(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년10월13일
(11) 등록번호 10-2589814
(24) 등록일자 2023년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 90/00 (2016.01) *A61B 17/00* (2022.01)
A61B 5/00 (2021.01) *A61B 5/05* (2021.01)
(52) CPC특허분류
A61B 90/39 (2016.02)
A61B 5/05 (2021.01)
(21) 출원번호 10-2018-7000167
(22) 출원일자(국제) 2016년06월03일
심사청구일자 2021년05월25일
(85) 번역문제출일자 2018년01월03일
(65) 공개번호 10-2018-0015234
(43) 공개일자 2018년02월12일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2016/051649
(87) 국제공개번호 WO 2016/193753
국제공개일자 2016년12월08일
(30) 우선권주장
62/170,768 2015년06월04일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20060079805 A1
US20080097199 A1
US20140018663 A1
JP2008143896 A

(73) 특허권자
엔도마그네틱스 엘티디
영국 씨비4 0더블유에스 캠브리지 세인트 존스 이노베이션 파크 제프리스 빌딩
(72) 발명자
메이스 에릭
영국 씨비4 0더블유에스 캠브리지셔 캠브리지 코울리 로드 에스티 존스 이노베이션 파크 제프리스 빌딩
하머 쿠엔틴 존
영국 씨비4 0더블유에스 캠브리지셔 캠브리지 코울리 로드 에스티 존스 이노베이션 파크 제프리스 빌딩
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김윤기

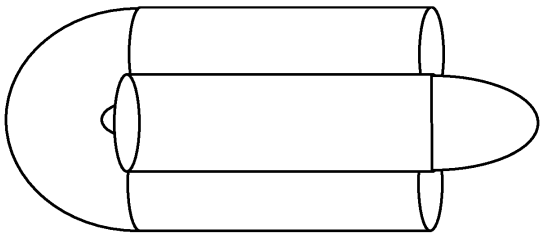
전체 청구항 수 : 총 14 항 심사관 : 여정진

(54) 발명의 명칭 **자성 표지자 위치 결정(MML)을 위한 표지자 재료 및 형태**

(57) 요 약

본 발명은 신체 내의 조직 내의 부위를 표지하기 위한 자성 표지자에 관한 것이다. 하나의 실시예에서, 표지자는 자성 금속 유리를 포함한다. 다른 실시예에서, 표지자는 9보다 더 작은 비등방성 비율을 갖는 비구형 구성이다. 또 다른 실시예에서, 표지자는 6보다 더 작은 비등방성 비율을 갖는 비구형 구성이다. 또 다른 실시예에서, 표지자는 3보다 더 작은 비등방성 비율을 갖는 비구형 구성이다.

대 표 도 - 도18



(52) CPC특허분류
A61B 5/4312 (2013.01)
A61B 2017/00862 (2013.01)
A61B 2090/3908 (2016.02)
A61B 2090/3925 (2016.02)
A61B 2090/3954 (2016.02)
A61B 2090/3966 (2016.02)
A61B 2090/3987 (2016.02)
A61B 2090/3995 (2016.02)
A61B 2562/0223 (2013.01)
(72) 발명자
로리머 케빈
영국 씨비4 0더블유에스 캠브리지셔 캠브리지 코울리 로드 에스티 존스 이노베이션 파크 제프리스 빌딩
팬커스트 쿠엔틴 앤드류
영국 씨비4 0더블유에스 캠브리지셔 캠브리지 코울리 로드 에스티 존스 이노베이션 파크 제프리스 빌딩

명 세 서

청구범위

청구항 1

신체 내의 조직 내의 부위를 표지하기 위한 자성 표지자이며, 상기 자성 표지자는 0.05 m^3kg^{-1}보다 더 큰 자성 질량 감수율과 함께 100 Oe보다 더 작은 보자성을 갖는 하나 이상의 연자성 재료를 포함하고, 전개 이후의 전개/해제 구성에 비해 높은 최대 자성 응답 대 최소 자성 응답의 비율(자성 감수율의 비등방성의 비율)을 갖는 전개 이전의 압축된 비구형 구성과, 자성 표지자가 5보다 더 작은 자성 감수율의 비등방성의 비율을 갖는 전개 이후의 전개/해제 구성 사이에서 변형 가능한, 자성 표지자.

청구항 2

제1항에 있어서, 전개 이전의 표지자의 종횡비(전개 이전의 마커의 최대 길이를 최대 직교 치수로 나눈 값)는 4보다 더 큰, 자성 표지자.

청구항 3

제1항에 있어서, 전개 이전의 비구형 구성은 5보다 더 큰 자성 감수율의 비등방성의 비율을 갖는, 자성 표지자.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 표지자는 압축된 구성과 전개된 구성 사이에서 탄성적으로 또는 탄력적으로 변형 가능한, 자성 표지자.

청구항 5

제4항에 있어서, 표지자는 전개 시에 구조물 또는 와이어 프레임을 형성하는 탄성적으로 또는 탄력적으로 변형 가능한 와이어 또는 원통형 형상을 포함하는, 자성 표지자.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 표지자는 자성 비정질 재료를 포함하는, 자성 표지자.

청구항 7

제1항에 있어서, 표지자는 상대적으로 더 높은 돌출 면적 비등방성 비율을 갖는 압축 구성과, 이에 비해 더 낮은 돌출 면적 비등방성 비율을 갖는 전개/해제 구성 사이에서 탄력적으로 변형 가능한, 자성 표지자.

청구항 8

제1항에 있어서, 비구형 구성은 실린더, 케이블, 비드, "아령형" 형태, 및 실뭉치 형태를 포함하는 그룹으로부터 선택된 형상인, 자성 표지자.

청구항 9

제8항에 있어서, 실린더 또는 케이블은 조직 내에서의 배치 시에 구부러지는, 자성 표지자.

청구항 10

제9항에 있어서, 실린더 또는 케이블은 조직 내로의 배치 시에 사면체 또는 이의 일부의 다양한 에지 형태로 구부러지는, 자성 표지자.

청구항 11

제1항에 있어서, 전개 구성은 3보다 더 작은 자성 감수율의 비등방성의 비율을 갖는, 자성 표지자.

청구항 12

제1항에 있어서, 하나 이상의 자성 재료(들)을 포함하고, 자성 재료는 50 Oe보다 더 작은 보자성을 갖는, 자성 표지자.

청구항 13

제1항에 있어서, 제2 형상의 비자성 매트릭스 내에 위치된 제1 형상의 하나 이상의 재료로 만들어진 자성 구성 요소를 포함하는, 자성 표지자.

청구항 14

제1항에 있어서, 자성 표지자는 바늘 또는 캐뉼라 기반 전달 장치 내에 이의 압축된 구성으로 구속되고, 자성 표지자는 장치로부터 전개 시에 이의 해제된 구성으로 확장되는, 자성 표지자.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 본원에서 전체적으로 참조로 통합된, 2015년 6월 4일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/170,768호에 기초하여 우선권을 주장한다.

[0003] 본 발명은 대체로 의학적 검출을 위한 표지자, 및 더 구체적으로 자성 의료 표지자에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 유방 촬영술 스크리닝 프로그램의 보급이 증가함에 따라, 대부분의 유방암은 유방 보존적 치료를 위해 교정 가능한, 작고 촉진 불가능한 (또는 잠재성) 병변으로서 검출된다. 촉진 불가능한 유방암의 정확한 위치 결정은 적절한 여유와 함께 완전한 종양의 외과적 제거를 허용하기 위해 핵심적이다. 종양이 완전하게 절제되지 않으면, 환자는 임의의 잔여 암 조직을 제거하기 위한 추가의 수술을 받을 필요가 있다. 정확한 위치 결정은 또한 부정적인 미용적 결과를 야기할 수 있는 과도한 유방 조직의 절제를 회피하는 것을 돕는다. 정확한 위치 결정은 직장, 전립선, 및 폐와 같은 다른 암과, 본 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 다른 질환에 의해 요구된다.

