの様々な目的のために、(i)防腐性表面、(ii)試料抽出の向上、(iii)キャビテーション核形成部位、または(iv)導管24と標的部位における細胞との間ならびに導管24と抽出された試料との間の改変された相互作用のうちの少なくとも1つを提供するために被覆またはパターン化され得る。いくつかの実施形態において、導管24の端部分25の内表面および/もしくは外表面または導管24の外表面もしくは内表面において使用されるパターン内にエアポケットを作成することまたはトラップすることにより、伝播する機械的ソリトンまたは空間的に制御されたキャビテーションを生成することによって、より多くの細胞が切り離され得る。より具体的には、導管の内表面または外表面は、使用中に核形成部位を提供するために溝、穴、くぼみ、およびパターンのうちの少なくとも1つを含み得る。いくつかの実施形態において、細胞(組織細胞または他の物質の細胞など)が、特定のサイズおよび特定の性質を有する細胞成分を得るために制御された様式で崩壊され得るように、細胞は抽出され得、標的部位からの抽出後に、その細胞に対して異なる用途が適用され得る。

10

#### 【0122】

本明細書内の教示の1つの態様において、導管24と標的部位における組織との間および/または導管24と抽出された試料との間の改変された相互作用は、導管の内表面、導管24の外表面、および/または斜めの端部分25に対して異なる形状を使用し、特定の音響波または機械的波を生成するように変位信号源24を構成することによって達成され得る。例えば、本明細書内の教示に従う少なくとも1つの例示的な実施形態において、導管24の外表面および変位信号源14は、標的部位における導管24の挿入/抽出中の摩擦を低減し、「音の潤滑油」としての役割を果たすため、すなわち音響波または機械的波による摩擦の非化学的低減、ならびに吸引中に吸い込まれた試料細胞を無傷のままにするために使用され得る、表面波(漏れ波としても知られる)を導管24の外表面上に生成するように適合され得る。

20

#### 【0123】

本明細書内の教示に従う別の態様において、斜面形状は、導管24の端部分25において所望の音響波もしくは機械的波モードまたは試料抽出機序を制御または修正または増幅するように設計され得る。様々な形状を有する異なる導管端部分および斜面についての例示的な実施形態は、図1B~図1Gおよび図1M(側面図)ならびに図1H~図1K(上面図)に示される。

30

#### 【0124】

例えば、図1Bは、外表面に鋸歯パターン54のある管状壁52と平坦な斜面端部分56とを有する導管50を示す。鋸歯パターン54は、導管50の外周の周りに延在するが、導管50の管状壁52の一部分が取り除かれているため、鋸歯パターン54はテーパ付き部分54'を有するということが理解されたい。図1Cに示される代替的な実施形態において、導管60は、内表面に鋸歯パターン64のある管状壁62と平坦な斜面端部分66とを有し得る。鋸歯パターン64は、導管60の内周の周りに延在し、テーパ付き部分64'を有する。

40

#### 【0125】

これより図1Dを参照すると、そこに示されているのは、長い壁72から短い壁72'に遷移するようにテーパ付けされる管状壁を有する導管70の代替的な実施形態であり、壁72および壁72'それぞれの端部分74および74'は、例えば、針斜面上の凹領域と標的部位との間に比べて、針斜面上の凸領域と標的部位との間におけるより高いプリストレスなど、異なる量の力を標的部位に印加するゾーンを達成するために、斜面76が波状または正弦プロファイルを有するように湾曲される。

#### 【0126】

これより図1Eを参照すると、そこに示されているのは、長い壁84から短い壁84'に遷移するようにテーパ付けされる開口部を有する管状構造を有する導管80の代替的な実施

50

形態であり、壁の端部分は、斜面 8 6 が単一または複数の隣接する準凹形または指数関数的に収束するプロファイルを有するように湾曲される。この構造が、斜面 8 6 の近位端と比べて斜面 8 6 の遠位端において非常に高い変位振幅が達成されることを可能にする。代替的な実施形態において、壁 8 4 の端部分は、斜面 8 6 が完全な凹形プロファイルまたは異なる半径の湾曲を有することができるように形状付けされ得る。

【0127】

これより図 1 F を参照すると、そこに示されているのは、長い壁 9 4 から短い壁 9 4 ' に遷移するようにテーパ付けされる管状壁を有する導管 9 0 の代替的な実施形態であり、壁の端部分は、斜面 9 6 が、階段状、粒状、または鋸歯プロファイルを有するように形状付けされる。この構造は、斜面運動の前およびその最中の高い応力により標的部位との複数の接触点または応力点（例えば、 $2\text{ mm}^2$  の表面積を有する 1 つの斜面においては  $3 \sim 10^9$  個）を達成する。3 つの応力点を有する斜面は、階段状または鋸歯プロファイルに相当し得る一方、およそ  $1,000$  個の応力点を有する斜面は、粒状プロファイルまたはマイクロラフネスプロファイルに相当し得、およそ  $10^9$  個の応力点を有する斜面は、ナノラフネスプロファイルに相当し得る。

10

【0128】

これより図 1 G を参照すると、そこに示されているのは、大きなスパイク形状を有する上方部分 1 0 4 および下方部分 1 0 4 ' を有するようにギザギザになっている管状壁 1 0 2 を有し、その結果、斜面 1 0 6 が複数先端になっている、導管 1 0 0 の代替的な実施形態である。この構造は、高い材料変位振幅により斜面端における複数の作動点を達成する。

20

【0129】

これより図 1 H を参照すると、そこに示されているのは、斜面が収束構造体でありかつ円すい形状プロファイルを有するように内向きにテーパ付けされる端部分 1 1 4 を有する管状壁 1 1 2 を有する導管 1 1 0 の代替的な実施形態である。この構造は、導管 1 1 0 の開口部 1 1 6 の付近における作動を可能にする。

【0130】

これより図 1 I を参照すると、そこに示されているのは、端部分 1 2 6 が平坦な縁の付いた角状またはじょうご形状プロファイルを有するように、外向きに広がっているか、または分岐している側壁付きの端部分 1 2 4 を有する管状壁 1 2 2 を有する導管 1 2 0 の代替的な実施形態である。分岐構造は、斜面端において大きな変位を得るために（例えば図 1 H に提示されるものと類似して）別の視野角から観察されるときには同時に収束している場合があるが、標的部位と斜面との間に大きな接触面積を有する。これは、例えば、血管および神経などの線状組織構造から試料を得るために使用され得る。

30

【0131】

これより図 1 J を参照すると、そこに示されているのは、斜面 1 3 6 が三角形または V 字形状プロファイルを有するように端部分に切り込み 1 3 4 を有する管状壁 1 3 2 を有する導管 1 3 0 の代替的な実施形態である。これは、例えば、導管斜面の外縁上のすべての点において大きな変位を均一に達成するために使用され得る。

【0132】

これより図 1 K を参照すると、そこに示されているのは、中実部分 1 4 2 および様々な開口部のある通気部分 1 4 3 を有する管状壁と、斜面 1 4 6 のための円すい形状を有する収束構造体を形成するために内向きにテーパ付けされる壁を有する端部分 1 4 4 とを有する導管 1 4 0 の代替的な実施形態である。この構造は、導管端部分または斜面の付近における複数の点からの導管 1 4 0 の内側部分への標的部位からの物質の流入を可能にする。代替的な実施形態において、通気部分 1 4 3 は、格子状パターンもしくはらせん状パターンなどの異なるパターンの開口部、1 つ、2 つ、3 つ、またはそれ以上などの異なる数の開口部を有し得る。

40

【0133】

これより図 1 L を参照すると、そこに示されているのは、長い壁 1 4 6 から短い壁 1 4 6 ' に遷移するようにテーパ付けされる管状壁を有する導管 1 4 5 の代替的な実施形態である

50

。導管 1 4 5 の先端は、線状または直線である縁 1 4 7 ' および 1 4 8 ( 領域 A によって識別される ) を有する一方、縁 1 4 7 は、それぞれ領域 B および C によって識別される凹様部分および直線部分を有する。したがって、導管 1 4 5 は、複数の先端セグメント A、B、および C を有する階段状斜面を有すると説明されてもよい。この斜面は、先端領域 B 近くでは比較的薄い管壁を有し、急速に収束しないが、例えば、図 1 E の斜面と比べると、セグメント C では急速に収束する。これは、針先端近く ( 領域 B および C ) に比較的高い振幅の運動をもたらすが、潜在的には、図 1 E の斜面などの他の非常に薄い斜面端よりも耐久性がある ( すなわち、それほど容易に破損しない ) 。導管 1 4 5 は、例えば、針斜面上の凹様領域 ( すなわち、セクション A、B、または C の中心部 ) と標的部位との間と比べて、針斜面上の凸様領域 ( すなわち、セクション A と B もしくはセクション B と C との間の境界近くまたは針終端近く ) と標的部位との間におけるより高いプリストレスなど、異なる量の力を標的部位に印加するゾーンを有するプロファイルを有するものと見なされ得る。

10

#### 【 0 1 3 4 】

異なる導管実施形態の端部分および斜面の様々な形状は、細胞種類、細胞サイズ、細胞形状、細胞配向、細胞病理、細胞数、細胞種類、または細胞の任意の他の性質もしくは埋め込み構造および材料の任意の性質のうちの 1 つまたは複数によって選択的に細胞を切り離すために使用され得る。これは、斜面幾何学的形状が導管および斜面の異なる部分における変位を変化させることが予期されるため、異なる斜面幾何学的形状が異なる種類の作動をもたらすことが予期されることから達成され得る。さらには、異なる組織は、U S e F N A に対して異なって反応する ( 発明者らによって発見されたように ) 。したがって、試料の質は、斜面の性質に応じて異なり得ることが予期される。

20

#### 【 0 1 3 5 】

一般に、導管端部分 2 5 の斜面は、約  $0.1 \sim 180^\circ$  (  $0.1^\circ$  は非常に鋭い先端に相当し、 $180^\circ$  は終端が平坦な先端に相当する ) に及び得る平均開口角度を有し得、好ましくは、約  $5 \sim 45^\circ$  の範囲内にあり得る。平均開口という用語が使用されるのは、角度が、階段状もしくは鋸歯様の斜面またはラフネスのある斜面については規定するのは困難であり得るが、導管の先端において収束する導管の壁縁によって規定される角度であると見なされ得るためである。図 1 B ~ 図 1 L に示されるように、斜面形状は、大半の実施形態については収束性であり、特定の割合で直線的または指数関数的に収束している場合がある。斜面形状は、知られている関数または任意関数によって表現され得る幾何学的形状を有し得る。

30

#### 【 0 1 3 6 】

さらに、斜面の形状に応じて、いくつかの実施形態では、導管 2 4 の圧力および変位振幅は、斜面の開口角度が小さいときには特に、先端 2 6 において、特に 2 6 b において、または、導管 2 4 の端部分 2 5、およびより具体的には、針斜面構造体 2 6 b の稜角もしくは縁において、最も大きい。

#### 【 0 1 3 7 】

さらに、別の態様において、本明細書内の教示に従って説明される少なくとも 1 つの実施形態では、使用中の導管先端 2 6 の運動は、限定されるものではないが、例えば、切断力、断裂力、把握力、つまみ取る力、圧縮力、伸張力、せん断力、屈曲力、ぜん動力、およびねじり力など、標的部位において異なる種類の力または作用を及ぼすように制御される場合と制御されない場合がある。加えて、これらの力の大きさは、特定の音響波または機械的波を生成するように変位信号源 1 4 を構成することによって、ならびに十分な力および / または応力が標的部位において印加されて、目標物、例えば、標的部位における所望の細胞構成物、限定されるものではないが、細胞、細胞の群、細胞のクラスター、もしくは線維などの細胞外組織マトリックス、または特定の目標物の組織片もしくは軟 / 硬組織コアなどを切り離すように、導管端部分 2 5 について特定の形状を有することによって、制御され得る。組織片は、例えば、病理 ( 例えば、肉腫、腫瘍、または任意の他の組織病変 )、組織 ( 例えば、乳房、甲状腺、前立腺、関節軟骨、線維軟骨、腱、靱帯、肝臓、脾臓

40

50

、脳、神経、目、筋肉、膀胱、腎臓、心臓、骨髄などの軟組織；皮膚、胃腸（例えば、口腔、咽頭、食道、胃小腸、大腸、胆嚢、胆管）などの内層組織および粘膜；呼吸（例えば、肺、喉頭、気管支、小気道）；泌尿（例えば、尿管、膀胱、尿道）；女性生殖系〔子宮内膜、頸部、膣〕）、および硬組織（例えば、緻密骨、多孔質骨、軟骨下骨、または他の石灰化組織）のうちの１つまたは複数を含み得るが、これらに限定されない。実際には、針先端近くの標的部位内の圧縮力、伸張力、せん断力、およびねじり力は、変位信号源 14 が、導管 42 の収束構造体 44 近くに屈曲または縦運動を生成する縦波をもたらし、導管 24 内の屈曲または縦の定常波運動を達成して斜面 26b における高振幅の変位運動を達成する超音波サンドイッチトランスデューサを備える場合に達成され得る。変位の大きさは、一般に、 $> 1 \mu\text{m}$ であり、いくつかの用途では、好ましくは $> 10 \mu\text{m}$ である。いくつかの状況において、例えば、導管 24 の低い基本共鳴周波数では、変位の大きさは、屈曲運動中には、例えば $> 1 \text{mm}$ であり得る。

10

#### 【0138】

再び図 1A を参照すると、導管 24 は、例えば、圧力制御器 18 へのアルミニウムまたはポリプロピレンハブであり得るコネクタ 45 によってサンプリングデバイス 10 に接続されてもよい。コネクタ 45 は、標的部位から導管 24 を通って圧力制御器 18 へと向かう試料の流れ、または導管 24 および次いで標的部位への薬物の流れを可能にするために開口部を有する。圧力制御器 18 は、試料を得るために導管 24 を通じて低圧（すなわち、吸引圧力）を印加するように、または薬物もしくは他の実体物を標的部位に送達するために高圧（すなわち、送達圧力）を導管 24 に印加するように動作され得る圧力アクチュエータ 46 を備える。

20

#### 【0139】

少なくとも 1 つの例示的な実施形態において、圧力制御器 18 は、アクチュエータ 46 として動作するピストン付きの従来型の注射器を使用して実装され得る。ピストンは、導管 24 に向かって押すか、または導管 24 から離れる方へピストンを引くかのいずれかによってユーザがピストンを操作することを可能にするためにハンドル 47 を備える。ピストンはまた、リザーバ 20 の中身と相互作用するために使用されるヘッドまたはブランジャ 48 を含む。代替的な実施形態においては、ガス／水ポンプまたは圧電型ピコポンプが、ピストンの代わりに使用されてもよい。

#### 【0140】

30

使用中、ピストンを引くことによって低圧が印加され得、それにより、導管端部分 25 が目標物、例えば標的組織内にあるとき、導管 24 の中空構造／チャネル内に、および導管端部分 25 および先端 26 の付近において、吸引を達成する。次いでこれは、標的組織部位から導管端部分 25 のチャネル 26c 内への、および潜在的には、圧力制御器 18 内のリザーバ 20 内への、切り離された組織構成物の吸引またはぜん動並進を誘発する。例示的な実施形態は、標的組織と共に使用するという観点から本明細書内では説明されるが、本実施形態と共に使用され得る他の標的目標物が存在し得ることに留意されたい。

#### 【0141】

少なくとも 1 つの例示的な実施形態において、導管 24 またはリザーバ 20 は、光学センサ、電子センサ、または化学センサのうちの少なくとも 1 つを備え、使用されるセンサの種類に応じて、限定されるものではないが、pH、血糖、血圧、および酸素飽和度などの関連パラメータの使用時の標的部位における少なくとも 1 つの状態の測定値を得る。

40

#### 【0142】

本明細書内の教示に従って、針端部分 25 および導管先端 26 の構造体によって発せられる機械的波または音響波は、標的部位が存在する目標物に応じて細胞構成物を標的部位から切り離すことに寄与する、非線形音響現象、例えば、音響流、音響放射力、およびキャビテーションを標的部位の内側に生成することができる。さらには、標的部位は、細胞抽出手技の前、最中、または後に、診断または治療目的のために、機械的波または音響波によって改変され得る。実際には、標的部位の構造は、特定のユースケースシナリオにおいては、例えば、治療または診断目的のためにそれぞれ薬物または固定剤の浸透の向上を目

50

指して改変され得る。機械的波または音響波は、標的部位に貫通するときの長く薄い導管の摩擦または耐水圧を弱めるもしくは低減すること、または細胞の抽出を向上させることに寄与し得る。この作用は次いで、例えば感圧性細胞などの異なる種類の細胞を得るために、さらに深い部位においてさえも、微細導管／針の使用を可能にし得る。別の態様において、少なくともいくつかの実施形態では、目標物が生きている人間または動物であるときには、低下した耐貫通性は、皮膚レベルでの、または標的部位における、もしくは標的部位近くでの痛覚の低減に寄与し得る。この特徴は、限定されるものではないが、皮膚または他の組織内への、痛みを伴わないタトゥー用薬剤、例えば、薬物、造影剤、または柔軟電極など、様々な手技にとって有利であり得る。

#### 【 0 1 4 3 】

いくつかの実施形態において、図 1 M ~ 図 1 P および図 1 R に示されるものなど、導管 1 6 0 は、2つの同心円筒 1 6 2 および 1 6 4 を備えてもよく、それらは両方とも斜めの端を有する。円筒 1 6 2 および 1 6 4 の各々は、標的部位における組織との針相互作用の向上のために、例えば、サンプリングされるべき細胞をより効率的にほぐし取るために、導管 1 6 0 の任意の部分、好ましくは外側円筒 1 6 2 の斜面が、内側円筒 1 6 4 とは異なる方向に一瞬だけ動くような様式で、音響波または機械的波エネルギーを別個に受容するために別個の導波管に接続される。この動きは、例えば、水平、すなわち導管 1 6 0 の中心縦軸に平行の方向（図 1 M を参照のこと）、導管 1 6 0 の中心縦軸に対して垂直方向（図 1 N を参照のこと）、導管 1 6 0 の中心縦軸に対して半径方向（図 1 O を参照のこと）、またはねじり方向（図 1 P を参照のこと）であり得る。

#### 【 0 1 4 4 】

代替的な実施形態において、単一の針 1 7 0 が、異なる針半体 1 7 2 a および 1 7 2 b において異なる動きを有するために垂直に分割され得る（図 1 Q を参照のこと）。これは、第 1 および第 2 の針 1 8 2 および 1 8 4 を備える同心針 1 8 0 において使用され得、この第 1 および第 2 の針 1 8 2 および 1 8 4 は、同心であり、かつ異なる部分 1 8 2 a および 1 8 2 b ならびに異なる部分 1 8 4 a および 1 8 4 b をそれぞれ有するように同様に垂直に分割され、これらは互いに対して異なって動き得る（図 1 R を参照のこと）。

#### 【 0 1 4 5 】

図 1 M ~ 図 1 S の導管 1 6 0、1 7 0、および 1 8 0 の先に述べた構成は、例として提供されるものであり、針分割の数および場所、同心円筒および針先端の数、ならびに針の方向および動き（例えば、振幅、方向、音響波または機械的波モード）は、本明細書に示されるものに限定されない。さらに、いくつかの実施形態において、図 1 M ~ 図 1 S によって取り上げられた構成は、図 1 A ~ 図 1 L に示される例示的な構成と組み合わせられてもよい。

#### 【 0 1 4 6 】

これより図 2 A ~ 図 2 B を参照すると、そこに示されているのは、本明細書内の教示に従う 1 つの例示的な実施形態における導波管 2 5 0 の第 1 の部分の、それぞれ後部斜視図および前部斜視図である。結合組立体 2 5 0 は、音響／機械カプラ 3 8 と結合するための第 1 の結合領域 2 5 2、遷移領域 2 5 4、ならびに音響／機械カプラ 4 0 および導管 2 4 と結合するための第 2 の結合領域 2 5 6 を備える。

#### 【 0 1 4 7 】

導波管部分 2 5 0 の第 1 の結合領域 2 5 2 に最も近い遷移領域 2 5 4 の端部分 2 5 4 a は、変位信号源 1 4 からの音響波または機械的波エネルギーが直線の遷移領域 2 5 4 により効率的に伝送され得るように、遷移領域 2 5 4 の縦軸および変位信号源 1 4 の縦軸とは異なる縦軸を有する（この場合は、端部分 2 5 4 a は湾曲されるが、他の実施形態では、湾曲されなくてもよい）。同様に、第 2 の結合領域 2 5 6 に最も近い遷移領域 2 5 4 の端部分 2 5 4 b もまた、音響波または機械的波を遷移領域 2 5 4 から第 2 の結合領域 2 5 6 へ誘導するために、遷移領域 2 5 4 の縦軸とは異なる縦軸を有する（この場合、端部分 2 5 4 b は湾曲されるが、他の実施形態では、湾曲されなくてもよい）。いくつかの実施形態において、端部分 2 5 4 a および 2 5 4 b は同様の湾曲を有し得ることに留意されたい。

意図される場合、導波管部分 2 5 0 は、変位信号源 1 4 によって生成される変位信号の種類に応じて、2 5 8 または 2 5 8 a において高振幅の屈曲様（垂直）運動または縦運動を提供する。導波管部分 2 5 0 および 2 6 0 の組み合わせ（図 2 C ~ 図 2 D を参照のこと）は、導波管 2 5 0 から導管 2 4 への音響波または機械的波の省エネルギー伝送を達成するために、例えば、穴 2 5 9 および 2 6 6 を通過するねじを使用した、溝 2 5 8 および 2 6 8 内にある（組み立てられたとき）導管 2 4 の部分の周りの安定した圧縮を可能にする。

【 0 1 4 8 】

この例示的な実施形態において、第 2 の結合領域 2 5 6 は、上方表面 2 5 6 a および下方表面 2 5 6 b、第 1 の端領域 2 5 8 a および第 2 の端領域 2 5 8 b を有するチャンネル 2 5 8、ならびにいくつかの開口部 2 5 9（簡潔性のためそれらのうちの 1 つのみがラベル付けされている）を有するプレートのように形状付けられる。チャンネル 2 5 8 は、導管 2 4 の下方円周部分を受容するように形状付けされる。

10

【 0 1 4 9 】

第 2 の結合領域の下方部分 2 6 4 は、導波管 2 5 4 から導管 2 4 へ転送される音響または波エネルギーを増幅させるために上方導波管部分 2 6 0 上の対応する収束部分と連携する導波管 2 5 4 の収束構造体の下方部分 2 6 4 を形成するように円すいである。問題となっている用途のために最適であるように設計されるとき、この配置は、2 5 8 または 2 5 8 a において高振幅の屈曲様（すなわち、垂直）運動（例えば、吸引物の抽出）または縦様運動（例えば、軟組織コアの抽出）を提供して、導管 2 4 内で定常屈曲波を達成する。薬物送達の場合、導管 2 4 内の波モードは、針近くの音場を変化させることが予期される。これが、音場（例えば、方向または強度分布）、したがって、薬物送達方向および場所を変化させることを可能にし得る。

20

【 0 1 5 0 】

これより図 2 C ~ 図 2 D を参照すると、そこに示されているのは、1 つの例示的な実施形態における第 2 の導波管部分 2 6 0 の下部斜視図および上部斜視図である。第 2 の導波管部分 2 6 0 は、上方表面 2 6 2 a および下方表面 2 6 2 b を有するプレートのように形状付けられた本体 2 6 2 を有する。第 2 の導波管部分 2 6 0 はまた、収束構造体の上方部分 2 6 4、チャンネル 2 6 8、および開口部 2 6 6（簡潔性のためそれらのうちの 1 つのみがラベル付けされている）を備える。

【 0 1 5 1 】

30

チャンネル 2 6 8 は、導管 2 4 の上方円周部分を受容するようにサイズ決定される。チャンネル 2 6 8 の縦軸は、第 1 の導波管部分 2 5 0 のチャンネル 2 5 8 の縦軸と整列される。同様に、開口部 2 6 6 の場所が第 1 の導波管部分の開口部 2 5 9 の場所に対応するため、結果として、開口部 2 5 9 および 2 6 6 は、導管 2 4 がチャンネル 2 5 8 および 2 6 8 内へ置かれた後に留め具を受容することができる。

【 0 1 5 2 】

収束構造体の上方部分 2 6 4 は、チャンネル 2 6 8 の第 1 の端部分 2 6 8 b から収束構造体の上方部分 2 6 4 の中間部分 2 6 4 c に外向きに広がっている円すい形状を有する第 1 の領域 2 6 4 a を有する。中間部分の反対側では、収束構造体の上方部分 2 6 4 は第 2 の領域 2 6 4 b を有し、この第 2 の領域 2 6 4 b は、第 1 の領域 2 6 4 a と同様に形状付けられるが、第 2 の領域が中間部分 2 6 4 c からチャンネル 2 6 8 の第 2 の端部分 2 6 8 a へ内向きにテーパが付いたテーパ付き円すい形状を有するように、配置が逆である。意図される場合、この配置は、2 6 8 a において高振幅の屈曲様（垂直）運動を提供して、導管 2 4 内で定常屈曲波を達成する。

40

【 0 1 5 3 】

これより図 3 A ~ 図 3 C を参照すると、そこに示されているのは、本明細書内の教示に従うサンプリングデバイス 3 0 0 のプロトタイプの一部の例示的な実施形態の上面図、側面図、および前面図である。この例示的なプロトタイプにおいては、サンプリングデバイス 3 0 0 は、結合組立体 3 1 6、圧力制御器 3 1 8、リザーバ 3 2 0、ハウジング 3 2 2、ならびに導管端部分 3 2 5 および導管先端 3 2 6 を有する導管 3 2 4 を備える。結合組

50

立体 3 1 6 は、音響カプラ 3 3 8 および 3 4 0、導波管 3 4 2、ならびに収束構造体 3 4 4 を備える。導管 3 2 4 は、例えば、圧力制御器 3 1 8 へのアルミニウムまたはポリプロピレンハブであり得るコネクタ 3 4 5 によってサンプリングデバイス 3 0 0 に接続される。圧力制御器 3 1 8 は、試料を得るために導管 3 2 4 を通じて低圧（典型的には、動作環境の圧力より低い、例えば  $< 1 \text{ atm}$  または、目標物、例えば標的組織内より低い圧力）を印加するように、または、薬物もしくは他の実体物を標的部位に送達するために高圧（典型的には、動作環境の圧力よりも高い、例えば  $> 1 \text{ atm}$ 、または目標物、例えば標的組織内より高い圧力）を導管 3 2 4 に印加するように動作され得る圧力アクチュエータ 3 4 6 を備える。この例示的な実施形態において、圧力制御器 3 1 8 は、ハンドル 3 2 7 およびプランジャ 3 4 8 を備えるピストン付きの従来型の注射器である。この実施形態は、導管先端 3 2 6 における高振幅変位（例えば  $> 1 \mu\text{m}$ ）による屈曲定常波運動の導管 3 2 4 への伝送と一緒に、標的部位から試料を効率的に得ることを可能にする。カプラ 3 4 2 の音響インピーダンスは、結合組立体 3 1 6 内の大きい材料変位を得るために十分に低くなければならない。ハウジング 3 2 2 内に包含されたトランスデューサは、信号生成器ユニットに接続された電力増幅器に接続された。

10

#### 【 0 1 5 4 】

これより図 3 D を参照すると、そこに示されているのは、本明細書内の教示に従うサンプリングデバイス 3 5 0 の別のプロトタイプの一部の例示的な実施形態の側面図である。サンプリングデバイス 3 5 0 の要素のうちのいくつかは、サンプリングデバイス 3 0 0 のものと類似しており、同様に番号付けされる。ハウジング 3 5 2 は、ハウジング 3 2 2 と類似している。しかしながら、サンプリングデバイス 3 5 0 は、異なる結合組立体 3 5 6 を有する。結合組立体 3 5 6 は、「J 字」形状を有する一方、デバイス 3 0 0 の結合組立体 3 1 6 は、伸張された「S 字」形状を有する。結合組立体 3 5 6 は、第 1 のカプラ 3 5 4 と、第 1 の端部分 3 5 7 a、第 2 の端部分 3 5 7 b、遷移領域 3 5 7 c を有する導波管 3 5 7 とを備え、導波管 3 5 7 の中心縦軸の配向は、変位信号源からの音響波または機械的波エネルギーが導波管 3 5 7 の端 3 5 7 e から導管 3 2 4 に誘導され結合されるように変化する。

20

#### 【 0 1 5 5 】

導波管 3 5 7 は、導管 3 2 4 の一部分を受容するためのチャネル 3 5 8、および、互いに機械的接触状態にある導波管 3 5 7 および導管 3 2 4 を堅く保持するためのねじなどの留め具 3 5 9 を備える。これは、導波管 3 5 7 の断面図を示す図 3 E により良く示される。この図では、留め具 3 5 9 は開位置にあり、導管 3 2 4 がチャネル 3 5 8 内に受容された後、留め具 3 5 9 は、閉じ位置へと締められる（留め具の上部は側面（図 3 D に示されるような）からは見えなくてもよい）。いくつかの場合において、ねじは、拡大したヘッドを有しない場合がある。導波管 3 5 7 の端 3 5 7 e は、導波管 3 5 7 および変位信号源（図示されない）を互いに機械的接触状態に維持するカプラ 3 5 4 の開口部（図示されない）内に受容される。導波管 3 5 7 の形状は、特定の音響波または機械的波モード、例えば、導波管材料内の機械的波の形状および速度に応じて固有モードが使用中に有効にされることを可能にし得る。

30

#### 【 0 1 5 6 】

これより図 4 A を参照すると、そこに示されているのは、導管 3 7 4 の端部分 3 7 5 および先端 3 7 6 における変位エネルギーに対する音響波または機械的波モード制御を達成するために、変位信号源 D S 1、D S 2、または D S 3 を結合組立体 C A 1、C A 2、または C A 3 をそれぞれ介して、サンプリングデバイス 3 7 0 の導管 3 7 4 に結合する異なるやり方を示す例示的な実施形態 A 1 である。いずれの場合においても、変位信号源 D S 1、D S 2、または D S 3 は、対応する結合組立体 C A 1、C A 2、または C A 3 へ典型的には導管 3 7 4 の縦中心軸と非平行である方向に伝播される音響波または機械的波を生成する。この例示的な実施形態においては、変位信号源 D S 1、D S 2、または D S 3 のうちの 1 つのみが導管 3 7 4 に結合される。一般に、変位信号源 D S 1 および結合組立体 C A 1 の場合のように、所与の結合組立体がある角度で導管 3 7 4 に接触するとき、意図さ

40

50

れる音響波または機械的波モード生成は、単一の変位信号源および単一の結合組立体を使用して達成され得る。この角度は、使用中の所望の針先端作用および材料変位を達成するのに有益である音響波または機械的波モードを向上させるように選択され得る。例えば、いくつかの場合において、導管の縦中心軸に直交する作動は、導管の縦中心軸の方向における作動よりも効率的に屈曲波を生成し得る。

#### 【0157】

複数の変位信号源および複数の結合組立体が異なる方向、例えばX方向、Y方向、Z方向のうちの少なくとも2つ（図4Cの例A3、A4を参照のこと）から、またはある角度（図4AのA1を参照のこと）で、導管に導入される実施形態においては、導管の選択点が図4E～図4Fの例A7～A17に示されるように制御運動を提供することができる音響波または機械的波モードが生成され得る。制御運動のこの点は、導管の端部分375および/もしくは導管先端376（図4Dの例A18を参照のこと）、または導管先端の斜面の鋭い縁もしくは平坦な領域上の点、または導管上の任意の他の所望の点であるように選択され得る。例えば、導管の固有モードに対応する共鳴周波数である場合とそうでない場合とがある機械的変位信号の周波数は、導管シャフトに沿ったおよび/または導管の端部分の近くの意図される場所での動きを最大限にするように、周波数の群から選択され得る。

10

#### 【0158】

これより図4Bを参照すると、そこに示されているのは、2つ以上の変位信号源DS4～DS9および対応する結合組立体CA4～CA9を1列に置くことによって音響波または機械的波モード制御を可能にする1つの例示的な実施形態である。カプラCA4～CA9は、物理的に同じであっても異なってもよい（例えば、それらは、同じまたは異なる材料、形状、およびサイズを有し得る）。変位信号源DS4～DS9は、意図される音響波または機械的波モードの向上を達成するために、時間遅延を伴った連続的または組み合わせられた変位インパルスをもたらし得る。

20

#### 【0159】

これより図4Cを参照すると、カプラ組立体はまた、導管の外表面または内表面上に音響波または機械的波モードを作成するために、針表面に接線方向に接触することができる（例A5～A6を参照のこと）。この手法は、例えば、伝播波または定常波方式で導管24のねじれ運動を達成するために使用され得る（例えば、図1Pまたは図4Eを参照のこと）。例えば、変位信号源を駆動するために正弦信号が使用されてもよい。複数の変位信号源および導波管の場合、駆動信号は、互いに対して連続的または同時（同位相または非同位相）であり得る。

30

#### 【0160】

図4C～図4Fにおいて、小点は導管の先端を示し、導管の内表面および外表面をつなぐ線は2つの異なる表面の「分離線」を示し、これら2つの異なる表面は、それらが接する所では平行でなくてもよいことに留意されたい。ランセットは、典型的には、導管の先端近くで接する2つの鋭い刃を有する。