[0005] 수술 중의 촉진 불가능한 병변의 위치 결정을 위한 현재의 최적 표준은 와이어 안내식 위치 결정(WGL: Wire-Guided Localization)이다. 이러한 기술이 널리 사용되지만, WGL은 다수의 단점을 갖는다. 첫째로, 이는 2개의 분리된 절차를 포함하며, 방사선과와 외과 사이에서 수송 및 스케줄링의 문제점을 제시할 수 있다. 둘째로, 안내 와이어의 위치 설정은 이후의 수술에서 원하는 미용적 결과를 달성하기 위해 최적이 아닐 수 있다. 셋째로, 후크 와이어는 병변의 부위로부터 이동하거나, 유방 촬영술 동안 또는 환자를 이동시키는 동안 변위될 수

있다. 넷째로, 와이어의 삽입은 환자에게 고통스러울 수 있고, 마지막으로, 감염의 위험은 수술이 보통 와이어 삽입과 동일한 날에 이루어질 필요가 있음을 의미한다.

[0006] 이러한 단점을 극복하기 위해, 다른 위치 결정 기술이 개발되었다. 하나의 그러한 기술은 종양 내로 주입되어 휴대형 감마 프로브에 의해 검출되는 방사성 추적자를 사용하는 방사선 안내식 잠재성 병변 위치 결정(ROLL: Radioguided Occult Lesion Localization)이다. 이것이 WGL의 운송의 복잡성을 제거하지만, 이러한 기술은 특수한 취급 및 폐기 절차를 요구하는, 방사능 재료의 사용의 결점을 도입한다.

[0007] 자성 표지자가 또한 사용되고, 이는 표지자로서 방사능 재료를 사용함으로써 발생하는 불편함 및 수송의 문제를 극복하고, 이는 또한 안내 와이어의 결점을 회피한다. 그러나, 자성 표지자는 안내 와이어와 비교하여 제조하기가 상대적으로 복잡하다.

[0008] 안내 와이어 및 자성 표지자를 포함하는 모든 공지된 표지 장치가 중공 니들 또는 캐뉼라를 통해 도입된다. 환자 불편함을 최소화하기 위해, 이러한 니들은 전형적으로 직경이 좁다. 니들의 작은 직경은 표지자 단면을 구속한다. 종래의 생검 니들에 대해, 이러한 치수는 대체로 14 내지 18게이지이다. 이는 니들이 대체로 0.8㎜ 내지 1.5㎜의 내경을 갖지만, 소정의 니들 설계에 대해 가능하게는 1.8㎜만큼 클 수 있음을 의미한다. 진공 보조식 니들이 사용되면, 니들 크기는 전형적으로 2.3 내지 2.5㎜의 내경을 갖는, 11게이지이다. 따라서, 자성 표지자는 전형적으로 직경이 1.5㎜보다 더 작게 구속된다. 실질적으로, 이러한 크기 구속은 자성 응답과, 결국 표지자가 자성 프로브에 의해 위치 결정될 수 있는 용이성을 제한한다. 그러므로, 더 강한 자성 응답이 필요하다.

[0009] 자성 생검 표지자에 대한 다른 문제는 유효 자성 응답을 달성하기 위해서는, 재료의 체적이 최대화될 필요가 있는 것이다. 이러한 체적 요건은 그의 직경보다 상당히 더 큰 길이를 갖는 전형적인 형상의 표지자의 결과를 낳는다. 그러한 표지자는 1㎜ 내지 12㎜의 영역 내에 있고, 길이 대 직경비는 5보다 더 크다. 이러한 종횡비는 표지자 장축이 프로브와 직선일 때 얻어지는 훨씬 더 강한 신호 및 표지자 장축이 프로브에 대해 횡방향일 때의 더 약한 신호를 갖는 불균일한 자성 응답의 결과를 낳는다. 더 균일한 응답이 대체로 필요하다.

[0010] 아울러, 표지자는 대체로 초음파 또는 정위 x-선 촬영 하에서 그의 위치로 안내되고 제 위치에 있는 것이 확인된다. 이는 표지자가 X-선 및 초음파 촬영 하에서, 그리고 바람직하게는 이러한 목적으로 사용될 수 있는 MRI 하에서, 선명하게 가시적인 것이 바람직함을 의미한다.

선행기술문헌

(특허문헌 1) US 2015/0078535 A1 (2015. 03. 19.)

(특허문헌 2) US 2013/0253550 A1 (2013. 09. 26.)

(특허문헌 3) US 2003/0105394 A1 (2003. 06. 06.)

(특허문헌 4) US 2008/0091120 A1 (2008. 04. 17.)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 검출 가능한 신호의 강도를 감소시키지 않고서 소량의 재료를 가지며, 자성 프로브에 대한 임의의 방향으로부터 더 균일한 응답을 제공하는 표지자가 필요하다.

[0012] 본 발명은 이러한 필요를 해결한다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명은 외과적 사용을 위한 자성 표지자에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 전개 이전의 그의 기하학적 형상으로부터 예상되는 것보다, 전개되면 더 균일한 자성 응답을 갖는 자성 표지자에 관한 것이다.

[0014] 하나의 양태에서, 표지자가 더 균일한 자성 응답을 제공하도록 선택된 형상을 갖는 표지자가 제공된다.

[0015] 다른 양태에서, 표지자가 더 균일한 자성 응답을 제공하도록, 전개되면 변화하는 기하학적 구성을 갖는 표지자가 제공된다.

[0016] 다른 양태에서, 표지자가 전개 이전의 그의 기하학적 형상으로부터 예상되는 것보다 더 균일한 자성 응답을 제공하도록 선택된 재료 조성을 갖는 표지자가 제공된다.

[0017] 하나의 양태에서, 표지자는 9보다 더 작은 자성 감수율의 비등방성의 비율을 갖는 비구형 구성이다. 또 다른 실시예에서, 표지자는 6보다 더 작은 자성 감수율의 비등방성의 비율을 갖는 비구형 구성이다. 또 다른 실시예에서, 표지자는 3보다 더 작은 자성 감수율의 비등방성의 비율을 갖는 비구형 구성이다. 하나의 실시예에서, 비구형 표지자 구성은 실린더, 케이블, "아령형" 형태, 비드, 및 실뭉치(ball of yarn)를 포함하는 그룹으로부터 선택된 형상이다. 다른 실시예에서, 실린더는 조직 내에서의 배치 시에 구부러진다. 또 다른 실시예에서, 비구형 구성은 다면형이다.

[0018] 하나의 실시예에서, 표지자는 부위 내에서의 배치 시에 컴팩트한 가요성 비자성 구성요소들에 의해 연결된 복수의 자성 구성요소들을 포함하는, 신체 내의 조직 내의 부위를 표지하기 위한 자성 표지자이다. 다른 실시예에서, 신체 내의 조직 내의 부위를 표지하기 위한 자성 표지자는 제2 형상의 비자성 매트릭스 내에 위치된 제1 형상의 자성 구성요소를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 신체 내의 조직 내의 부위를 표지하기 위한 자성 표지자는 자성 재료 외피 내의 자성 재료 코어를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코어 및 외피 중 하나는 연자성 재료이다.