#### 【0161】

本明細書内の教示に従う少なくとも1つの例示的な実施形態において、音響波および/または機械的波モード制御は、変位信号源を電子的に制御することによって達成され得、それが導管に沿った異なる点における運動軌道の組織依存および/または用途依存の選択を可能にする。例えば、結合組立体が導管に結合される結合場所に応じて、およびこの場所での結合角度に応じて、音響波または機械的波の形状（例えば、パルス、バースト、連続波、インパルス、ホイップラッシュ、チャープ、予め規定された雑音、不規則雑音、衝撃波、正弦、鋸歯、方形/ボックスカー）が選択され得、ならびに、動作の主たる周波数またはいくつかの周波数のうちの1つまたは複数、波繰返し率、遅延、振幅、および直線性/非直線性、所望の変位軌道が、導管上の選択された点において得られ得る。

40

#### 【0162】

波の種類の選択は、導管の特定の部分において所望される動きの種類に依存する。例えば、短パルス（例えば、パルス、インパルス、または衝撃波）は、導管先端において瞬間的

50



作用を有するために選択され得る。短パルスは、導管も複数の周波数で共鳴させ得る広帯域周波数成分を有する。代替的に、導管を特定の周波数で共鳴させることが望まれる場合、時として、狭帯域周波数成分を有する選択された周波数でロングバーストまたは連続波を使用することがより好ましい場合があり、これは、1つの周波数を選択することにより屈曲共鳴モード（すなわち、定常波）の励起を可能にし得る一方、別の特定の周波数を選択することにより縦共鳴モードを励起し得ることから、有利である。

#### 【0163】

例えば、図4Cの例示的な実施形態A3を検討すると、結合組立体CA9およびCA10は、導管上の同じまたは異なる長手位置で結合され、変位信号源は、正弦屈曲運動を、典型的には同時に、導管上にもたらして、リサージュパターンをもたらすことができる。例えば、結合点における屈曲運動が正弦であり、両方の運動の周波数および位相がZ軸およびX軸に沿って同じであり、変位振幅がこれらの軸に沿って同じまたは異なり得る場合、対角線様の変位運動が、結合点においてX-Z平面上に生成され得る。

10

#### 【0164】

別の例として、時間相差が2つの変位信号源によって生成された信号間で $\pi/2$ であり、屈曲波の変位振幅（すなわち、変位信号源からの強度）が同じである場合、結合点での円運動またはねじれ運動が生成される（例えば、図1Pおよび図4Eの実施形態A13を参照のこと）。さらに別の例として、変位振幅が異なる場合、楕円運動が生成され得る。X軸上の変位振幅がゼロの場合、Z軸に沿った線形運動が生成され得る。Z軸上の変位振幅がゼロの場合、X軸に沿った線形運動が生成され得る。第1および第2の変位信号源ならびに第1および第2の結合組立体に加えて第3の変位信号源および第3の結合組立体を有する別の実施形態においては、変位運動は、Y軸上に生成され得、以前の変位運動は、3次元での針先端の変位運動制御のために生成され得る。

20

#### 【0165】

上に述べた合計した音響波または機械的波が針先端に伝播されるとき、針先端の変位運動制御は、結合点におけるものと同様に達成され得る。変位信号源における既定の変位関数が、針の遠位端の制御された運動を可能にする。変位関数は、知られている関数または任意関数によって規定され得る。導管の遠位端の幾何学的形状に応じて、導管端は、このように標的部位において特定の運動、例えば、搔爬/摩耗、剥離、または切断運動などを実施するようになされ得る。異なる軸（X、Y、およびZ軸、ねじれ/回転軸）に沿った複雑な変位運動により、針端部分および針先端の複雑な変位運動を制御することが可能になる。

30

#### 【0166】

例えば、変位信号源の駆動周波数は、屈曲共鳴モードを達成し、標的を搔爬または摩耗することに使用され得る導管先端の上下運動に折り目を付けるように選択され得る。代替的に、駆動周波数は、切断効果を達成するために、縦運動を達成して前後運動を達成するように選択され得る。別の例として、屈曲運動および縦運動の組み合わせが、剥離のようなまたは掬い取りのような作用を実施するための、例えば、リサージュパターンなどの特定の機能を実施するための特定のパターンに従って動くように導管先端において達成され得る。

40

#### 【0167】

本明細書内の教示に従う少なくとも1つの例示的な実施形態において、異なる音響源からの音響波の組み合わせが、図4Fの例A16に示されるようにY方向における斜面の動きを増幅させるために対応するカブラを通じて導管へ導入され得る。パラメータ値の別の組み合わせは、先に説明されるように、X方向（図4EのA10を参照のこと）またはZ方向（図4Eおよび図4Fのそれぞれ例A9およびA15を参照のこと）における斜面の動きを増幅するために適用され得る。例えば、周波数は、導管内に縦共鳴を生成するために異なる源から選択され得る。

#### 【0168】

本明細書内の教示に従う少なくとも1つの実施形態において、パラメータ値の別の組み合

50

わせは、回転運動（４Ｅおよび４Ｆのそれぞれ例Ａ７およびＡ１４を参照のこと）、ねじれ運動（図４Ｅの例Ａ１３を参照のこと）、またはピッチ／ヨー／傾斜様の運動（図４Ｆの例Ａ１７を参照のこと）を達成するために適用され得る。図４Ｅの例Ａ８、Ａ１１、もしくはＡ１２に示されるものなどの他の複雑な軌道、または任意形状の軌道（図４Ｆの例Ａ１７を参照のこと）もまた達成され得る。パラメータ値の決定は、以前に説明されるような同様の手法に従う。

#### 【０１６９】

図４Ｇに実証されるように、レーザドプラ振動計を使用すると、最大屈曲定常波は、針先端から（０～１６ｍｍの距離に沿って）針の近位端に向かう０．５ｍｍ段と特徴付けられた。数マイクロメートルの変位を伴う屈曲運動が達成され得る。この結果は、変位信号につ

10

#### 【０１７０】

別の態様において、本明細書内の教示に従う少なくとも１つの実施形態では、音響波または機械的波モード制御は、効率的な試料抽出のために特定の組織または病理に特化し得る斜面運動を達成するように、ならびに限定されるものではないが、例えば、組織コア、細胞コア、組織構成物、細胞、および間質液などの特定の目標物を選択的に得るように構成され得る。これは、（実験的に決定され得る）先に列挙される目標物のうちの１つと共に使用するのにより好適である特定の種類の運動（すなわち、ねじれ、屈曲など）を達成するために音響波または機械的波モード制御を使用することによって達成され得る。

20

#### 【０１７１】

例えば、これより図４Ｈ～図４Ｊを参照すると、そこに示されているのは、（１）導管の遠位端部分において屈曲波モード（図４Ｈを参照のこと）、（２）カプラに隣接する導管の近位部分において屈曲波モード（図４Ｉを参照のこと）、および（３）導管の遠位端部分において縦モード（図４Ｊを参照のこと）を達成するための、図１Ａに示される導管および導波管の例示的な実施形態のための有限要素法（ＦＥＭ）シミュレーションを使用するシミュレーションデータである。これらのモードは、デバイスの特定の物理的特性（すなわち、材料、カプラ幾何学的形状）に基づいて変位信号源に対して特定の動作パラメータを使用することによって実施され得る異なる固有モードである。

#### 【０１７２】

シミュレーションのための幾何学的パラメータは、（ａ）図１Ａの導波管、（ｂ）土台（例えば要素４５）から斜めの端までの８０ｍｍの導管長さ、（ｃ）導波管先端（収束構造体４４に隣接しかつその右側－すなわち、端領域２５８ａおよび２６８ａ）と斜めの端との間の５２ｍｍの距離、（ｄ）導管のそれぞれ０．５５２１ｍｍおよび０．８ｍｍの内径および外径、ならびに（ｅ）斜面長さが３．１２ｍｍである（斜面開始と導管の鋭い先端との間のｚ座標差分）を使用することを含んだ。

30

#### 【０１７３】

シミュレーションのための材料パラメータは、すべての材料が線形弾性材料であるように指定することを含んだ。具体的には、導管および導波管は、 $7850\text{ kg/m}^3$ の密度、 $200\text{ GPa}$ のヤング率、および０．３３のポアソン比を有する「構造鋼」製であるとして指定された。導管の土台の周りのコネクタ４５は、 $1,430\text{ kg/m}^3$ の密度、 $6,9814\text{ GPa}$ のヤング率、および０．３９のポアソン比を有する「ＰＥＴ」材料製であるとして指定された。温度は、シミュレーション中は一定であると仮定された。

40

#### 【０１７４】

シミュレーションのための境界条件は、（ａ）導波管土台縁の変位がゼロである、（ｂ）導波管および導管ならびに導管およびコネクタ４５が完全な接触結合を有する、例えば、一緒に溶接される、ならびに（ｃ）シミュレーションモデルは、左右対称（すなわち、ｙ軸に沿って）を有し、導管方向（すなわち、ｚ軸）に沿ってまたは上下方向（すなわち、ｘ軸）に対称を有しないが、いくつかの部分ではｚ軸においては対称であってもよい、と指定することを含んだ。

50

## 【 0 1 7 5 】

これらの図に示される変位振幅は、可視化の目的のために故意に誇張されていること、またこれらの振幅は実際には数ミクロンから数十または数百ミクロンにまで及ぶことに留意されたい。しかしながら、図中、これらの振幅は、0 から 1 までに及ぶようにスケールリングされており、1 は各図中の最大変位を示し、0 はゼロ変位を示す。明るい陰影は変位がわずかであるか、または変位がないことを示す一方、暗い陰影は大きい変位を示すということにも留意されたい。

## 【 0 1 7 6 】

図 4 H ~ 図 4 J の各々は、異なる共鳴モードを代表するものである。これら 3 つの例における周波数など、異なる超音波パラメータの選択によって、( 1 ) どの波モードが生成されるかを制御することができ、( i i ) 波モードは導管の選択された場所で随意に生成され得る。これは、以下の実施例に示されるような様々な利益を有し得る。

実施例 A : 波モードは、導管の遠位部 ( すなわち、端部分 ) が動く間、導管の近位部は静止するように選択され得る。これは、作動を実施するために遠位端部分を依然として作動させながらも近位端が作動されないように試料を導管の近位端内へ ( またはリザーバ 2 0 内へ ) 吸い込むのに有用であり得る。これは、近位端における細胞融解を低減し、組織試料の場合には得られた試料のより良好な組織アーキテクチャを維持する ( これが患者安全性も改善し得る ) ことを助け得る。

実施例 B : 波モードは、導管の遠位部 ( すなわち、端部分 ) が静止したままでありながら導管の近位部において作動を達成するように選択され得る。これにより、導管の近位部が作動される一方で、導管の遠位部が目標物または患者の内側にあることを可能にする。これにより、固定剤が使用される場合に導管の近位部内 ( またはリザーバ内 ) での試料固定の向上を可能にし得、その上、目標物または患者をいかなる不必要な音曝露にさらさない ( これが患者安全性を改善する ) 。

実施例 C : 超音波パラメータは、導管の遠位部内での意図されるモード ( 例えば、屈曲または縦 ) を励起するように調節され得る。これは、本明細書に説明されるような様々な利益を有し得る。

実施例 D : 波モードは、導管の近位および遠位端部分が同じまたは異なる波モードで同時に作動され得るように選択され得る。例えば、導管の遠位端部分は、縦波モードで励起され得る一方、近位端部分は屈曲波モードで励起され得、この屈曲波モードは、導管の近位部分における変位作用が固定剤 ( 使用される場合 ) の作用を向上させ得る間に、切断作用を達成して導管の遠位部分近くの軟組織コアを得るために使用され得る。

実施例 E : サンプリングされた材料はリザーバ内にあり、近位の導管作用は、( 1 ) 固定剤がサンプリングされた細胞に入るのに必要とされる時間を低減するように ( それが、より良好な細胞 / R N A 保存をもたらし得る ) 、または ( 2 ) 生検作用を向上させるために微小気泡が U S イメージング中の U S 造影剤または超音波マイクロアクチュエータとして使用され得るように、リザーバの内側の流体内に、その流体を目標物内に注入する前に微小気泡を生成するように波モードを選択することなどによって、サンプリングされた材料を機能的にするために使用され得る。

実施例 F : 導管の近位部における波モードは、リザーバの中身を活性化させるために使用され得、このリザーバの中身はその後、細胞、または、放射力、音響流 ( 例えば、エッカート、シュリヒティング、またはレーリー流 ) 、一次 / 二次 B j e r k n e s 力、およびキャピテーションを使用して達成され得る運動 / 流体 / 細胞 / 組織並進における粒子として送達され得る。

実施例 G : 縦、屈曲、および半径波モードの重畳が、ぜん動または触診に類似した導管に沿った実体物の動きを促進するために使用され得る。重畳は、定常波を生成するために使用され得る。

実施例 H : 異なる波モード間の円滑な遷移は、圧力センサを使用することによって、および圧力アクチュエータ 4 6 のヘッドまたはプランジャ 4 8 の位置付けによって調整され得る。例えば、圧力センサ ( 図示されない ) は、共鳴を検出するために使用され得、プラン

10

20

30

40

50

ジャ４８は、検出された共鳴に基づいてリザーバ２０内の共鳴を修正するために使用され得る。針共鳴は、共鳴がリザーバ内に発生するときを特定するために圧力センサを使用することによって電氣的に制御され得ることが予期される。

【０１７７】

別の態様において、本明細書内の教示に従う少なくとも１つの実施形態では、音響波または機械的波モード制御は、導管の所望の場所において制御されたキャビテーションを達成するように構成され得る。慣性キャビテーションは、例えば、負の圧力振幅、核形成部位の存在、印加された周波数、および音場の履歴に強く依存する閾値現象である。導管近くの音場の知識、および超音波処理パラメータに対する時間制御により、キャビテーション部位を制御することが可能になる。核形成部位、すなわち、微小気泡を、導管を通じて標的部位に導入することによって、キャビテーションは、導管の遠位端の付近に効率的に制限され得る。核形成部位は、ガスをトラップすることができる溝、穴、くぼみ、またはパターンを導管の内表面または外表面上に生成することによって達成され得る（これらのいくつかの例は図１Ｂ、図１Ｃ、図１Ｆ、および図１Ｋに示される）。これは、図１１に示される実験結果に関してさらに論じられる。

10

【０１７８】

別の態様において、本明細書内の教示に従う少なくとも１つの例示的な実施形態では、定常波は、標的部位から得られた物質をサンプリングデバイスのリザーバへ並進させるために導管の内側に生成され得る。代替的に、導管の内側の定常波は、例えば、細胞核、小細胞、大細胞、小組織構成物、大組織構成物のように、大型化の程度など、特定の特性に従って、標的部位から得られた物質を配置するために使用され得る。物質（目標物）に対して作用する力および目標物の速度は、例えば、機械的波または音響波を作成するために変位信号源に提供される電気駆動信号の振幅および周波数を修正することによって制御され得る。これは、定常波が、周囲媒質（例えば、間質液、固定剤、または生理食塩水）についての粒子サイズ、形状、および音響インピーダンスに応じて粒子をより速くまたはより遅く並進させることができる力勾配を生成することができるためである。したがって、粒子は、粒子の性質に従って導管内で順序付けされ得る。

20

【０１７９】

これより図５を参照すると、そこに示されているのは、従来型のＦＮＡ（上の列）を使用して、および本明細書内の教示に従うＵＳｅＦＮＡ（下の列）を使用してウシ肝臓から抽出された組織試料である。図５に説明される試料を獲得するため、正弦波超音波バースト（３００サイクル／バースト、バースト繰返し周波数３０Ｈｚ）を、機械的変位信号を達成するために３１．２１ｋＨｚの中心周波数で生成した。従った詳細な実験プロトコルは表１に示される。

30

【０１８０】

40

50

## 【表 1】

表1. 実験プロトコル

ステップ番号	USeFNA	従来型のFNA
1	注射器を5m l マークまで減圧してプランジャを保持する	注射器を5m l マークまで減圧してプランジャを保持する
2	針を試料内に挿入する	針を試料内に挿入する
3	注射器を20m l マークまで減圧してプランジャを保持する	注射器を20m l マークまで減圧してプランジャを保持する
4	超音波をオンにする	N/A
5	10秒間待つ	10秒間待つ
6	超音波をオフにする	N/A
7	プランジャを解放して減圧を緩和する	プランジャを解放して減圧を緩和する
8	試料から針を回収する	試料から針を回収する
9	注射器を圧迫して、収集した物質を針からガラススライド上へ排出する	注射器を圧迫して、収集した物質を針からガラススライド上へ排出する

10

20

## 【0181】

したがって、少なくとも1つの実施形態において、導管が標的部位に置かれたときに標的部位から実体物を得るために、リザーバを有する圧力制御器、導管、および機械的変位信号を生成するための変位信号源を有するデバイスを使用する方法が提供され、機械的変位信号を生成する前に、本方法は、圧力制御器を作動させて圧力制御器のリザーバについて第1の体積設定にすることと、導管を標的部位内へ挿入することと、圧力制御器を作動させて圧力制御器のリザーバについて第2の体積設定にすることであって、第2の体積が第1の体積より大きい、こととを含む。例示的な試験において、第2の体積設定は、第1の体積設定の値の4倍であった。しかしながら、他の場合において、第2の体積は、第1の体積よりもはるかに小さい、またははるかに大きい場合がある。加えて、いくつかの場合において、第1の体積は、例示的な試験において使用される5 m l 設定よりもはるかに小さい、またははるかに大きい場合がある。

30

## 【0182】

機械的変位信号は、第1の時間期間にわたって生成され、この第1の時間期間の後に圧力制御器が、減圧を緩和するように作動され、それにより標的部位から実体物を得て、次いで導管が標的部位から回収される。これは、リザーバの体積設定を調節して元に戻すこと、または第2の体積と関連付けられた設定よりも低い別の設定に調節することを伴い得る。

## 【0183】

標的部位から導管を回収した後、圧力制御器は、得られた実体物をガラススライド上またはコンテナ内に排出するように作動される。

40

## 【0184】

代替的に、機械的変位信号を生成している間、本方法は、標的部位から実体物を得ること、または第2の実体物をリザーバからもしくは導管から標的部位に送達することを含み得る。

## 【0185】

別の代替案において、機械的変位信号を生成している間、本方法は、導管を標的部位内へ挿入すること、または導管を標的部位から取り除くことを含み得る。これは、生検または薬物送達中の耐貫通性の低下および患者にとっての痛みの低下を結果としてもたらし得る

50

ために有利であり得る。

#### 【0186】

別の代替案において、機械的変位信号を生成している間、本方法は、標的部位の内側または外側での導管または導管先端の並進、傾斜、または回転を達成するために、デバイスを操作者の手またはロボティクスを使用して動かすことを含み得る。

#### 【0187】

したがって、US e FNAは、本明細書内の教示に従って、実体物抽出または実体物送達中のデバイスの並進、傾斜、および/または回転と組み合わせられ得る。US e FNAおよびデバイスのこのような運動の組み合わせは、図6Aおよび図6Bに実証されるように、より大きな収率およびより良好な再現性をもたらし得る。

10

#### 【0188】

図5に示される結果は、機器が操作者の手によって意図的に動かされないときには、FNA ( $n = 6$ ) (超音波無し)と比較して、US e FNA ( $n = 6$ )では平均してより大きい体積の組織試料が抽出され得ることを実証する。

#### 【0189】

図6Aは、(i)機器が静止している従来型のFNA ( $n = 10$ )、(ii)機器が移動されている(例えば、注射器および針は、進入角度を変化させながら針の中心軸に対して回転された)従来型のFNA ( $n = 9$ )、(iii)機器が静止状態に保持されている本明細書内の教示に従うUS e FNA ( $n = 10$ )、および(iv)機器が移動されている(例えば、注射器および針は、進入角度を変化させながら針の中心軸に対して回転された)本明細書内の教示に従うUS e FNA ( $n = 10$ )を用いて得られたウシ肝臓試料の重量を提示する。超音波設定および試料獲得プロセスは、図5に示されるデータを獲得するために使用されたものと同じであったが、以下の例外があった：実験(ii)および(iv)において、機器はステップ5の間に移動された(表1を参照のこと)。使用した設定を用いた得られた試料体積は、移動有りの従来型のFNA(標準FNAと等価である)と比較してUS e FNAでは機器移動無しまたは有りで平均して2.1倍および5.6倍大きかった。図6Bは、(i)~(iv)のように上に説明される異なる手法を用いて得られた試料質量の変動係数(%)を提示する。この結果は、変動係数が、機器移動無し( $CV\% = 43\%$ ,  $n = 10$ )または有り( $CV\% = 18\%$ ,  $n = 10$ )のUS e FNAと比較して、従来型のFNA(移動有り、 $CV\% = 57\%$ ,  $n = 9$ )ではそれぞれ13%および38%大きいことを実証する。この結果は、US e FNAが、組織から抽出される試料の体積を著しく増加させると同時に、ユーザ内の再現性を向上することを示唆する。

20

30

#### 【0190】

これより図7を参照すると、そこに示されているのは、本明細書内の教示に従うUS e FNAが組織ファントム内に薬剤を送達する能力を実証する画像である。光学的に透明なゼラチン(約5% w/v)をファントムとして使用し、17% w/v Winsor & Newton黒インクを薬物代用物として使用した。対照群の処置は、超音波の印加無しに皮下注射針をゼラチン内に貫通することで構成された。調査対象の処置は、皮下注射針をゼラチン内に貫通し、その後超音波を5または20秒間印加すること(すなわち、30kHzでの正弦波超音波バースト、バースト繰返し周波数55Hz)で構成された。超音波曝露に続いて、ゼラチン内への黒インクの送達(皮下注射針先端の場所から垂直および水平に)は、超音波無しの対照群と比較して、超音波曝露の5秒後に観察された(黒矢印)。送達は、超音波処理時間が20秒まで増加したときに顕著であった(水平送達の向上、白矢印)。

40

#### 【0191】

これより図8Aを参照すると、そこに示されているのは、ゼラチンの内側の薬剤の送達における超音波出力と浸透との関係を例証する実験的な試験結果である。本実験は、特注の増幅器、HP33120A関数発生器、および図1Aのサンプリングデバイスプロトタイプの使用を伴った。試料は、4.8% w/vゼラチン(すなわち、200mLのイオン交換水へ10gのゼラチン粉末)であった。試料を攪拌し、60℃超に加熱した。次いで

50

、3.5 mLのゼラチン溶液の体積を、4つの透明な面を有する4.5 mLキュベット内へ注いだ。1つのキュベットは1つの試料に対応する。次いで、実験が実施される前に試料を1時間超冷蔵庫内で冷却した。実験には造影剤(CA)も使用された。CAは、イオン交換水(85 mL)と混合した15% v/v Winsor & Newton黒インク(15 mL)で構成される。

#### 【0192】

一連の実験は、サンプリングデバイスプロトタイプを針先端が下に向いた状態で並進ステージに垂直に接続することを伴う。次いで、注射器および針にCAを充填した。数滴のCAをゼラチン表面上へ排出した。針は、 $10 \times 10 \text{ mm}^2$  キュベットの中心に位置付けた。次いで、針をゼラチン内に置いた。ゼラチン表面からの針先端の深さは、約6~10 mmの間で変動した。次いで、CAを針の先端に送達するために針を3回上下に動かした(「ポンピング」)。ゼラチンへの損傷を回避するために、針がゼラチン内に挿入されている間、注射器リザーバから針先端へCAは排出されなかった。次いで、ゼラチン内に針が挿入されると、超音波処理が異なる関数発生器電圧で5秒間適用された。処置群超音波処理は、100~1200 mVの範囲にわたる関数発生器電圧を使用し、対照群は超音波処理を使用しなかった。試験パラメータは、表2および表3に示される。試験シリーズは、再現性を示すために繰り返された(nは試験の数を表す)。ピーク共鳴は約31.2 kHzであったが、システムは、システムが反共鳴へと反転することを避けるために、共鳴に隣接して、すなわち30.9 kHzで、故意に駆動された。

#### 【0193】

#### 【表2】

表2:試料／治療の一覧

試料	n	超音波処理の有 無	関数発生器ピークツーピーク電圧(mV)
対照群	2	無	N/A
T_100	2	有	100
T_300	2	有	300
T_500	2	有	500
T_700	2	有	700
T_1200	2	有	1200

#### 【0194】

#### 【表3】

表3:超音波処理パラメータ

パラメータ	値
周波数	30.9 kHz
PRF	55 Hz
バーストあたりのサイクル	300
デューティサイクル	53%
特注の増幅器におけるゲイン設定	10

#### 【0195】

プロトタイプサンプリングデバイスの針先端をゼラチン内へ約20 mmの深さまで貫通し、1 mL注射器のピストンを押圧しておよそ30  $\mu$  LのCAをゼラチン内へ送達することによって、注射器対照群実験を行った。試験は、3つの試料CS1、CS2、およびCS

3 について行った。「ポンピング」または超音波は適用しなかった。

【0196】

Zeiss Stemi 2000 - C 顕微鏡および 0.8 倍の角倍率で反射モードにおいて動作される Thorlabs USB カメラを使用して、ゼラチン試料への CA の送達  
の場所を、ゼラチン試料の前面および側面から画像化した。

【0197】

送達積荷寸法（例えば、長さ、幅、および高さ）を顕微鏡画像から測定した。体積を計算  
するために楕円仮説を使用した（例えば、第 1 の概算見積もりとして）。これは、送達積  
荷の高さ測定が、かなり主観的であり、したがって高さおよび体積測定が、偏りのあるも  
のになり、したがって送達積荷の体積の第 1 の見積もりとしてのみ機能することが理由で  
ある。

10

【0198】

対照群とラベル付けされた列について図 8 A に示される結果は、超音波処理無しかつ異なる  
関数発生器電圧における送達積荷の顕微鏡画像である。図 8 A 内の結果は、CA のコン  
トラストが、注射器対照群 (i) の場合は極めて均一であったが、(i i) とラベル付け  
された点（図 8 A の試験 1 シリーズ結果の第 2 のカラムを参照のこと）の場合は約 100  
mV 以上の関数発生器電圧設定では異質であることが判明したことを例証する。100 m  
V の関数発生器電圧設定では、キャビテーションに起因し得る CA の「スパイク」が、図  
8 A の第 1、第 2、および第 3 のカラムにおいて (i i i) とラベル付けされた点で観察  
された。むしろ、CA の送達は、300 mV 以上の関数発生器電圧設定で観察された (i  
v ~ v i i とラベル付けされた点を参照のこと)。送達積荷のサイズ、形状、および体積  
は、試験 1 結果を試験 2 結果と視覚的に比較することによって再現可能であった。試験結  
果は、送達積荷が、300 mV p p ではハート形状であったこと、この形状が 500 mV  
p p 以上では小滴様（側面）または矢印様（前面）へと変化したことを概して示す。注射  
器対照群において、30  $\mu$  L の CA の送達が針のチャンネル内で見られたが、針先端のおよ  
その場所から下方への送達の向上は観察されなかった（図 8 A 内の注射器対照群画像を参  
照のこと）。巨視的に、インクは、針のチャンネルを通してゼラチン試料の上表面まで「押  
し上げられた」。したがって、注射器手法を用いた体積の精度 / 制御は、本明細書内の教  
示に従って実施された U S e F N A より劣っていた。

20

【0199】

送達される実体物の長さ、幅、高さ、および体積（楕円仮説）は、図 8 B ~ 図 8 C に提示  
される。具体的には、図 8 B は、異なる関数発生器電圧（例えば異なる電力レベル）の関  
数としての送達積荷の平均長さを示す一方、図 8 C は、異なる関数発生器電圧（例えば異  
なる電力レベル）の関数としての送達積荷の平均幅を示す。この結果は、駆動電圧を増大  
すること（すなわち電力を増大すること）により、送達積荷の寸法および体積が増加する  
ことを示唆する。実験中に印加された最も高い電圧（約 1200 mV）では、ゼラチン試  
料の分解が観察された。

30

【0200】

したがって、これらの試験結果は、1) 電力の増大が音響出力を増大させるという仮定を  
用いて、送達積荷の寸法および体積が音響出力の増大に伴って増加すること、2) 送達積  
荷が約数十マイクロリットルの体積であったこと、3) 本明細書内の教示に従う U S e F  
N A 技術が、従来型の針 / 注射器手法と比較して小さくかつ限られた体積のゼラチン試料  
内へ CA を送達したこと、ならびに送達された CA の対象となる体積は、組織の作動が組  
織内の細胞の抽出中に発生する場所を表し得ることを示す。

40

【0201】

これより図 9 A を参照すると、そこに示されているのは、サンプリングデバイスプロトタ  
イプについて異なる出力レベルでの超音波処理中のゼラチンの温度上昇を試験するための  
実験設定 470 である。サンプリングデバイスプロトタイプの針先端 474 を、水平に位  
置付けられた温度計先端 476 (Gulton Tastotherm D700) から約  
2 mm の所に位置付けた。次いで、温度計針先端 476 およびサンプリングデバイスプロ

50



トタイプの針先端 474 を、土台 480 に装着されたコンテナ 478 内にあるゼラチン 472 内にはめ込んだ。U S e F N A 設備は、図 8 A ~ 図 8 C に示される試験について説明される通りであった。

【0202】

材料試料は、4.8% w/v ゼラチン（すなわち、0.5 g のゼラチン粉末、および 10 mL のイオン交換水）で構成された。試料を攪拌し、60 超に加熱した。約 3.5 mL のゼラチン溶液を、温度計および U S e F N A 針を共に用いて、4.5 mL キュベット内へ注いだ（図 9 A を参照のこと）。次いで、実験が実施される前に試料を室温で約 23 まで冷却した。ゼラチン試料は、これらの実験において組織ファントムとして機能した。

【0203】

結果を得るのに 5 秒の超音波処理および 20 秒の超音波処理を使用した 2 つの追加の実験シリーズを確立した。両方のシリーズ（5 秒および 20 秒）において、サンプリングデバイスプロトタイプは、下方を向いている並進ステージの針先端に垂直に接続された G 21 針を有し、ゼラチン試料内の針先端深さは、約 6 mm であった（図 9 A を参照のこと）。温度計先端を、図 9 A に示されるようなキュベット内のドリル穿孔された穴を通してキュベット内へ水平に導入した。温度計先端、針先端と、ゼラチン試料との間に良好な熱結合を有するように、温度計先端および針先端をゼラチン試料内にはめ込んだ。U S e F N A 超音波処理を 5 秒および 20 秒間適用し、超音波処理前後に温度計計測を記録した。連続する超音波処理の合間に試料を冷ました。適用された超音波処理設定は、表 3 に示されるものと同じであり、関数発生器は、100、300、500、700、および 1200 mV p p の振幅を有する電圧を提供した。5 つの異なる関数発生器電圧および 2 つの異なる超音波処理時間（5 秒および 20 秒）で試料を超音波処理した後、試験を繰り返した。

【0204】

これより図 9 B を参照すると、そこに示されているのは、2 つの異なる実験シリーズ（5 秒および 20 秒）に関して異なる印加電圧についての温度変化を例証する棒グラフであり、関数発生器電圧の関数としてのサンプリングデバイスの針先端の近くでの温度上昇を表す。バーの各対における第 1 のバーは、5 秒間の超音波処理であり、バーの各対における第 2 のバーは、20 秒間の超音波処理であり、両方のバーについて、エラーバーは、試験結果の標準偏差（SD）を示す。平均して、温度上昇は、700 mV p p 以下であった関数発生器電圧設定の場合は < 1 であった。温度上昇は、関数発生器の 1200 mV p p の圧力設定では平均して 3 であった（最大計測は 3.5 であった）。

【0205】

したがって、5 秒間の超音波処理時間では、温度上昇は、(i) 500 mV p p 以下の関数発生器電圧では軽微（平均して約 0.1 ~ 0.2 であった）、(ii) 700 mV p p 設定では小さく（< 1 ）、および (iii) 比較的小さかった（平均 3 、最大計測：3.5 ）が、1200 mV 設定では臨床的に潜在的に容認できるものであった（図 9 B を参照のこと）。超音波処理時間が 20 秒まで増加すると、わずかな温度上昇が 500 mV p p 以下の関数発生器電圧設定で観察されたが、より小さい温度上昇が、700 mV p p および 1200 mV p p で見られた（図 9 B を参照のこと）。この違いの潜在的な説明は、700 mV p p および 1200 mV p p の関数発生器電圧での可視音響流（すなわち、裸眼で目に見えた）と組み合わせた 20 秒というより長い超音波処理時間が、より短い超音波処理時間（例えば 5 秒）と比較して、サンプリングデバイスプロトタイプの針先端の近くでの熱対流を結果としてもたらし、これにより熱が温度計のごく付近に外向きに放散することを可能にしたということである。超音波処理前の平均温度（ $\pm$  SD）は、 $23.0 \pm 0.3$  であった（ $n = 20$ ）。したがって、700 mV p p 以下の関数発生器電圧では、温度上昇は、5 秒および 20 秒間の超音波処理の場合は、1 未満であり、これは、本明細書内の教示に従う U S e F N A 技術が組織に適用される際に熱的に安全であり得ることを実証する。

【0206】

これより図 10 A および図 10 B を参照すると、そこに示されているのは、異なる出力レ

10

20

30

40

50

ベルでの超音波処理中の水中でのキャビテーション効果について試験するために使用される実験設定の例証である。この実験設備は、本明細書に説明される先の試験で使用されるものと同様であるが、Zeiss Stemi 2000 - C顕微鏡、Thorlabs USBカメラ、および白色光源を追加した。結果を分析するために使用されるプログラムは、MATLAB（商標）（R2012a）を使用してプログラムされた。試料は、室温に維持したイオン交換水であった。