[0019] 하나의 실시예에서, 신체 내의 조직의 부위를 표지하기 위한 자성 표지자는 신체 내로의 표지자의 배치 이후에 자성 표지자로 스스로 조립되는 복수의 자성 구성요소들을 포함한다. 다른 실시예에서, 자성 구성요소들은 각각 초소수성 코팅 내에 봉입된다. 또 다른 실시예에서, 신체 내의 조직 내의 부위를 표지하기 위한 자성 표지자는 자성 금속 유리를 포함한다.

[0020] 본 발명의 구조 및 기능이 첨부된 도면과 관련하여 본원의 설명으로부터 가장 잘 이해될 수 있다. 도면은 반드시 축척에 맞지는 않고, 대신에 대체로 예시적인 원리에 대해 강조된다. 도면은 모든 양태에서 예시적으로 간주되어야 하고, 범주가 청구범위에 의해서만 한정되는 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1의 a) 및 도 1의 b)는 각각 연자성 재료 및 강자성 재료에 대한 자화 곡선이다.

도 2a는 표지자 굽힘각의 표지자의 감수율의 비등방성에 대한 영향의 그래프이다.

도 2b는 표지자의 자성 비등방성을 측정하기 위한 시험 장치의 일 실시예의 도면이다.

도 2c는 다양한 사잇각을 구비한 5㎜ 철(99.5%) 표지자로부터의 일정한 거리에서의 신호이고, 여기서 180° 는 직선 실린더이고, 0° 는 U-형상이다.

도 2d는 다양한 사잇각을 구비한 7㎜ 다중 스트랜드 스테인리스강 표지자로부터의 일정한 거리에서의 신호의 그래프이고, 여기서 180° 는 직선 실린더이고, 0° 는 U-형상이다.

도 3의 a)는 "로젠지(lozenge)" 또는 "비드"의 형태의 본 발명의 일 실시예의 도면이다.

도 3의 b) 및 도 3의 c)는 형상화된 단부를 구비한 자성 비드의 단면이다.

도 4의 a) - 도 4의 d)는 "아령" 형상의 형태의 본 발명의 실시예들의 도면이다.

도 5의 a) 및 도 5의 b)는 케이블 형태의 본 발명의 실시예들의 단면의 도면이다.

도 6a 및 도 6b는 "실뭉치"의 형상의 본 발명의 일 실시예의 도면이다.

도 7은 "초롱(chinese lantern)"의 형상의 본 발명의 일 실시예의 도면이다.

도 8a - 도 8g는 힌지형 링크를 구비한 본 발명의 실시예들의 도면이다.

도 9는 증가된 개수의 면을 갖는 본 발명의 표지자의 실시예들의 단면의 여러 도면이다.

도 10은 코어 및 외피의 형태의 본 발명의 일 실시예의 단면의 도면이다.

도 11은 외피 및 복수의 코어를 갖는 본 발명의 일 실시예의 도면이다.

도 12a 및 도 12b는 세그먼트형 표지자로서의 본 발명의 실시예들의 도면이다.

도 13a, 도 13b, 및 도 13c는 자성 재료의 형상과 표지자의 외부 형상이 상이한 본 발명의 실시예들의

도면이다.

도 14a - 도 14e는 다양한 재료로 만들어진 힌지를 구비한 형상화된 표지자의 형태의 본 발명의 실시예들의 도면이다.

도 15는 자가 조립에 의해 구성된 본 발명의 일 실시예의 도면이다.

도 16은 소수성 자가 조립에 의해 구성된 본 발명의 일 실시예의 도면이다.

도 17a 및 도 17b는 자가 조립에 의해 구성된 본 발명의 다른 실시예들의 도면이다.

도 18은 2개의 인터로킹 U 형상 표지자들의 일 실시예의 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 영구 자석으로서 자성 표지자를 만들기 위한 방법이 미국 특허 제6,173,715호에 설명되어 있다. 영구 자석 임플란트는 그가 주변의 임의의 자성 물질을 끌어당기고, 그러므로 다른 임플란트와 바람직하지 않게 상호 작용하거나, 예를 들어, 자성 재료로부터 만들어진 수술 도구가 인근에 있을 때, 조직 내에서 이동할 수 있는 결점을 갖는다.

[0023] 생분해성 형태의 초상자성 산화철(SPIO: SuperParamagnetic Iron Oxide) 나노 입자로부터 형성된 표지자를 만들기 위한 방법이 미국 특허 출원 공개 제2014/0314679호에 설명되어 있다. SPIO 입자는 그러한 재료가 잔류 자기를 갖지 않고, 자체적으로 자성이 아니지만, 자기장의 존재 시에만 자화되기 때문에, 영구 자성 표지자에 대해 발생하는 우려를 회피한다. 이러한 SPIO 자성 표지자의 검출 및 위치 결정은 미국 특허 출원 공개 제2011/0133730호에 개시되어 있는 바와 같이, 표지자를 자기적으로 여기시키기 위한 교번 자기장을 발생시키고, 표지자에 의해 발생되는 자기장 신호를 검출하는 민감한 자력계 (또는 감수율 측정기)에 의해 수행될 수 있다.

[0024] 자성 생검 표지자에 대한 다른 문제는 유효 자성 응답을 달성하기 위해서는, 재료의 체적이 최대화될 필요가 있는 것이다. 이러한 요건은 표지자가 니들을 통해 전달되어야 하고, 더 작은 니들 게이지(직경)가 환자에 대해 덜 고통스럽기 때문에, 직경보다 상당히 더 큰 길이를 갖는 전형적인 표지자의 결과를 낳는다. 그러한 표지자는 1mm 내지 12mm의 영역 내에 있고, 길이 대 직경비는 5보다 더 크다. 실질적으로, 그러한 크기 구속은 자성 응답과, 결국 표지자가 자성 프로브에 의해 위치 결정될 수 있는 용이성을 제한한다. 그러므로, 더 강한 응답이 필요하다.

[0025] 아울러, 표지자는 대체로 초음파 또는 정위 x-선 촬영 하에서 그의 위치로 안내되고 제 위치에 있는 것이 확인된다. 이는 표지자가 X-선 및 초음파 촬영 하에서, 그리고 바람직하게는 이러한 목적으로 사용될 수도 있는 MRI 하에서, 선명하게 가시적인 것이 바람직함을 의미한다. SPIO 입자는 X-선 촬영 하에서 제한된 가시성을 갖지만, 반향성 재료, 예를 들어, 중합체의 매트릭스 내에 그를 조합함으로써 초음파 가시적으로 만들어질 수 있다. 자성 표지자가 안내 와이어 및 방사능 접근의 결점을 극복하지만, 좁은 니들을 통해 도입될 수 있으며, 강한 자성 응답을 제공하고, X-선 및 초음파 촬영 하에서 가시적이고, 간단하게 제조될 수 있는 자성 표지자에 대한 필요가 남아 있다.

[0026] 표지자가 자기적으로 위치 결정 가능하기 위한 요건은 이식된 재료로부터의 소정의 자성 응답을 요구하고, 이러한 응답이 재료로부터 제거된 일정 거리에서 측정 가능하도록 요구한다. 이러한 응답은 자성 감수율 파라미터에 관련된다. SI 단위에서, 자성 감수율은 인가된 자기장에 응답하여 재료 내에서 유도되는 자화도를 표시하는 무차원 비례 상수이고, 다음에 의해 정의된다:

[0027] $$\mathbf{M} = \chi \mathbf{H}$$

[0028] 여기서, M은 미터당 암페어로 측정된, 재료의 자화도(단위 체적당 자성 쌍극자 모멘트)이고, H는 미터당 암페어로 측정된, 자기장 강도이고, χ는 무차원 비례 상수인 자성 감수율이다. 엄격하게 말하자면, χ는 단지 상자성 또는 반자성 재료에 대한 일정하지만, 자기 이력 효과가 작은 연자성 또는 초상자성 재료에서, 그리고 재료를 자기적으로 포화시키기 위해 요구되는 장보다 훨씬 더 작은 인가되는 장(H)에 대해, 선형 관계인 $M = \chi H$는 양호한 근사화이다.

[0029] 자성 감수율은 페러데이(Faraday) 균형, 구이(Gouy) 균형, 자기 공명 방법, 및 SQUID 자력계에 의한 유도적 방법을 포함한, 일정 범위의 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다. 자성 감수율은 또한 균질장 내에서 표지자를 모델링하고 자성 감수율에 대응하는 표지자에 기인하는 왜곡을 측정함으로써, 앤시스 맥스웰(ANSYS Maxwell: 미

국 펜실베이니아주 캐논스버그 소재의 앤시스 인크.(ANSYS Inc.))과 같은 컴퓨터 기반 유한 요소 자성 모델링 패키지를 사용하여 계산될 수 있다. 예를 들어, ["Magnetic Susceptibility Modelling Using ANSYS", K. Bartusek et al., Progress In Electromagnetics Research Symposium Proceedings, Marrakesh, Morocco, Mar. 20-23, 2011]에 설명되어 있는 방법 참조.

[0030] 주어진 재료에 대해, 재료의 단위 질량당 유도되는 자성 응답인 자성 질량 감수율이 정의될 수 있다. 자성 질량 감수율, $\chi_\rho = k/\rho$, 여기서, ρ는 재료의 밀도이고, χ_ρ는 m^3/kg의 단위를 갖는다. 이는 정규화된 감수율이고, 상이한 재료들의 상대 감수율들이 비교되도록 허용한다. 예를 들어, 생검 표지자에 대한 표준 재료인 316 스테인리스강의 자성 질량 감수율은 대략 3.80×10^{-7} 내지 1.27×10^{-6}의 범위를 갖고, 영구 네오디뮴 자석은 대략 6.67×10^{-6}의 값을 갖고, 초상자성 산화철(SPIO)계 표지자는 매트릭스 내의 입자의 밀도에 의존하여 대략 2.5×10^{-5} - 1.0×10^{-3}의 값을 갖지만, NiZn-페라이트는 대략 3×10^{-3} 내지 1.22×10^{-1}의 범위를 갖는다. 그러므로, NiZn-페라이트는 SPIO보다 더 적은 재료가 검출되도록 요구하고, 이는 결국 영구 네오디뮴 자성 재료 또는 316 스테인리스강보다 더 적은 재료를 요구한다.

[0031] 선형 감수율 영역 내에서 장(H)을 받는, 체적(V)의 연자성 표지자에 대해, 표지자 상의 총 유도 모멘트는 $m = MV = \chi VH$일 것이다. 이러한 모멘트는 표지자로부터 제거된 거리에서, 등가의 점 쌍극자 모멘트에 의한 것으로서 근사화될 수 있는 그 자신의 자기장(H_{marker})을 발생시킬 것이고, 즉:

[0032]
$$\mathbf{H}_{\mathbf{marker}}(\mathbf{r}) \cong \frac{1}{4\pi}\left(\frac{3\mathbf{r}\,(\mathbf{m}\cdot\mathbf{r})}{r^5} - \frac{\mathbf{m}}{r^3}\right)$$

[0033] 여기서, r은 단위 벡터이다. 이러한 유도장(H_{marker})이 측정 가능하고, 이는 자성 표지자를 위치 결정 가능하게 만든다.

[0034] 그러나, 주어진 표지자가 위치 결정될 수 있는 용이성에 영향을 줄 수 있는, 또는 바꾸어 말하면, 주어진 r에서 유도장(H_{marker})의 강도에 영향을 줄 수 있는 다른 인자들이 있다. 이들 중 하나는 '소자(demagnetization)'로서 공지되어 있다. 이는 유한 크기의 대상 내에서 발생하는 현상이고, 여기서 신체의 일 부분 내에서의 자화로 인한 유도장은 동일한 신체의 다른 부분을 소자시키도록 작용한다. 이 효과는 가장 단순한 것 이외의 기하학적 형상에서 예측하기가 매우 복잡하고, 그러므로 대상이 회전 타원면(예컨대, 구, 실린더, 또는 디스크)인 특수한 경우에 대해, 본원에서와 같이 가장 흔하게 설명된다. 그러한 경우에, 대상 내의 유도된 자화는 균일하고, 국소 자기장은 일반적으로 다음과 같이 기록된다:

[0035]
$$\mathbf{H}_{\mathrm{local}} = \mathbf{H} - \mathbf{H}_{\mathrm{demag}} = \mathbf{H} - \mathrm{N}\,\mathbf{M}$$

[0036] 여기서, H_{demag}은 '소자장'이고, N은 '소자 계수'이지만, 더 정확하게는 H_{demag}은 다음과 같이, 타원의 x, y, z 주축을 따라 정의되어야 한다:

[0037]
$$H^x_{demag} = N_x M_x,\ H^y_{demag} = N_y M_y,\ \text{그리고}\ H^z_{demag} = N_z M_z$$

[0038] SI 단위에서, $N_x + N_y + N_z = 1$이다. 구의 경우에 대해, $N_x = N_y = N_z = \frac{1}{3}$이다. 긴 z-축 실린더의 경우에 대해, $N_x = N_y = \frac{1}{2}$이고 $N_z = 0$이다. 얇은 xy-평면 디스크의 경우에 대해, $N_x = N_y = 0$이고, $N_z = 1$이다. 주어진 질량의 주어진 단일 재료로부터 만들어진 표지자의 경우에, 그러한 표지자의 형상은 그가 위치 결정될 수 있는 용이성에 영향을 줄 것이다.

[0039] 예를 들어: 표지자가 구로 만들어지면, 이는 인가되는 장에 대한 표지자의 배향에 관계없이, $H_{local} = H - \frac{1}{3}M$을 경험할 것이다. 그러므로, 유도되는 모멘트는 다음일 것이다:

[0040]
$$\mathbf{m} = \chi\, V\, \mathbf{H}_{\mathbf{local}} = \chi\, V\, \mathbf{H} - \tfrac{1}{3}\chi\,\mathbf{m},\ \text{또는}\ \mathbf{m} = \chi\, V\, \mathbf{H} / (1 + \tfrac{1}{3}\chi)$$

[0041] 그러므로, 유도장(H_{marker})은 또한 임의의 주어진 r에서 $(1 + \frac{1}{3}\chi)$의 계수만큼 감소될 것이지만, 이러한 감소는

자화장(H)에 대한 표지자의 배향에 관계없이 존재할 것이다.

[0042] 대조적으로: 표지자가 실린더로 만들어지고, H가 실린더의 장축에 대해 직교하여 지향되면, H_{marker}는 (1 + ½ χ)의 계수만큼 감소지만, H가 장축을 따라 지향되면, H_{marker}는 전혀 감소되지 않는다. 이러한 경우에, 비율, ξ = (1 + ½ χ)/1은 실린더가 그의 신호 강도에 대해 H_{marker}의 크기에 의존하여 임의의 방법에 대해 제시하는 비등방성 위치 결정 신호를 나타낸다.