#### 【0207】

本実験は、G21針を有するサンプリングデバイスプロトタイプを、下向きでかつ水中に浸漬された並進ステージの針先端に垂直に接続することを伴った（図10Bを参照のこと）。光ビームを水中の針先端に水平に導入した。光が顕微鏡内に直接向かないように光ビームに対して90°の角度で針先端を観察するように顕微鏡を使用した（図10Aを参照のこと）。この実験設定は、針からの光反射および水中に浮遊している目標物（例えば微小気泡）からの光散乱／反射を観察することを可能にした。実験は、関数発生器において100、300、500、700、および1200mVppの動作電圧を用いて、表3に示される実験パラメータを使用して行った。各超音波処理の前に、音無しでのサンプリングデバイスプロトタイプ針の画像を参照のために撮った。参照画像を撮った後、サンプリングデバイスプロトタイプに音を印加し、顕微鏡およびUSBカメラを使用して20フレーム／秒で10秒間映像を獲得した。

10

#### 【0208】

分析は、実験中に得られた画像に対して特定の画像処理方法を実施すること、および任意のキャビテーション効果について処理した画像を分析することを伴った。画像処理方法は、MATLAB（商標）を使用して画素単位時間的的最大画像を得るために使用した（各画素内の最大値は、特定の時間ウィンドウ中のその画素の最大値として計算した）。

20

#### 【0209】

画素単位時間的的最大画像を得るために使用される画像処理方法は、過渡の光散乱／反射を可視化するために、0.5秒の超音波処理に対応する最初の10個の映像フレームを平均して、時間平均した画像を得ることを伴った。これに続いて、背景参照画像（すなわち、超音波処理の前に音無しで撮られた針の画像）を、時間平均した画像から減算して画像背景を均一にした。その後、音無しでの針のシルエットを次いで、時間平均した画像に重ね合わせて中間画像を得た。これに続いて、画素単位時間的的最大画像を生成した。次いで最終画像を中央値フィルタリング（7×7画素移動ウィンドウを使用）の後に得た。

30

#### 【0210】

実験は、低強度では、針先端周辺に光散乱は観察されないことを示した（図10Cに示される）。しかしながら、電力の増大に伴って、500mVpp（図10Dに示される）およびそれ以上（図10Eに示される）の関数発生器電圧では針先端の近くで光散乱が観察された。観察された薄い雲は、おそらく微小気泡雲であった（それが、裸眼で目に見える微小気泡観察と空間的に一致したため）。この発見の重要性は、微小気泡が、組織抽出中に組織内の細胞をほぐし取ること、または薬物送達を向上させること（例えば、浸透性、ソノレーション、または対流）に潜在的に有用であり得るマイクロアクチュエータとして機能するということである。高い気泡密度を有する領域は、約500～700mVppの関数発生器電圧設定では、より狭いが、サイズが針の外径（0.8mm）を超えることは注目に値する。これが、標的部位における目標物のサンプリングまたは標的部位にある特定の目標物への薬物送達に対する空間的制御を提供する。

40

#### 【0211】

実験結果は、水中で適用されるときに、USeFNAにおいて随意にキャビテーションが伴い得ることを実証する。USeFNAが体内で適用された場合にキャビテーションが発生するか否かを示すためにさらなる試験が行われ得る。キャビテーションが数秒というより短い試料抽出時間を潜在的に可能にし得るという点で、キャビテーションは、USeFNAの最適化においてオンに切り替えられ得る。さらに、キャビテーションは、針直径よりも大きい直径を有する組織体積から試料実体物を抽出するために使用され得る。図10

50

Eに実証されるように、気泡雲は、サイズが針の直径よりも大きい。これらのキャビテーション気泡は、組織と相互作用し、細胞、細胞の群、組織構成物、および組織コアを生検のためにほぐし取ることができる。例えば、薬物送達用途において、この気泡は、実体物を目標物内へ送達するために目標物と相互作用することができ、例えば、目標物は、組織であってもよく、送達される実体物は、組織または細胞であってもよい。

#### 【0212】

これより図11を参照すると、そこに示されているのは、霧状化および霧化が変位信号源DS2およびカプラCA2を使用する図4Aのプロトタイプで達成された、水中で行われた実験的試験である。具体的には、図11は、プロトタイプの針の先端において水の小滴からの霧状化された水を示す。この試験において変位信号源に対して使用された設定は、726kHzの周波数、150Hzのパルス繰返し周波数(PRF)、およびバーストあたり100サイクルであった。霧状化または霧化は、特定の目標物、例えば、エタノール/薬物をそれぞれ霧状化または霧化し、この霧状化または霧化された目標物を材料表面、例えば組織表面上、または空気腔などの腔の内側、例えば気管支または頭蓋骨内に噴霧するために使用され得る。したがって、本デバイスは、霧状化または霧化を達成するために使用されてもよい。霧状化または霧化は、例えば、液体小滴表面上の表面張力波または小滴内のキャビテーションが生成されるように周波数および変位振幅を選択することによって達成され得る。

#### 【0213】

したがって、別の態様において、本明細書に説明される少なくとも1つの例示的な実施形態では、微小気泡またはナノ気泡が、導管端部分25を通じて標的部位内または標的部位近くに導入され得るか、または導管24の先端26の近くに原位置で作成される。これに続いて、例えば、キャビテーション、衝撃波、ストリーミング、および放射力のうちの少なくとも1つを使用することによって作動の向上を達成するために、機械的波または音響波が、導管24の先端26に導入され得る。作動の向上は、先に説明されるように細胞学の場合は細胞および組織構成物の抽出を向上させるために使用され得る。代替的に、作動の向上は、細胞または組織内への目標物の送達の向上を達成するため、およびおそらくは、例えばUSイメージング中のイメージングコントラストの向上のために使用され得る。

#### 【0214】

これより図12を参照すると、そこに示されているのは、従来型のFNAおよび本明細書内の教示に従うUS e FNAを使用して得られたウシ筋肉マイクロコア試料である。数回の繰返し( $n=3$ 、FNA; $n=4$ ;  $30 \pm 2$  kHz、0.28 Wの合計音響出力、試料獲得時間10秒、55 Hzのパルス繰返し周波数、およびバーストあたり300サイクルでの超音波ベースのFNA)により、組織試料の質量がFNAと比較してUS e FNAでは非常に大きい(>3倍)ことが明らかになった。したがって、本明細書内の教示に従って説明されるUS e FNAがコア生検を得るために使用され得る。

#### 【0215】

これより図13を参照すると、そこに示されているのは、コア針生検(第1の列)、微細針吸引生検(第2の列)、および図3A~図3Cに示される実施形態を使用したUS e FNA生検(第3の列)を実施するために使用されたブタ皮膚試料の写真である。CNB試験は、16G針を使用して実施され、微細針吸引(FNA)生検試験は、21G針を使用して実施され、US e FNA試験もまた、21G針、ならびに $30 \pm 2$  kHzの周波数、パルス繰返し周波数=55 Hz、およびバーストあたり300サイクルを含む刺激パラメータを使用して実施された。図13に示される結果は、顕微鏡下で見られた画像である。生成された穴を可視化するため、黒インクを貫通場所の上に置き、水で洗浄した。結果が再現可能であるかどうかを確かめるために再試験を実行した(画像の第2の列)。CNBによる損傷は、FNAまたはUS e FNAと比較して大きかった。US e FNAで生成された穴はFNAと比較して破壊性が低いことも明らかになった。抵抗力は、FNAまたはCNBよりもUS e FNAで小さかった。これらの結果は、US e FNAが貫通の最中または貫通後の皮膚への外傷を低減し得ることを示す。

10

20

30

40

50

## 【0216】

別の態様において、本明細書に説明される少なくとも1つの例示的な実施形態では、導波管は、エネルギー格納ユニット、周波数増幅器、減衰器、音響ダイオードのうちの少なくとも1つとして機能するように、共鳴器として使用され得る。導波管の形状、サイズ、音の速度、および/または密度を適切に選択することにより、導波管を共鳴（例えばエネルギー格納）状態または反共鳴（例えば減衰）状態にすることができる。したがって、同じ導波管を、1つの周波数においてはエネルギー格納および別の周波数においては減衰に使用することができる。音響ダイオードは、エネルギーを導管内へ渡し、音波が変位信号源に戻ることを可能にするために使用され得る。

## 【0217】

例えば、A、B、およびC Hzの周波数において共鳴を有する導管が存在し、B Hzでは共鳴状態にあるが、A HzおよびC Hzでは共鳴状態にない導波管が存在すると仮定する。したがって、AまたはC Hzの周波数を有する変位信号は、導波管によって減衰またはダンプされるが、B Hzの変位信号は、減衰無しで導波管を通過する。このようにして、導波管は、B Hzの周波数にある信号成分が非減衰状態で導波管を通過するように機械的に「選択すること」またはそれを可能にすることによって、フィルタまたは周波数セクタとして機能する。これは、変位信号源が広帯域励起を提供するが、最良の導管作用がB Hzで達成され、AおよびC Hzの周波数成分が望ましくないという状況において有用であり得、導波管によって提供される周波数選択が、不必要な周波数を除去する手段を提供することができる。したがって、導波管の固有モード（すなわち、共鳴）は、導管の先端における好ましい作用のための導管の好ましい共鳴周波数を「選択する」ために導管の固有モードと一致され得る。

## 【0218】

別の態様において、本明細書に説明されるUS e FNA技術は、CNBのために使用される針（別名、導管）に適用され得る。CNB針直径は、FNA針直径よりも大きい場合、貫通力は大きくなり得、そのためUS e FNAがCNB針に適用される場合には、これにより、コアを抽出するために堅いまたは石灰化した組織内への貫通が可能になり得るのに対して、CNBだけでは相当な力を印加しなければこれを達成することはできない。別の態様において、CNBと組み合わせたUS e FNAは、標的目標物から試料を切断するよりも、標的目標物から試料をほぐし取るために使用されてもよい。例えば、CNBと組み合わせたUS e FNAは、筋肉組織または腫瘍のコアを抽出するために使用されてもよい。

## 【0219】

これより図14A～図14Cを参照すると、そこに示されているのは、US e FNAがCNBと組み合わせられるときに使用され得る導管構造体500、500'、および500''の例示的な実施形態である。導管構造体500は、テーパ付き壁524tを有する外側導管524と、リザーバ520が中に形成されている内側部材523とを備える。導管構造体500は、斜めの先端523を有する端部分525を有する。内側部材523の外表面の周りには、生検手技中に導管524の縦および回転運動を可能にする空隙523gが存在する。リザーバ520は、サンプリングされた実体物を格納するため、または標的目標物に送達されるべき実体物を格納するために使用され得る。導管構造体500'および500''は、異なる形状のリザーバ520'および520''を有するという点を除いて、構造および導管構造体500に対する動作が類似している。リザーバ520'および520''の鋭い部分520sおよび520''は、音源によって生成される運動を有し得、それらの運動は、標的部位において（例えば、組織試料を得るための組織において）切断を実施することに寄与する。

## 【0220】

使用中、外側導管524および内側部材523は、互いに対して異なる方向に移動され得る。加えて、標的目標物、例えばコア試料が収集されている場所であるリザーバ520の境界は、標的目標物における切断を向上させるために、変位、例えば音によって作動され得る。この音は、同じまたは異なる超音波パラメータで、内側部材523、外側導管52

10

20

30

40

50

4、または内側部材523および外側導管524の両方に、本明細書内の教示に従って説明されるUS e F N Aのための結合について説明されるように、超音波エネルギーを結合することによって提供され得る。超音波作動された要素は、試料を得るために目標物を切断することに寄与する。この手法は、切断または貫通が難しい組織（例えば、石灰化されたまたは線維状の組織）から試料を獲得するために使用され得る。

【0221】

別の態様において、本明細書に説明される少なくとも1つの例示的な実施形態では、熱的効果、光分解、または光音響現象（弾性またはアブレーション）のうちの1つまたは複数によって標的部位における細胞構成物のほぐし取りを向上させるために、導管24の中空構造が、電磁波、例えばレーザービームを標的部位まで誘導するために使用され得る。これは、例えば、光学ビームを導管の内側部分内へ集中させることによって達成され得る。これは、音響/機械カプラ38および40、導波管42、ならびに収束構造体44と一緒に変位信号源14を使用して、機械的波または音響波を印加することと併せて、すなわち、それと同時に、その前、またはその後使用され得る。

10

【0222】

別の態様において、本明細書に説明される少なくとも1つの例示的な実施形態では、外付けの超音波イメージングマシンまたはMRIマシンが、単一または複数のビームを用いて導管24にエネルギーを与えるために使用され得る。複数のビームを使用する利益は、単一ビーム内の加熱問題を回避しながら、（1つのビームまたは交差しない別個のビームを使用することと比較して）より多くの量のエネルギーを、ビームが交わる場所に送達することである。加熱の危険性を低減するための別の選択肢は、典型的には高周波数よりも組織内の減衰が少ない比較的低い周波数（例えば<1MHz）を使用することである。これは、磁針を使用し、この針を外部磁場で作動させることによって達成され得る。

20

【0223】

別の態様において、本明細書に説明される少なくとも1つの例示的な実施形態では、導管24は、実体物（例えば、抗がん剤、遺伝子、酵素）を標的部位内に注入するために使用されてもよい。注入前、実体物は、導管24またはリザーバ20の内側に存在する。注入前、注入中、および/または注入後、導管24に結合された音響波または機械的波が、例えば、浸透性、音響流、音響放射力による触診、キャビテーション、および加熱のうちの少なくとも1つの向上によって、（i）標的部位にある細胞内もしくは組織内への実体物の取り込みを向上させるため、または（ii）実体物を標的部位内へ輸送もしくは堆積するために適用され得る。）例えば、送達される目標物の群が酵素分子（例えば、トリプシンまたはコラゲナーゼ分子）である場合、それらは、例えばコラーゲンマトリックスを退化させることによって標的部位において細胞外マトリックスから細胞を切り離すことに寄与し得る。

30

【0224】

本明細書内の教示に従う他の実施形態に関連する方法は、細胞または他の実体物を標的部位から導管針内へ抽出するために使用され得る。例えば、1つの実施形態において、導管24を通じて送達される実体物は、同じ導管24針を使用して送達される機械的波もしくは音響波エネルギーまたは電磁波によって、または他の手段によって、改変（例えば、分解、粉碎、統合、配合改変、霧状化、または霧化）され得る。送達される実体物は、例えば、分子、薬物、実体物を搬送するビヒクル、イメージング造影剤、鉍物、固定性化学物質、およびナノファイバーのうちの少なくとも1つであり得る。送達される実体物が固定性化学物質であり、標的部位が組織である場合、組織試料は、抽出される試料内の元の組織形態を保存するために、標的部位から切り離す前に標的組織において患者の身体内に固定され得る。加えて、または代替的に、固定は、導管24またはリザーバ20内で発生し得る。目的とし得る生物活性物質としては、限定されるものではないが、例えば、鎮痛剤、拮抗薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗狭心症薬、抗不整脈薬、抗生物質（ペニシリンを含む）、抗コレステロール剤、抗凝血剤、抗痙攣薬、抗うつ剤、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗ゴナドトロピン剤、抗ヒスタミン剤、降圧薬、抗ムスカリン剤、抗細菌薬、抗悪性腫瘍薬

40

50

、抗精神病剤、免疫抑制剤、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗不安鎮静剤（催眠薬および神経抑制薬）、収斂剤、ベータアドレナリン受容体遮断剤、血液製剤および代用血液、抗がん剤、心臓変力薬、造影剤、副腎皮質ステロイド、鎮咳薬（去痰薬および粘液溶解薬）、利尿剤、ドーパミン作用薬（抗パーキンソン病薬）、止血剤、免疫抑制剤および免疫活性剤、脂質制御薬、筋弛緩薬、副交感神経興奮薬、副甲状腺カルシトニンおよび *biphosphonates*、プロスタグランジン、放射性医薬品、性ホルモン（ステロイドを含む）、抗アレルギー剤、興奮剤および摂食障害薬、交感神経作動薬、甲状腺薬、血管拡張薬、ニューロン遮断薬、抗コリン剤およびコリン様作用薬、抗ムスカリン作用薬およびムスカリン様作用薬、ビタミン、ならびにキサンチンが挙げられる。いくつかの例示的な薬品としては、限定されるものではないが、イバンドロン酸、ゾレドロン酸、テリパラチド、デノスマブ、IGF-1、TGF-ベータ、FGF-ベータ、BB1 / 生物製剤、およびヒドロキシアパタイトが挙げられる。