[0043] 유한 길이의 실린더의 경우에, 이러한 비율은 다음과 같이 근사화될 수 있다:

[0044] $$\xi = \frac{1 + N_{\perp}\chi}{1 + N_{\parallel}\chi}$$

[0045] 여기서, $N_{\perp} = N_x = N_y$ 이고, $N_{\parallel} = N_z = 1 - 2N_{\perp}$이다. 예를 들어, χ가 대략 140인, 표 2에 열거된 페라이트 스테인리스강 표본의 경우에, 7:1의 종횡비의 실린더에 대해 측정된 10.3:1의 ξ 비율은 대략 0.48의 $N_{\perp}$에 대응하고; 3.7:1의 종횡비의 실린더 내의 동일한 재료는 대략 0.44의 $N_{\perp}$에 대응하는, 대략 4.7:1의 비등방성 비율(ξ)을 보였다.

[0046] 따라서, 자성 표지자에 대해, 자성 응답은 부분적으로는 그의 구성 재료 또는 재료들의 질량 감수율에 그리고 부분적으로는 표지자의 형상에 의존하고, 주어진 형상에 대해, 응답은 표지자의 배향과 함께 변화할 수 있다. 자성 응답의 비등방성은 위에서 서술된 바와 같은 소자 계수를 사용함으로써 계산될 수 있다. 그러나, 소자 계수가 실제 형상에 대해 계산하기가 매우 어려우므로, 더 실질적인 접근이 응답의 비등방성을 정의하기 위해 필요하다. 주어진 표지자에 대한 배향에서의 자성 응답의 변화는 표지자의 '유효 감수율'의 변화로서 간주될 수 있다. 표지자 재료의 기저 감수율은 변화하지 않지만, 재료, 형상, 및 배향의 조합으로 인한 자성 응답의 변화는 감수율이 변한 것처럼 정의될 수 있다.

[0047] 따라서, 임의의 주어진 표지자에 대해, 최대 (유효) 자성 감수율 대 최소 (유효) 자성 감수율의 비율이 정의될 수 있다. 이러한 비율은 자성 감수율의 비등방성으로서 지칭될 수 있고, 표지자의 상이한 축들을 따른 또는 상이한 방향들로부터의 자성 감수율 응답의 불균일성의 표시를 제공한다.

[0048] $$\text{자성 감수율의 비등방성} = \frac{\text{최대 자성 감수율}}{\text{최소 자성 감수율}}$$

[0049] 자성 감수율이 무차원이므로, 2개의 무차원 양의 비율인 자성 감수율의 비등방성 또한 무차원이다. 비등방성이 1이면, 감수율은 임의의 방향으로부터 동일하다. 비등방성이 높으면, 감수율은 표지자의 배향에 대해 매우 불균일하다.

[0050] 자성 감수율의 비등방성의 개념은 본 기술 분야에 설명되어 있고, 다수의 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 2가지 유형의 방향성 감수율 계측기가 [A. K. Dubey, " Understanding an Orogenic Belt," Springer Geology]에 설명되어 있다: 시편이 코일 내로 삽입될 수 있는 동일-임피던스 브리지; 및 시편이 페라이트 링 내부에 위치되는 균형-변압기 시스템. 3차원 자성 비등방성 감수율 계측기로 불리는 추가의 방법이 미국 특허 제3,492,566호에 설명되어 있다. 각각의 경우에, 일관된 자기장이 시편에 인가되고, 유도된 자성 응답의 변동이 시편 배향이 변경될 때 측정된다. 추가의 그러한 방법이 도 2c에 도시되어 있고, 여기서 감수율 측정 프로브가 유도되는 자성 응답을 측정하기 위해 사용된다. 미국 특허 출원 공개 제2011/0133730호에 설명되어 있는 것과 유사한 자성 감수율 측정기 시스템을 사용하면, 다양한 재료로부터 그리고 다양한 형태로 제작된 표지자들은 고정된 거리에서 측정된 그들의 최대 및 최소 신호를 가졌다. 결과가 표 3에서 보여진다.

[0051] 자성 감수율 측정 프로브 또는 계측기를 사용하여 자성 감수율의 비등방성을 측정하는 것은 표지자의 자성 응답의 불균일성을 정의하기 위한 이상적인 접근이다. 그러나, 자성 감수율의 비등방성의 수준을 결정하기 위한 대안적인 접근이 있다. 예를 들어, 임의의 방향에서의 표지자의 돌출 면적이 측정될 수 있고, 최대 및 최소 돌출 면적이 결정될 수 있다. 표지자 재료의 주어진 체적에 대해, 더 낮은 돌출 면적은 장의 더 큰 포커싱 효과를 표시하고 그 반대도 가능하다. 포커싱 효과가 돌출 면적에 반비례하므로, 따라서 응답의 균일성은 모든 이용 가능한 관점 또는 방향에서 표지자의 최소 돌출 면적 대 최대 돌출 면적의 비율에 의해 정의될 수 있다. 이는 자성 표지자의 돌출 면적 비등방성 비율이고, 자성 감수율의 비등방성에 대한 유용한 근사화를 제공한다. 구형 표지자는 최소 돌출 면적 대 최대 돌출 면적의 비율 = 1을 갖는다. 직경, d = 0.75 및 길이, l = 7.5의 막대형

표지자는 d x l/(pi x d^2/4) = 12.7의 비율을 갖는다.

[0052] 돌출 면적들의 이러한 비율은 표지자의 최대 치수 대 그의 최소 치수의 비율로서 정의되는, 표지자의 형상 계수와 대체로 동일한 것을 또한 알 수 있고, 이는 또한 자성 감수율의 비등방성에 대한 근사화로서 사용될 수 있다. 이러한 기하학적 방법들 모두는 표지자 내에서의 자기 특성의 변동을 고려하지 않는다.

[0053] '자성 감수율의 비등방성' 또는 자성 비등방성이라는 용어가 전반적으로 사용되지만, '돌출 면적 비등방성' 또는 '최대 치수 대 최소 치수의 비율'이라는 용어가 자성 응답의 불균일성의 대안적인 교환 가능한 척도로서 이해된다.

[0054] 자성 감수율의 비등방성은 전달 장치 내에 있을 때의 전개 이전에 그리고 전개 이후에 표지자에 대해 결정될 수 있다. 표지자 구성이 변화하는 경우에, 자성 감수율의 비등방성은 전개 이전 및 이후에 상이한 값을 가질 수 있다.

[0055] 실질적인 관점으로부터, WO 2014/013235호에 설명되어 있는 바와 같은 자성 프로브를 사용하여 표지자를 검출하기 위해 수술 중에, 높은 비등방성이 바람직하지 않고: 일정한 거리에서의 자성 신호는 프로브에 대한 표지자의 배향에 의존하여 변할 것이고, 표지자를 몇몇 배향으로부터 접근할 때 더 가까이 그리고 다른 배향으로부터 접근할 때 더 멀리 보이게 만들 것이다. 이식된 표지자의 비등방성을 최소화하는 것은 표지자를 더욱 직관적으로 만듦으로써 표지자를 위치 결정하는 의사의 능력을 개선하고, 병변 주위의 조직의 안전한 여유부를 제거하는 의사의 능력을 증가시킨다. 1의 비등방성 비율이 임의의 방향으로부터 균일한 응답을 제공하는, 이상적인 것이다. 그러나, 실질적으로, 이는 본원에서 서술되는 바와 같이 작은 니들을 통한 전달의 기하학적 구속 내에서 달성하기 어렵다. 7보다 더 작은 (즉, 1과 7 사이), 바람직하게는 5보다 더 작은, 더 바람직하게는 3보다 더 작은 비등방성 비율이 바람직하다. 자성 응답이 거리에 따라 지수적으로 감소하기 때문에, 2보다 더 작은 비등방성 비율은 실질적인 사용에 대해 이상적인 것에 충분히 가깝다.