10

#### 【0225】

別の態様において、本明細書に説明される少なくとも1つの例示的な実施形態では、目標物は、本デバイスおよび説明された薬物送達方法を使用して目標物がインプラント材料と組織または骨との間にあるように送達され得る。例示的な用途は、目標物がヒドロキシアパタイトであり、このヒドロキシアパタイトが、インプラントと骨のより強力な接着のために骨孔、インプラント孔、またはインプラント-骨接合面内へ送達され得るというものであり得る。インプラント周辺に細菌感染がある場合、1つの例示的な実施形態において、導管および圧力制御器は、まずインプラントと周辺組織または骨との間に消毒液を送達する（例えば、消毒液を骨とインプラントとの間の空隙内へ送達する）ために使用され得る。消毒液が送達された後、高強度の機械的波または音響波が、インプラントもしくは組織の周辺またはその中への消毒液の送達を向上させるため、あるいは消毒液作用を向上させるために導管に印加され得る。

20

#### 【0226】

別の態様において、本明細書に説明される少なくとも1つの例示的な実施形態では、サンプリングデバイスは、実体物の作用をトリガするため、例えば、薬物の作用をトリガするために使用され得る。例えば、本明細書に説明されるデバイスの実施形態は、感圧性薬物または感熱性薬物の作用をトリガするために使用され得る。例えば、薬物を封入するシェルが、サンプリングデバイスによって提供される超音波エネルギーによって破壊されて、例えば腫瘍であり得る環境内に薬物を放出し得る。

30

#### 【0227】

別の態様において、本明細書内の教示に従って説明されるデバイスおよび方法の例示的な実施形態のうちの少なくとも1つは、結石（例えば、腎臓または膀胱結石）を破壊するため、または骨への（例えば、関節軟骨修復を刺激するために軟骨下骨への）微細破壊または穿孔を誘起するために使用され得る。実際には、針先端は、結石の近くに位置するか、結石と接触状態にあるように位置し得る。高振幅の音響波または機械的波力が、せん断力、キャビテーション、およびキャビテーション誘起された衝撃波のうちの少なくとも1つを介して結石を破壊するのに十分な強さで印加され得る。

#### 【0228】

別の態様において、本明細書に説明される少なくとも1つの例示的な実施形態は、導管24内または導管24近くに十分な熱を生成することによって血管内に閉塞を発生させるために使用され得る。代替的に、本明細書に説明される少なくとも1つの例示的な実施形態は、せん断力、音響流、放射力、およびキャビテーションのうちの少なくとも1つを使用することによって血栓溶解を誘起して、例えば、血栓を崩壊させるために使用され得る。

40

#### 【0229】

別の態様において、本明細書に説明されるデバイスおよび方法の少なくとも1つの例示的な実施形態は、タトゥー用デバイスまたはミシンに類似した、デバイスおよび/または試料の電動運動と組み合わせられ得る。この運動はまた、代替的な実施形態においてはロボティクスまたはテレロボティクスを用いて達成され得る。音響波または機械的波をミシンの

50

針に印加することにより、丈夫な材料、例えば、厚いレザーまたはポリマーを縫うためにより低い機械抵抗が可能になり得る。

【0230】

別の態様において、本明細書に説明される実施形態のいずれも、現在または将来のイメージング技術、例えば、光学顕微鏡検査（例えば、光顕、光干渉断層撮影、白色光走査干渉法）、超音波イメージング、光音響イメージング、磁気共鳴イメージング、X線、コンピュータ断層撮影、マイクロコンピュータ断層撮影、ESEM、SPECT、またはPETを生体外または生体内設定で、および定性的または定量的様式で使用することによって画像誘導を組み込むように修正されてもよい。

【0231】

別の態様において、本明細書に説明される少なくとも1つの例示的な実施形態では、リザーバ20は、試料を標的目標物からの抽出の直後に固定するための固定剤（例えば、エタノールまたはホルマリン）で充填され得る。代替的に、固定剤を有する別個のバイアルが導管24に接続されてもよい。代替的に、当該技術分野において知られる光学、電子、圧力、または化学センサが、関連パラメータ（例えば、pH、血糖、酸素飽和度）の計測を得るために、導管24内、導管24の外側、またはリザーバ20内に組み込まれてもよい。

【0232】

別の態様において、本明細書内の教示に従って説明される例示的な実施形態のうちの少なくとも1つは、任意の組織部位での微細針吸引生検において使用されてもよく、本明細書内の教示に従う音響波または機械的波モード選択を使用した導管先端での運動を微調整する能力に起因して、細胞収率は、上皮細胞用の従来型のFNAと比較して高い可能性がある。

【0233】

別の態様において、本明細書内の教示に従って説明される例示的な実施形態のうちの少なくとも1つは、限定されるものではないが、皮膚組織、口腔組織、頸部、前立腺、膀胱、尿管、消化管、気管、気管支、および血管内構造体などの表面を有する任意の組織部位のための細胞学（例えば、掻爬またはブラッシング）において使用されてもよい。導管先端26または導管端部分25の運動は、組織タイプに基づいて、または単一の細胞または細胞のクラスタを選択的に抽出することに基づいて、特定の斜面および音響波または機械的波モードを選択することによって適合され得る。

【0234】

上記の用途において、試料は、細胞学、ゲノム科学、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、またはメタボロミクスについての分析のために回収され得る。

【0235】

別の態様において、本明細書内の教示に従って説明されるサンプリングデバイスの少なくとも1つの実施形態は、例えば、単一の細胞もしくは細胞クラスタをサンプリングするため、または広範囲のコラーゲンを有する結合組織、肉腫、およびがんからサンプリングするために整調可能であってもよい。ここでもこれらの異なる使途のために、導管先端26または導管端部分25の運動は、特定の目標物のより良好なサンプリングを達成するために、特定の斜面および音響波または機械的波モードを選択することによって適合され得る。

【0236】

別の態様において、本明細書内の教示に従って説明されるサンプリングデバイスの少なくとも1つの実施形態は、本明細書内の教示に従って説明されるサンプリング技術のうちの1つを使用してデブリを「サンプリング」することによるデブリ除去、および/または本明細書内の教示に従って説明される目標物送達技術のうちの1つを使用して患者の口の領域に流体を送達することによる洗浄などの様々な歯科用途のために歯内治療学の分野において使用されてもよい。代替的に、本明細書内の教示に従うデバイスは、歯管もしくは微小亀裂を埋めるため、または歯科ホワイトニングを向上させるために使用されてもよい。

【0237】

別の態様において、本明細書内の教示に従って説明されるサンプリングデバイスの少なく

10

20

30

40

50

とも1つの実施形態は、抗体結合および他の目的を可能にするため、または抗体染色（すなわち、抗体を細胞内へ押し込む）に使用され得る試料を得るための固定された脱水組織復元（細胞もしくは組織内の水溶液環境へのアルコール、または組織切片調製）のために使用され得る試料を、生体外、細胞培養液内、および生体内で得ることによって、組織学、組織化学、細胞学、または細胞化学調製を促進することに使用されてもよい。

【0238】

別の態様において、US e FNAは、脂肪吸引タイプの手技を実施するためにより大きい導管（あるいは複数の導管）と共に使用されてもよい。肥満は大きな問題であり、脂肪吸引は、この状態に対する美容外科の手段である。脂肪吸引は、脂肪が血管に侵入して脂肪塞栓になるという脂肪による死など、危険を有する。このような状況において、US e FNAは、脂肪細胞または脂肪を得て血管を無傷のままにするために使用され得ることから有利であり得る。例えば、US e FNAは、除去される脂肪の量がより控えめである美容顔面手術に使用されてもよい。代替的に、臀部手術においては、脂肪が骨セメント内に置くという発熱過程中に大腿部骨髓内に集められるために、脂肪塞栓が時折発生する。US e FNAは、脂肪髄を除去するために使用されてこの危険を低減し得る。

10

【0239】

別の態様において、本明細書に説明されるデバイスのうちの少なくとも1つでは、機械的変位信号は、200 kHz ~ 20 MHzの周波数範囲内の周波数を有するように生成され得、本デバイスは、この周波数範囲内で動作する治療用途に使用され得る。

【0240】

20

別の態様において、本明細書に説明されるデバイスのうちの少なくとも1つでは、機械的変位信号は、連続波または高デューティサイクル（例えば>1%）で200 kHz ~ 20 MHzの周波数範囲内の周波数を有するように生成され得、本デバイスは、焼灼または出血の減少を助けるために使用され得る。高周波数では組織内の減衰が高く、そのため生成され導管に印加される非常に高い周波数の超音波エネルギーが、導管の遠位端部分および先端近くの標的組織内に堆積されることになり、それが局所または導管端部分および先端近くにある組織内の焼灼または出血減少を助ける。

【0241】

本明細書内の教示に従って提示された例示的な実施形態は、(i)パルスの数、持続時間、形状、周波数成分、もしくはパルス繰返し周波数(ii)針のもしくはその被覆の、形状、サイズ、壁厚、針もしくは針端幾何学的形状、材料選択、(iii)機械的変位生成手段のハードウェアもしくはソフトウェア構成、または(iv)圧力制御器のハードウェアおよびソフトウェア構成により制限されない。

30

【0242】

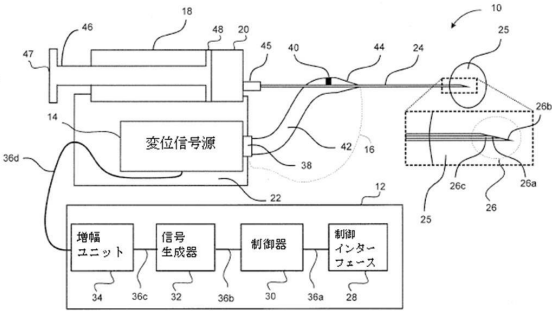
本明細書に説明される出願者の教示は、例証の目的のために様々な実施形態と併用されるが、本明細書に説明される実施形態は例であることが意図されるため、出願者の教示がそのような実施形態に限定されることは意図されない。反対に、本明細書に説明され例証される出願者の教示は、本明細書に説明される実施形態、添付の特許請求の範囲に規定される全体的な範囲から逸脱することなく、様々な代替形態、修正形態、および等価物を包含する。

40

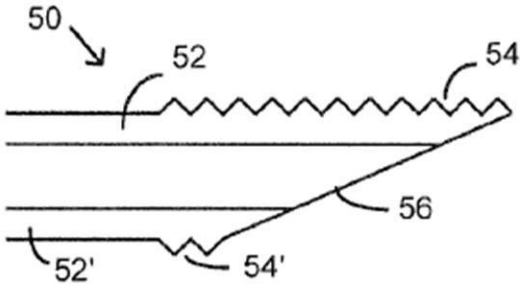


【図面】

【図 1 A】

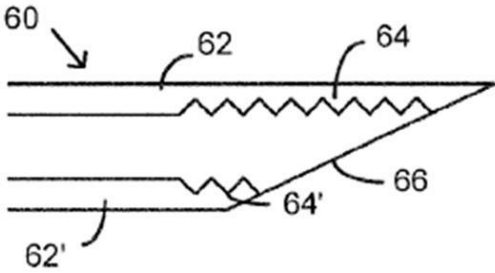


【図 1 B】

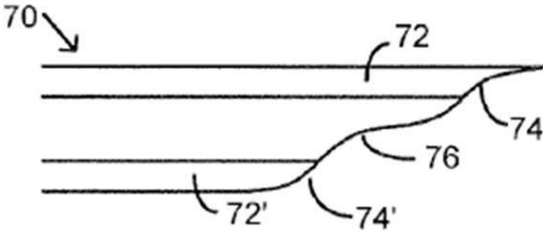


10

【図 1 C】

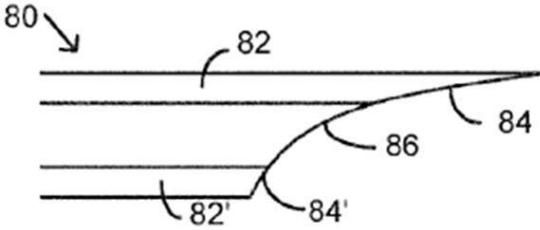


【図 1 D】

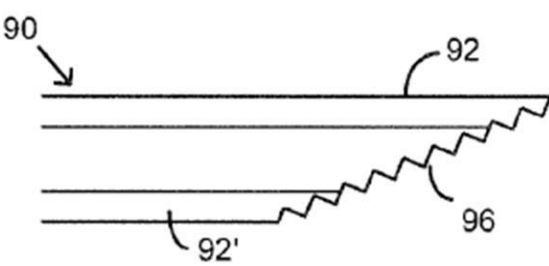


20

【図 1 E】



【図 1 F】

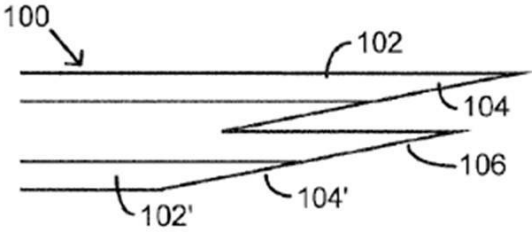


30

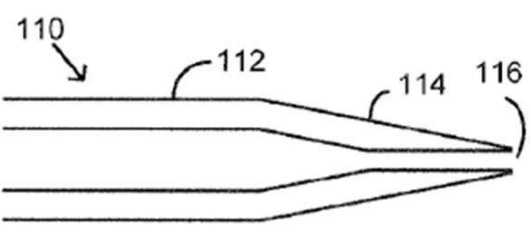
40

50

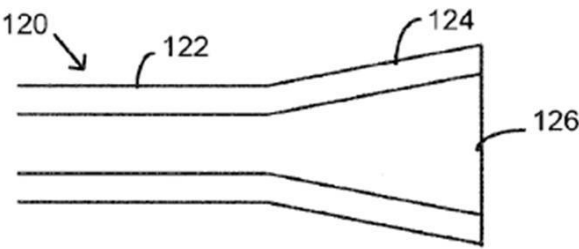
【図 1 G】



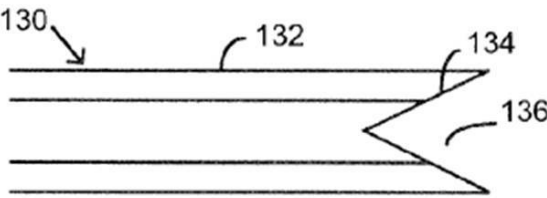
【図 1 H】



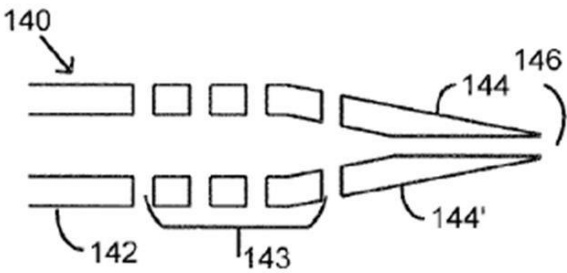
【図 1 I】



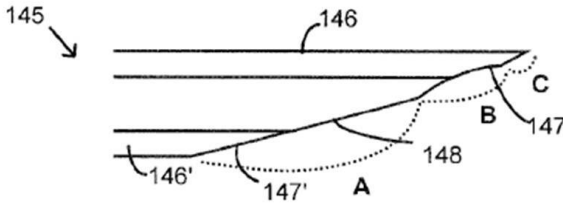
【図 1 J】



【図 1 K】



【図 1 L】



10

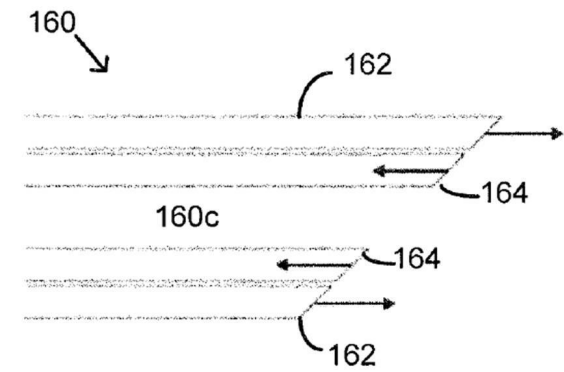
20

30

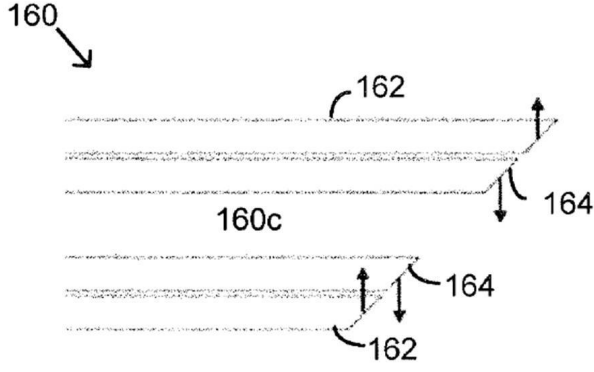
40

50

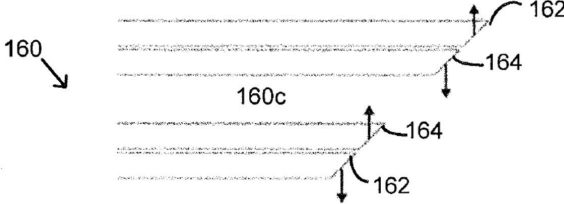
【図 1 M】



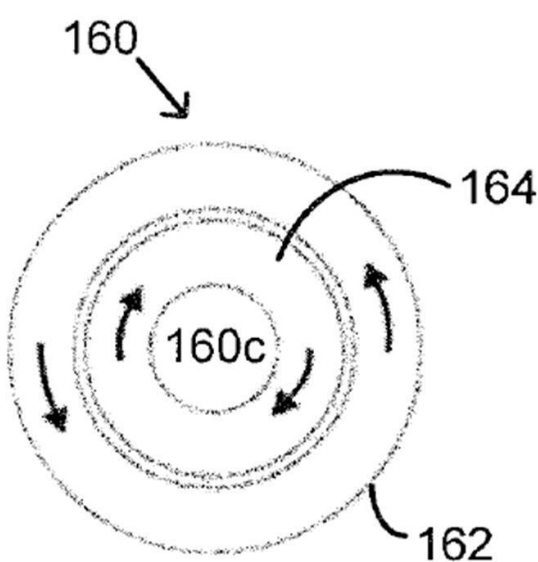
【図 1 N】



【図 1 O】



【図 1 P】



10

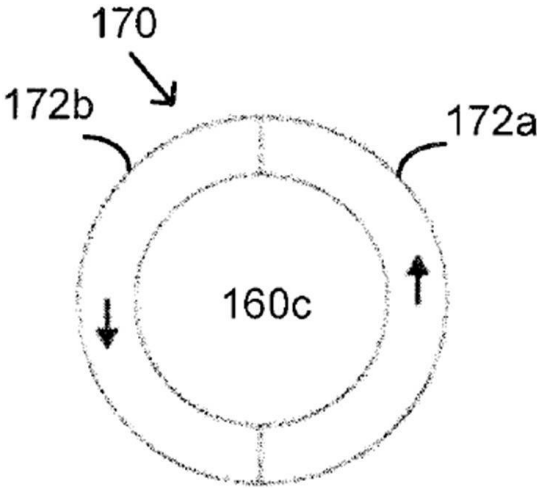
20

30

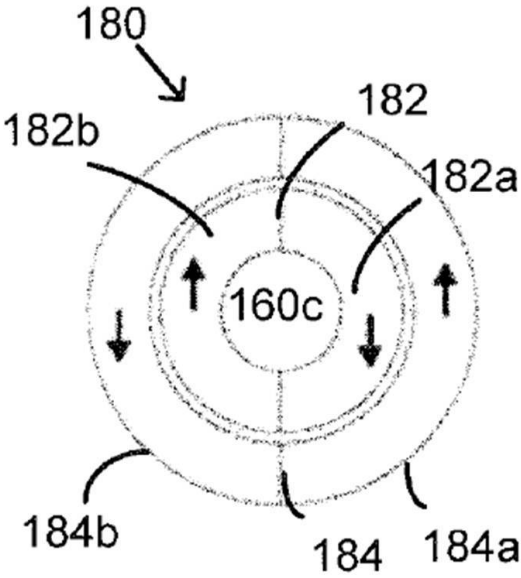
40

50

【図 1 Q】



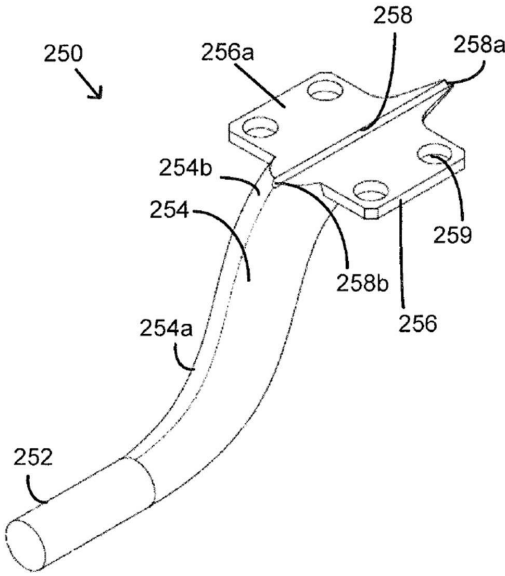
【図 1 R】



【図 1 S】



【図 2 A】



10

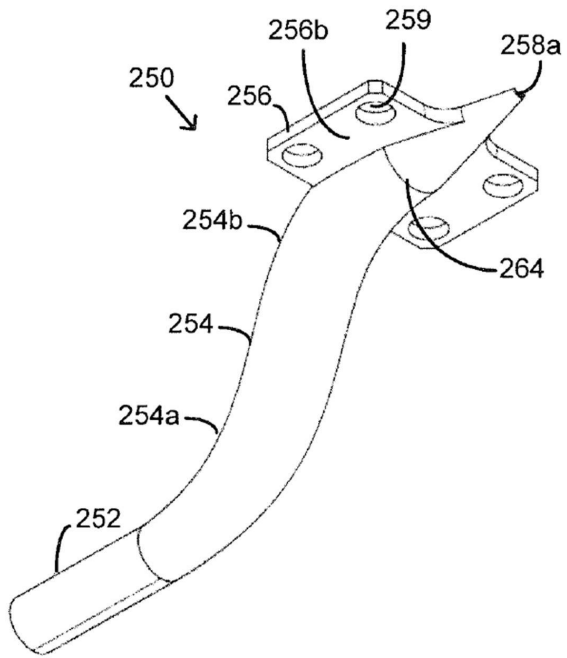
20

30

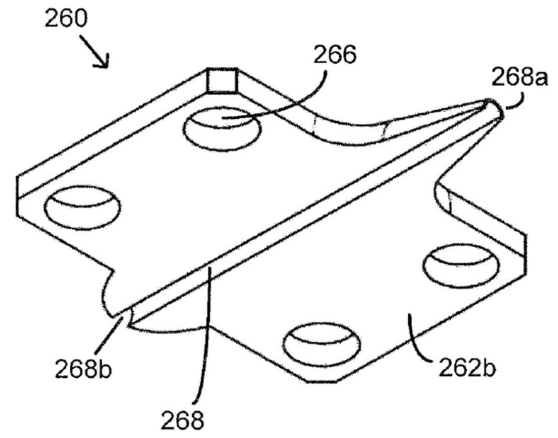
40

50

【図 2 B】



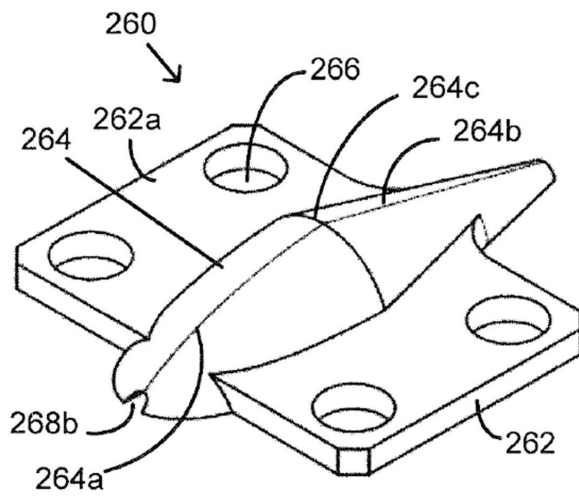
【図 2 C】



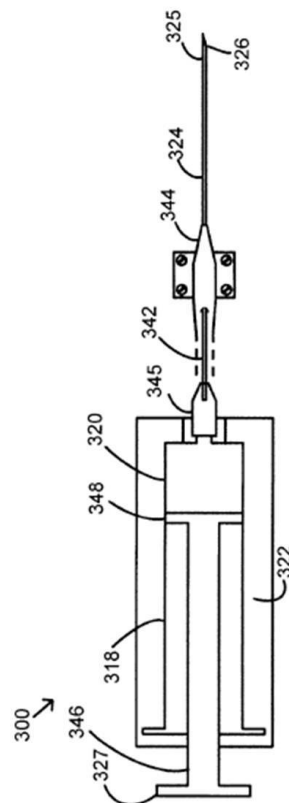
10

20

【図 2 D】



【図 3 A】

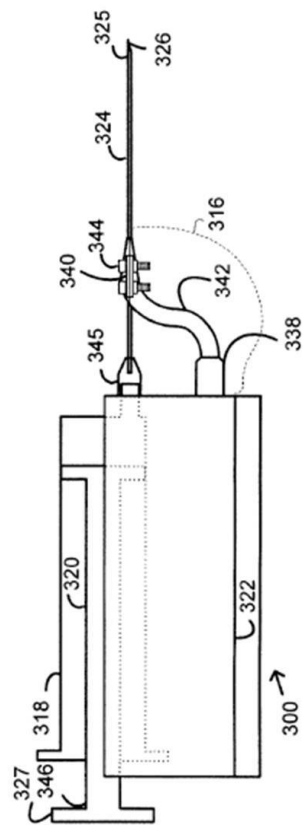


30

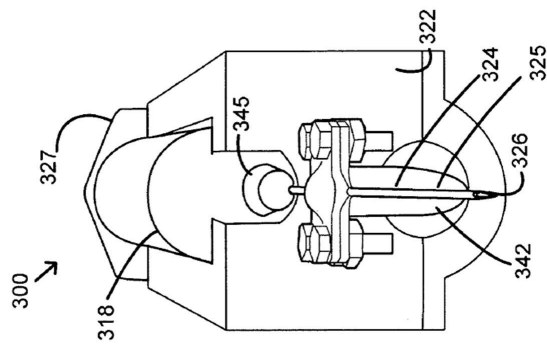
40

50

【図 3 B】



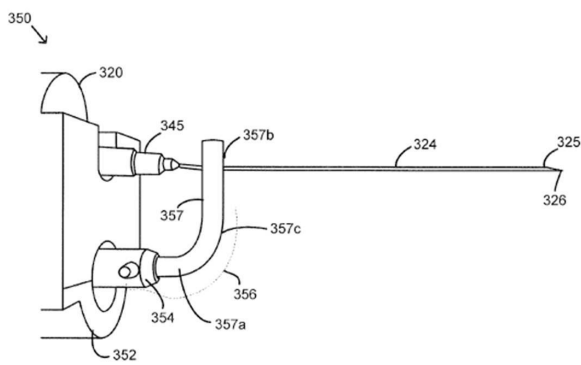
【図 3 C】



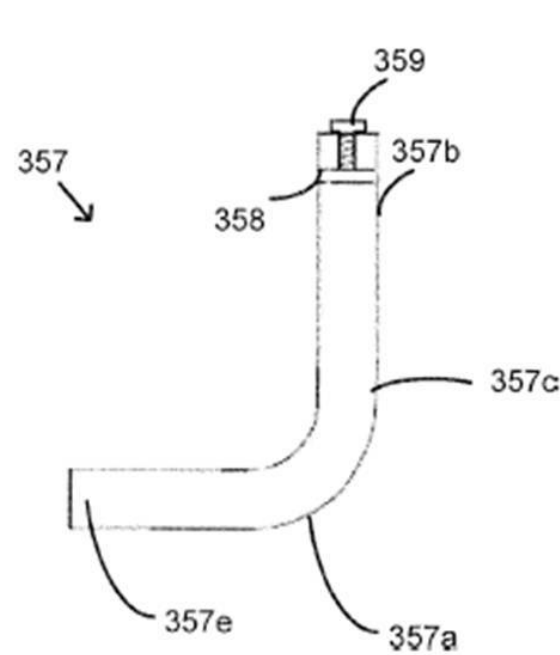
10

20

【図 3 D】



【図 3 E】

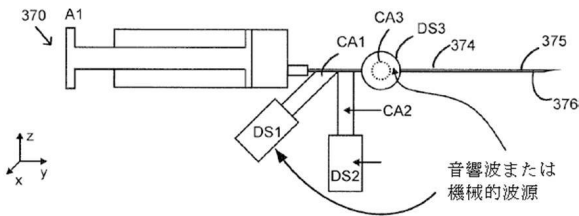


30

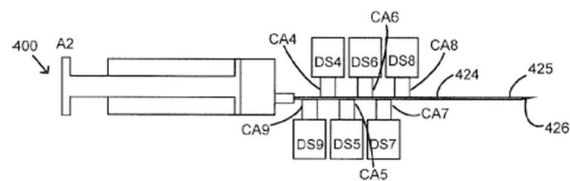
40

50

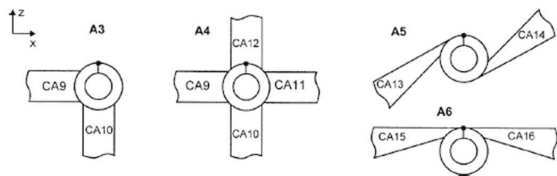
【図 4 A】



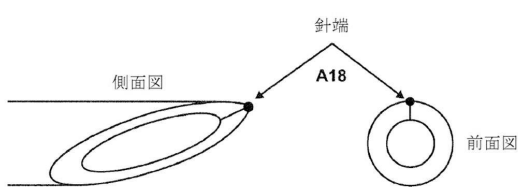
【図 4 B】



【図 4 C】

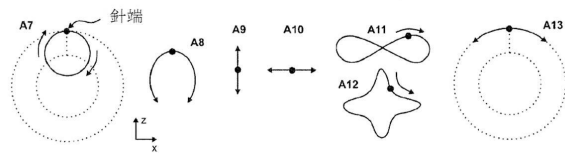


【図 4 D】

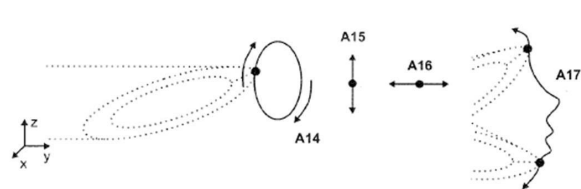


10

【図 4 E】



【図 4 F】