[0056] 이상적인 자성 표지자는 자기장의 존재 시에 자화되고, 장이 제거되면 영구적인 잔류 자기(지속성 자화)를 보이지 않거나, 바꾸어 말하면, 이상적인 표지자는 연자성이고, 즉 연자성 재료로부터 형성되거나 연자성인 것처럼 거동한다. 연자성은 여기에서 다양한 실시예에서 필요한, 1000 Oe이하, 또는 바람직하게는 100 Oe이하, 또는 더 바람직하게는 50 Oe이하의 보자성(He)을 갖는 것으로 정의된다. 검출 중에, 표지자는 자화되어 도 1에 도시된 점선 곡선을 따르고, 자기장이 제거되거나 역전되면 실선을 거쳐 복귀한다. 교번 자기장이 인가되면, 자화 구동장(H)은 각각의 사이클에 대해 한 번씩 루프 둘레에서의 실선 자화 곡선을 따라 재료를 밀어낸다. 재료 내의 유도장(자화(M)로 불림)은 감수율 측정기 프로브, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2011/0133730호의 프로브에 의해 검출된다. 이상적인 표지자 재료는 연성이고, 도 1의 a)의 것과 유사한 자화 곡선을 갖는다.

[0057] 영구 자석은 강자성이며, 높은 잔류 자기 및 높은 보자성을 갖는 것을 알아야 한다 (도 1의 b)). 영구 자석은 그가 수술 도구와 같은 다른 강자성 대상을 끌어 당기거나 그에 의해 끌어 당겨지고, 전형적으로 매우 낮은 자성 감수율을 갖기 때문에, 이러한 용도에서 자성 표지자로서 사용하는 데 대체로 부적합하다.

[0058] 자성 표지자를 검출 가능하게 만들기 위해 이식되도록 요구되는 재료의 양은 재료의 자성 감수율(χ_v), 더 구체적으로 다음과 같이 표현될 수 있는 자성 질량 감수율($\chi_\rho = \chi_v/\rho$)에 의존한다:

[0059] $$\chi_\rho = (\mu_r - 1)/\rho$$

[0060] 여기서, μ_r은 상대 자기 투과율이고, ρ는 재료 밀도이다.

[0061] 자성 표지자 내에서 사용되는 재료는 100보다 더 큰, 바람직하게는 500보다 더 큰 상대 투과율을 가져야 한다. 고순도 철과 같은 특수 자성 재료 또는 금속 유리와 같은 비정질 재료가 사용될 때, 상대 투과율은 1000보다 더 크고, 바람직하게는 5000보다 더 크다. 표지자는 높은 자성 질량 감수율(χ_ρ)을 가져야 한다. 철, 강철, 및 페라이트와 같은 종래의 자성 재료에 대해, χ_ρ는 0.05m^3kg^{-1} 이상, 바람직하게는 0.1m^3kg^{-1}이상, 더 바람직하게는 1m^3kg^{-1}이상이어야 한다. 고순도 철과 같은 특수 자성 재료 또는 금속 유리와 같은 비정질 재료의 사용은 훨씬 더 높은 자성 질량 감수율을 허용하고, χ_ρ는 바람직하게는 5m^3kg^{-1}보다 더 크고, 더 바람직하게는 10m^3kg^{-1}보다 더 크다.

[0062] 재료 자성 질량 감수율이 충분히 높으면, 설명되는 종래의 니들로부터 전개될 수 있는 구형 표지자는 자기적으

로 위치 결정될 수 있으며, 완벽하게 등방성인 신호를 제공한다. 표 1은 다수의 자성 재료에 대한 질량 감수율을 보여준다.

표 1

재료	자성 질량 감수율
	χ_ρ (m^3kg^{-1})
메트글래스	127
철(H 내에서 어닐링된 99.95% 순수 Fe)	25.3
나노펌	10.9
뮤메탈	2.29-5.72
코발트-철(높은 투과율)	2.22
퍼멀로이	0.917
철(99.8% 순도)	0.633
전기 강판	0.506
페라이트(자화 아연)	0.128 내지 0.300
페라이트 스테인리스강(어닐링)	0.128 내지 0.231
페라이트(니켈 아연)	0.003 내지 0.128
마르텐사이트 스테인리스강(어닐링)	0.096 내지 0.122
니켈	0.0111 내지 0.0673
탄소강	0.0127
마르텐사이트 스테인리스강(경화)	0.005 내지 0.0121
301(55% 냉간 가공)	0.00165
304(80% 냉간 가공)	0.000380
네오디뮴 영구 자석	0.00000667
사마륨 코발트 영구 자석	0.00000602
316(81% 냉간 가공)	0.00000127
304(어닐링)	0.000000506
316(어닐링)	0.000000380

[0063]

니티놀	0.000000297
백금	0.0000000124
티타늄	0.0000000111
PET	0.000000000714
금	-0.000000000104
PTFE	-0.00000000182
실리콘	-0.00000000200
물	-0.00000000800
카본 그래파이트	-0.0000000190

다양한 재료의 자성 질량 감수율
참고: 음의 값은 반자성 재료를 표시함.

[0064]

[0065] 이러한 자성 표지자의 검출 및 위치 결정은 미국 특허 출원 공개 제2011/0133730호에 개시되어 있는 바와 같이, 표지자를 자기적으로 여기시키기 위해, 교번 자기장을 발생시키고, 표지자에 의해 발생된 자기장 신호를 검출하는 민감한 자력계 (또는 감수율 측정기)에 의해 수행될 수 있다. 표지자는 또한 MRI, 자성 입자 촬영, 에디 전류 측정, 홀 효과(Hall effect), 또는 자기 단층 촬영과 같은 다른 기술에 의해 검출될 수 있다.

[0066] 본 발명의 하나의 양태에서, 표지자는 초상자성 입자를 포함한다. 초상자성 입자는 전형적으로 덱스트란, 카르복시덱스트란, 기타 당류, 알부민, PEG, 또는 생체 친화성 중합체와 같은 생체 친화성 코팅에 의해 둘러싸인 산화철(마그네타이트 및/또는 마그헤마이트) 코어를 포함한다. 초상자성 거동을 보이기 위해, 입자의 자성 코어는 전형적으로 재료 및 구조에 의존하여 3 - 25nm의 범위 내의 임계 직경 아래일 필요가 있다.

[0067] 산화철은 그의 낮은 독성 때문에 초상자성 코어에 대해 바람직한 재료이지만, 초상자성 코어를 형성할 수 있는 다른 재료가 있다. 코어의 재료는 자기적으로 정돈될 수 있는 것이어야 한다. 이는 코발트, 철, 또는 니켈과 같은 금속; 금속 합금, 희토류 및 전이 금속 합금, 알루미늄, 바륨, 비스무스, 세륨, 크롬, 코발트, 구리, 디스프로슘, 에르븀, 유로퓸, 가돌리늄, 홀뮴, 철, 란타넘, 류테튬, 망간, 몰리브덴, 네오디뮴, 니켈, 니오븀, 팔라듐, 백금, 프라세오디뮴, 프로메튬, 사마륨, 스트론튬, 테르븀, 툴륨, 티타늄, 바나듐, 이터븀, 및 이트륨, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 M형 또는 스피넬 페라이트일 수 있다.

[0068] 코어는 또한 철(Ⅱ)염 및 다른 금속염의 조합을 산화시킴으로써 형성될 수 있다. 유익한 금속염은 알루미늄, 바륨, 비스무스, 세륨, 크롬, 코발트, 구리, 디스프로슘, 에르븀, 유로퓸, 가돌리늄, 홀뮴, 철, 란타넘, 루테튬, 망간, 몰리브덴, 네오디뮴, 니켈, 니오븀, 팔라듐, 백금, 프라세오디뮴, 프로메튬, 사마륨, 스트론튬, 테르븀, 툴륨, 티타늄, 바나듐, 이터븀, 및 이트륨의 염을 포함한다.

[0069] 본 발명의 다른 양태에서, 표지자는 자성 감수율 측정 프로브에 의해 위치 결정될 때 상당히 증가된 자성 응답을 제공하기 위한 고체, 연자성 재료를 포함한다. 연자성 재료로부터 제작된 표지자는 철, 니켈, 코발트 및 이들의 합금, (FM, 컨수멧 전기 철을 포함한) 전기 철, ("A", "A-FM", "B", "B-FM", "C" 변형물을 포함한) 규소-철, 철-인, 니켈-철(예컨대, HyRa 합금, HyMu 합금, 히퍼놈(Hipernom), 퍼말로이(Parmalloy), 수퍼알로이(Superalloy), 뮤메탈(Mu-Metal)), 호이슬러(Heusler) 합금, 페르니코(Fernico) 합금(철-니켈-코발트계 합금), 쿠니페(Cunife) 합금(구리-니켈-철계 합금), 알코맥스(Alcomax) 합금(철-니켈-알루미늄-코발트-구리계 합금), 300시리즈(예컨대, 302, 304, 316), 400 시리즈(예컨대, 410, 416, 420, 430, 440, 446, 470)로부터의 다양한 스테인리스강, 그리고 특수 스테인리스강 합금(예컨대, 크롬-코어®(Chrome-Core) 시리즈(미국 펜실베이니아주 와이오미싱 소재의 카펜터 테크놀러지 코프(Carpenter Technology Corp)), 마르텐사이트 스테인리스강), MnZn-페라이트, NiZn-페라이트, MgZn-페라이트, Ba-페라이트, MnMgZn-페라이트, 및 MgZnCu-페라이트와 같은 페라이트와 같은 다양한 상자성, 강자성, 및 페리자성 재료를 포함할 수 있다.

[0070] 본 발명의 바람직한 양태에서, 표지자는 현저하게 개선된 자성 응답을 제공하기 위해 매우 높은 자성 질량 감수율을 구비한 금속 유리를 포함한다. 금속 유리는 또한 비정질 금속 또는 대량 금속 유리로서 공지되어 있고,

메트글래스 인크.(Metglas Inc.: 미국 사우스캐롤라이나주 컨웨이) 또는 네오맥스 매티리얼즈 코. 엘티디(Neomax Materials Co. Ltd: 일본 오사카)에 의해 생산되는 것과 같은 Fe 또는 Co계 재료; 및 자성 탄소 동소체(예컨대, 풀러렌, 고도로 배향된 열분해성 그래파이트, 탄소 나노폼, 나노-기공 탄소)를 포함한다. 금속 유리의 예는 파인멧(FINEMET), 나노펌(NANOPERM), 히트펌(HITPERM)(모두 일본 도쿄 소재의 히다치 메탈즈(Hitachi Metals)), 메트글래스(METGLAS) #2605, 메트글래스 #2826, 메트글래스 #2615, 메트글래스 #2714A, 메트글래스 #2605를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0071] 생체 친화성을 보장하기 위해, 이러한 재료는 생체 친화성 또는 불활성 재료, 예를 들어, 바이오글래스(Bioglass), 다이아몬드 유사 탄소(DLC: Diamond-Like-Carbon), 금, 하이드록시아파타이트, 철, 마그네슘, 니티놀, 파릴렌, 포스포릴콜린(PC: PhosphorylCholine) 중합체, 폴리-부틸 메타크릴레이트(PMBA) 및 폴리에틸렌비닐 아세테이트(PEVA), 폴리에틸렌, PET, 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), PEBAX, PEEK, PEKK, 백금, 실리콘, 티타늄 등 내에 코팅되거나 함유될 수 있다.

[0072] 아울러, 스프링 강과 같은 형상화된 재료 또는 니티놀과 같은 형상 기억 재료 합금, 및 PEO-PET 공블록 중합체 및 PEEK와 같은 형상 기억 중합체가 또한 연자성 재료를 둘러싸거나 그에 의해 둘러싸이면, 전개 시에 특정 형상을 형성하는 추가의 기능을 제공할 수 있다.

[0073] 자성 재료는 아울러 콜라겐, 젤라틴 및 다른 셀룰로오스계 재료, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리글라이코네이트, (이러한 재료: 글라이콜라이드, L-락타이드 및 그의 이성질체, ε-카프로락톤, p-다이옥사논 및 트라이메틸렌 카르보네이트(TMC) 중 하나 이상의 균질 중합 또는 공중합에 의해 형성된) 폴리에스터계 재료와 같은 생체 친화성 매트릭스 내에 유지될 수 있다. 이들은 폴리(L-락타이드) 폴리(DL-락타이드), 폴리(TMC), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글라이콜라이드(PGA), 폴리(글라이콜라이드-L-락타이드)(PGL), 또는 폴리(p-다이옥사논)(PDS)과 같은 균질 중합체; 또는 L-락타이드/DL-락타이드, L-락타이드/글라이콜라이드, L-락타이드/카프로락톤, DL-락타이드/글라이콜라이드, DL-락타이드/카프로락톤, 글라이콜라이드/카프로락톤, L-락타이드/글라이콜라이드/카프로락톤, DL-락타이드/글라이콜라이드/카프로락톤, 폴리(다이옥사논 코-트라이메틸렌 카르보네이트-코-글라이콜라이드), (바이오신®(Biosyn)으로 시판되는) 글라이코머(Glykomer) 631과 같은 공중합체; 또는 PDS와의 이들의 공중합체, (하이드록시에틸 메타크릴레이트, 하이드록시에톡시에틸 메타크릴레이트, 하이드록시다이에톡시에틸 메타크릴레이트, 메톡시에틸 메타크릴레이트, 메톡시에톡시에틸 메타크릴레이트, 메톡시다이에톡시에틸 메타크릴레이트, 에틸렌 글라이콜 다이메타크릴레이트, N-비닐-2-파이롤리돈, N-아이소프로필 AAm, 비닐 아세테이트, 아크릴산, MAA, N-(2-하이드록시프로필) 메타크릴아미드, 에틸렌 글라이콜, PEG 아크릴레이트, PEG 메타크릴레이트, PEG 다이아크릴레이트, PEG 다이메타크릴레이트의 하나 이상의 단량체로부터의) 하이드로겔을 포함할 수 있다.

[0074] 본 발명의 하나의 양태에서, 이식된 표지자는 단일 연자성 재료로부터 만들어지고, 표지자는 자성 응답의 비등방성을 감소시키도록 형상화된다. 이러한 비등방성은 최대 자성 응답 대 최소 자성 응답의 비율로서 정의된다. 비등방성은 연자성 재료가 그를 따라 이어지는 임의의 자기장선을 포커싱하기 때문에, 길고 얇은 종횡비를 갖는 형상에서 발생한다. 포커싱 효과는 자기장선의 방향에서의 재료의 양에 의존한다. 따라서, 길고 얇은 형상은, 그의 장축이 장과 정렬될 때, 그의 장축이 자기장선에 대해 직교할 때보다 재료를 통해 더 많은 자기장선을 포커싱한다. 결과는 감수율 측정기에 의해 측정되는 자성 응답이 단축의 방향에서보다 장축의 방향에서 훨씬 더 큰 것이다.