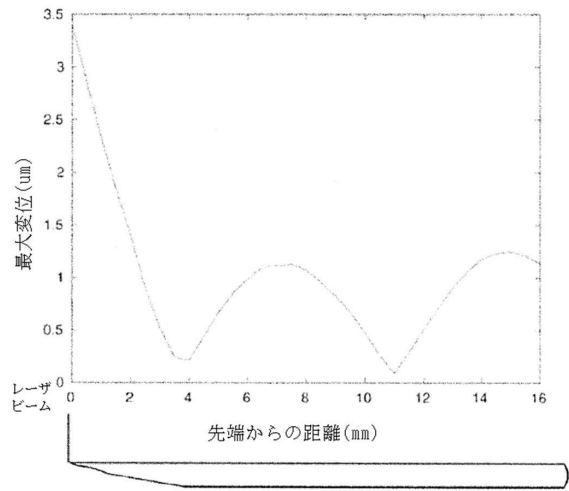
20

30

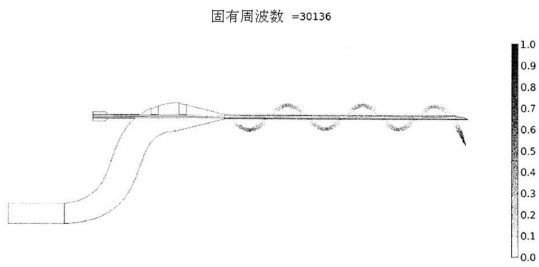
40

50

【図 4 G】

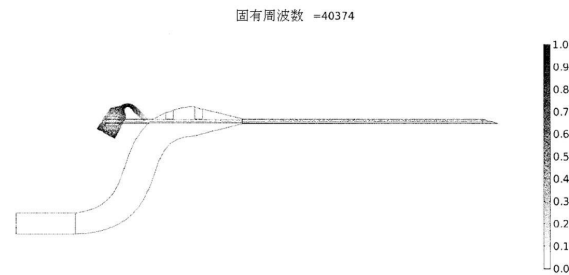


【図 4 H】

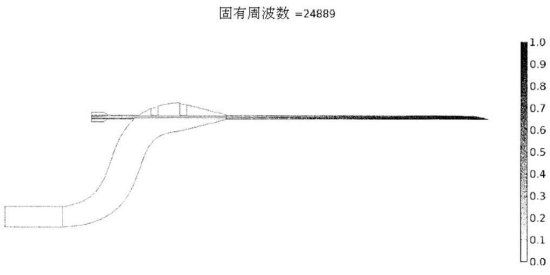


10

【図 4 I】

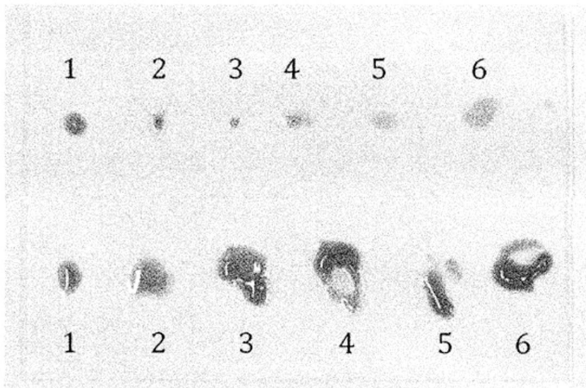


【図 4 J】

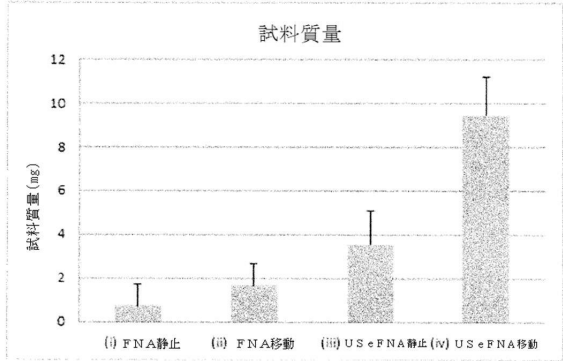


20

【図 5】



【図 6 A】



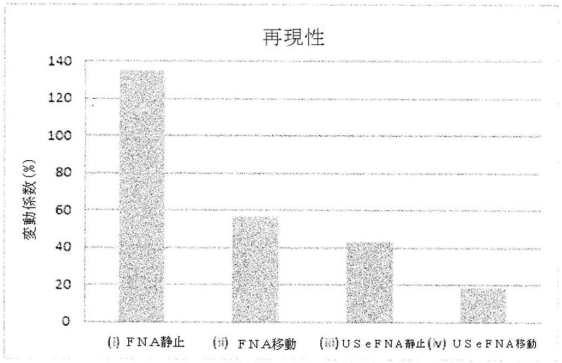
30

40

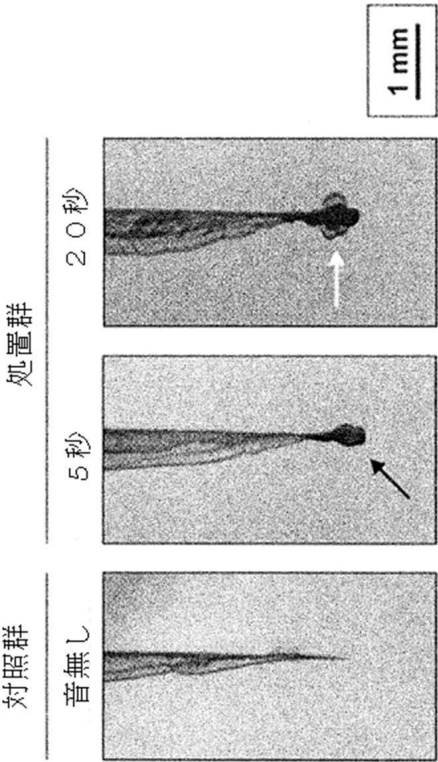
50



【図 6 B】



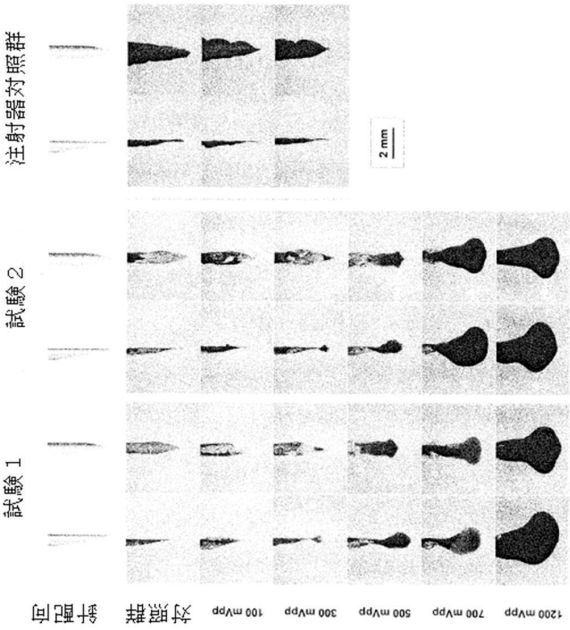
【図 7】



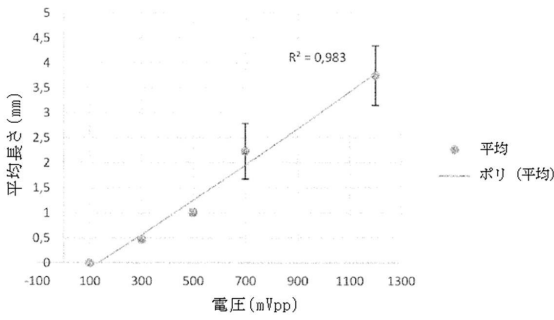
10

20

【図 8 A】



【図 8 B】

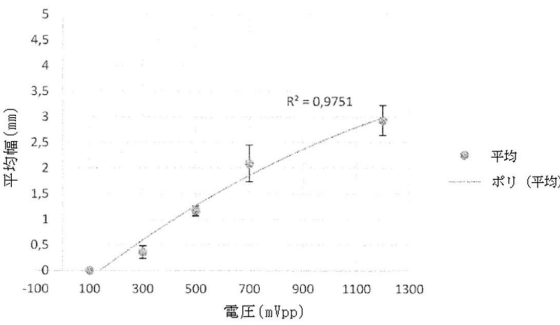


30

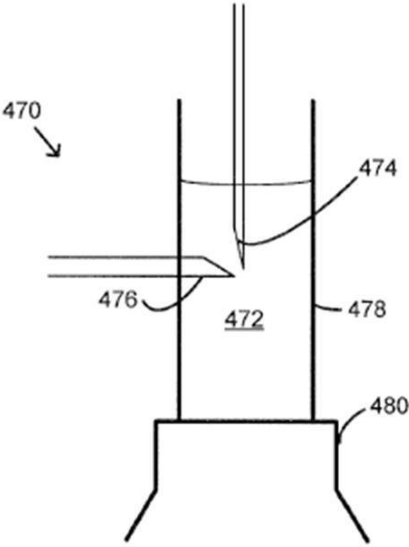
40

50

【図 8 C】

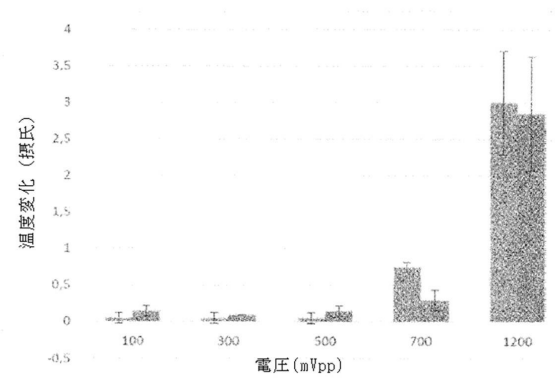


【図 9 A】

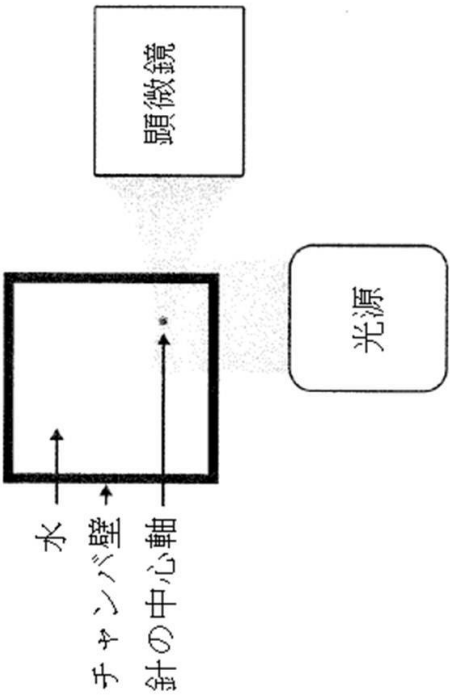


10

【図 9 B】



【図 10 A】



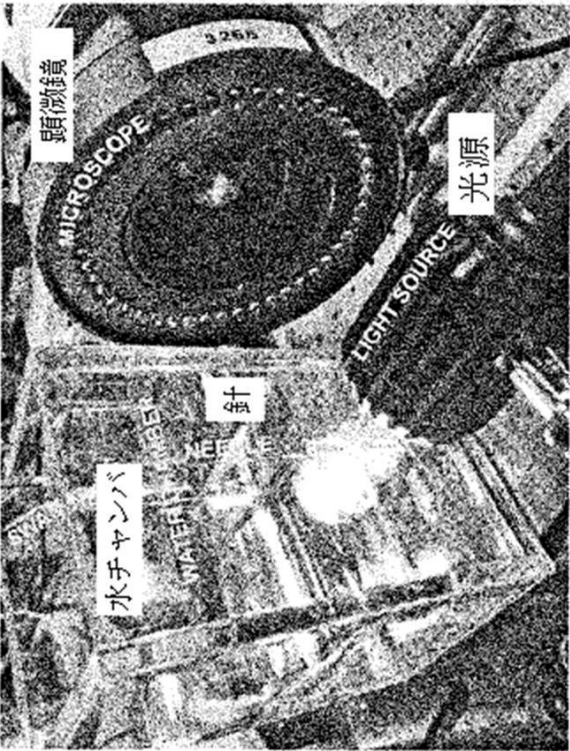
20

30

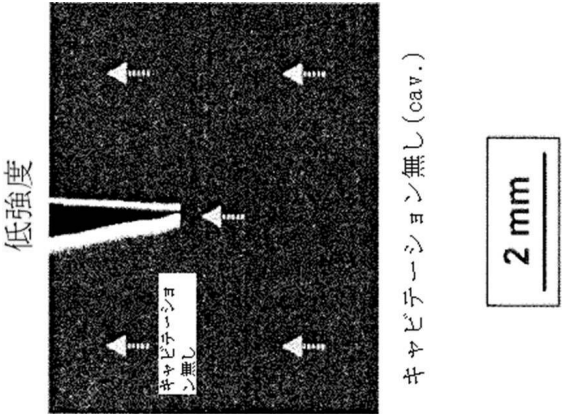
40

50

【図 1 0 B】



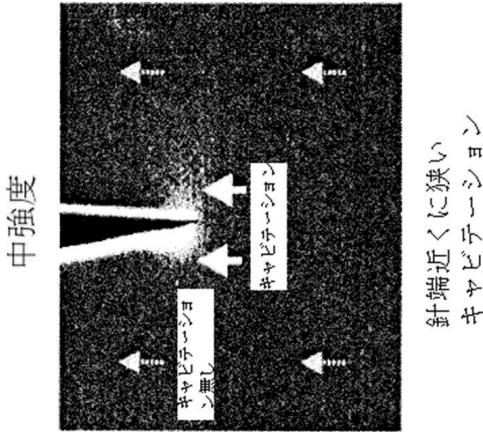
【図 1 0 C】



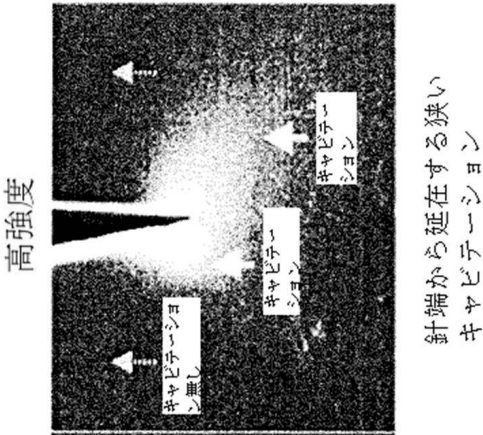
10

20

【図 1 0 D】



【図 1 0 E】

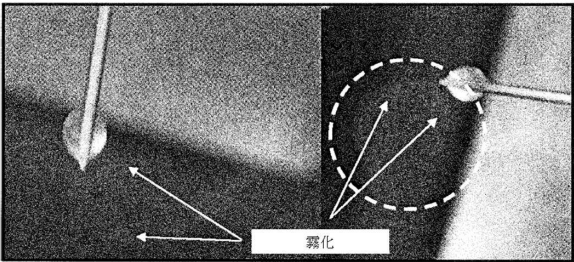


30

40

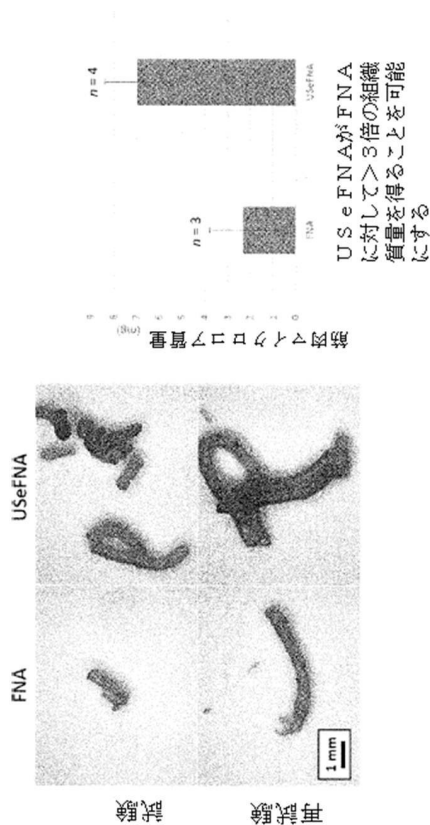
50

【図 1 1】

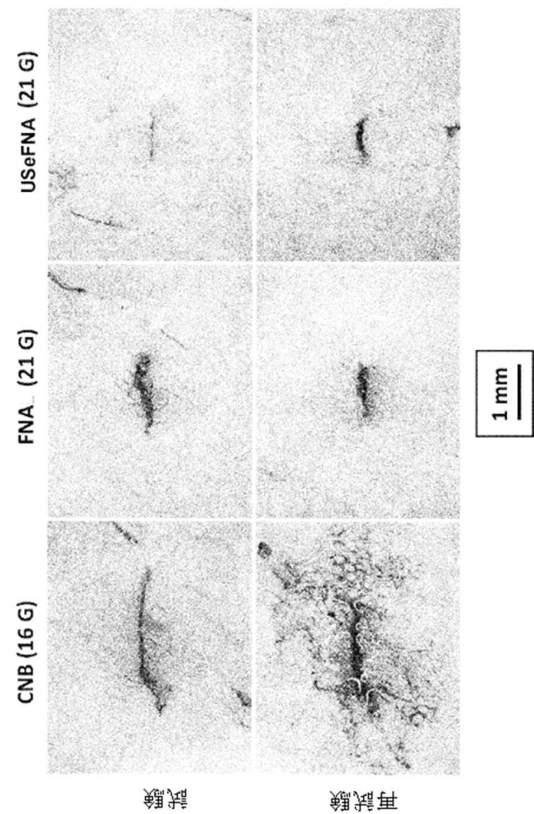


【図 1 2】

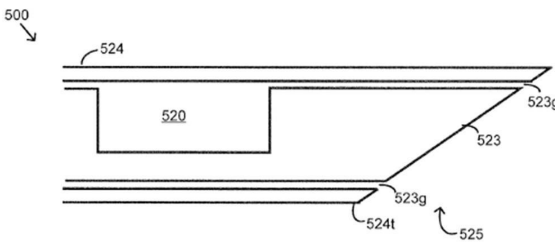
ウシ大腿部からのウシ筋肉マイクロコアの獲得（１０秒曝露）



【図 1 3】



【図 1 4 A】



10

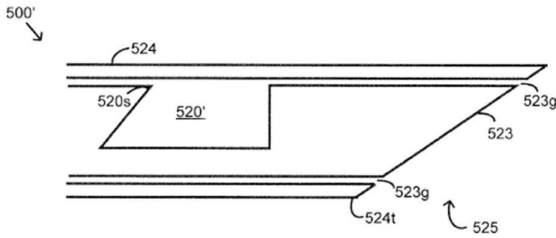
20

30

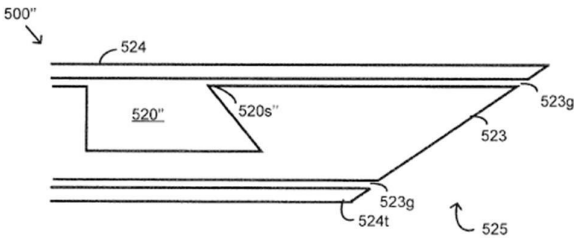
40

50

【 1 4 B 】



【 1 4 C 】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

アン アベニュー

(72)発明者 ランプシヤルヴィ, イートゥ

フィンランド ヘルシンキ 00510, コットカンカトゥ 11 シー 62

(72)発明者 ハエッグストロム, エドワード

フィンランド ヘルシンキ 00140, ピエタリנקトゥ 13 ビー 43

審査官 高松 大

(56)参考文献 国際公開第2008/102817(WO, A1)

米国特許出願公開第2013/0046230(US, A1)

米国特許出願公開第2011/0160620(US, A1)

米国特許出願公開第2010/0004558(US, A1)

特表2010-523182(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61B 10/02

A61M 1/00