[0075] 표 2는 다양한 크기의 자성 재료의 다수의 실린더에 대한 비등방성 비율을 보여준다.

표 2

표지자	치수 비율 길이:직경	체적 (mm^3)	최대 신호	최소 신호	비등방성 비율
페라이트 스테인리스강	3.7	2.1	3885	828	4.7
페라이트 스테인리스강	7	4.7	1518	148	10.3
마르텐사이트 스테인리스강	7.4	3.1	1135	147	7.7
Fe (99.99%) ø1.0mm	4	3.1	860	216	4.0
Fe (99.95%) ø0.5mm	12	1.2	790	74	10.7
Fe (99.5%) ø1.0mm	5	3.9	2535	321	7.9
MnZn-페라이트(ø1.0mm)	3.5	5.9	981	166	5.9
퓨메탈 다중 스트랜드 (ø0.6mm)	8.3	1.4	1118	128	8.7

일정한 거리에서의 다양한 크기 및 재료의 실린더에 대한 자성 감수율의 비등방성의 비율

[0076]

[0077] 포커싱 효과에 영향을 주기 위해 형상을 변경함으로써, 비등방성은 변경될 수 있다. 예를 들어, 표지자 내에 굽힘부를 생성함으로써, 주어진 전개 이전 치수 비율에 대한 비등방성 비율은 상당히 감소될 수 있다 (표 3). 130° 사잇각이 놀랍게도 비율을 6.7로부터 4.5로 감소시키며, U 굽힘부는 이를 추가로 2.1로 감소시킨다. 다른 예에서, 90° 굽힘부가 비율을 10.7로부터 2.6으로 감소시키며, 60° 사잇각이 비율을 추가로 1.28로 감소시킨다. 다시 표 2를 참조하면, 미국 특허 출원 공개 제2011/0133730호에 설명되어 있는 것과 유사한 자성 감수율 측정기 시스템을 사용하여, 다양한 재료로부터 그리고 다양한 형태로 제작된 표지자들은 고정된 거리에서 측정된 그들의 최대 신호 및 최소 신호를 가졌다. 그래프는 각도가 0° 와 90° 사이, 더 바람직하게는 0° 와 45° 사이일 때, 균일한 신호에 대한 최적 각도가 있음을 도시한다. 도 18은 어떻게 신호가 상이한 사잇각을 구비한 표지자에 대한 표지자의 주축에 대한 감지각과 함께 변하는 지를 도시한다.

표 3

	표지자	치수 비율 길이:직경 전개 이전	체적 (mm^3)	최대 신호	최소 신호	비등방성 비율
	MnZn-페라이트(ø0.75mm)	10	3.3	4120	202	20.4
	MnZn-페라이트(ø1.0mm)	3.5	5.9	981	166	5.9
	페라이트 스테인리스강	3.7	2.1	3885	828	4.7
	페라이트 스테인리스강	7	4.7	1518	148	10.3
	페라이트 스테인리스강	11.3	2.7	1070	71	15.1
	마르텐사이트 스테인리스강	7.4	3.1	1135	147	7.7
	페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 (ø0.91mm)	3.3	2.0	536	120	4.5
	페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 (ø0.91mm)	4.4	2.6	939	143	6.6
	페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 (ø0.91mm) (직선 또는 180 사잇각)	5.5	3.3	1722	223.	7.7
	페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 (ø0.91mm) 135° 사잇각 굽힘부	5.5	3.3	1180	280	4.2
	90° 사잇각 굽힘부를 구비한 페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 (ø0.91mm)	5.5	3.3	974	384	2.5
	45° 사잇각 굽힘부를 구비한 페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 (ø0.91mm)	5.5	3.3	624	561	1.1
	0° 사잇각(U-형상)의 페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 (ø0.91mm)	5.5	3.3	624	354	1.8

[0078]

	표지자	치수 비율 길이:직경 전개 이전	체적 (mm^3)	최대 신호	최소 신호	비등방성 비율
	페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 (ø0.91mm)	7.7	4.6	3660	356	10.3
	U-형상의 페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 (ø0.91mm x 6mm)	6.6	3.9	846	395	2.1
	2개의 페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 다양한 구성	6.6 (2 x 3.3)	3.9	810-1091	240-254	3.2-4.6
	Fe (99.5%) ø1.0mm 직선 또는 180° 사잇각	5	3.9	2535	321	7.9
	Fe (99.5%) ø1.0mm 직선 또는 180° 사잇각	7	5.5	3721	417	8.9
	Fe (99.5%) ø1.0mm 135° 사잇각 굽힘부	7	5.5	2980	594	5.0
	90° 사잇각 굽힘부를 구비한 Fe (99.5%) ø1.0mm	7	5.5	2318	884	2.6
	45° 사잇각 굽힘부를 구비한 Fe (99.5%) ø1.0mm	7	5.5	1499	1289	1.2
	0° 사잇각(U-형상)의 Fe (99.5%) ø1.0mm	7	5.5	1502	794	1.9
	Fe (99.95%) ø0.5mm	12	1.2	790	74	10.7
	60° 사잇각 굽힘부를 구비한 Fe (99.95%) ø0.5mm	12	1.2	458	358	1.3
	듀메탈 다중 스트랜드 ø0.6mm	8.3	1.4	1118	128	8.7

[0079]

	표지자	치수 비율 길이:직경 전개 이전	체적 (mm^3)	최대 신호	최소 신호	비등방성 비율
	듀메탈 다중 스트랜드 ø0.6mm	11.7	1.9	2475	180	13.7
	듀메탈 다중 스트랜드 ø0.6mm	16.7	2.8	6539	229	28.5
	0° 사잇각(U-형상)의 듀메탈 다중 스트랜드 ø0.6mm	8.3	1.4	433	202	2.1
	아령형: 페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드: 1mm에 대해 큰 ø1.5mm, 전체 길이 5mm에 대해 작은 ø0.91	3.3	4.6	1469	323	4.6
	실뭉치형: 메트글래스 ø0.125mm, 2.5mm의 최종 치수의 헐거운 공	41	1.0	1752	949	1.9
	실뭉치형: 페라이트 스테인리스강 (ø0.3 와이어), 2mm x 3mm x 4mm의 최종 치수 공	5.3		1338	787	1.7
	절첩식 플라스틱 힌지를 구비한 실뭉치형: 페라이트 스테인리스강 (ø0.3 와이어), 전체 치수 ø1.5mm x 12mm	8	21.2	1086	750	1.5
	절첩식 힌지를 구비한 실뭉치형: 페라이트 스테인리스강(ø0.3 와이어), 전체 치수 1.5mm x 23	11.5	30.1	2030	1501	1.4
	칼럼의 스트링, 3-링크: MnZn-페라이트 (ø1.5)	8	21.2	2327	1769	1.3
	칼럼의 스트링, 4-링크: MnZn-페라이트 (ø1.5)	10.7	28.3	2707	2145	1.3
	절첩식 체인, 5-링크: Fe 99.95%(ø0.5 와이어), 전체 치수 2mm x 10mm	5	31.4	1390	1086	1.3

[0080]

	표지자	치수 비율 길이:직경 전개 이전	체적 (mm^3)	최대 신호	최소 신호	비등방성 비율
	원내 스프링: Fe 99.95%(ø0.5 와이어), 전체 치수 2mm x 20mm(코일 폭 2mm)	10	62.8	3990	3104	1.3
	원내 스프링: Fe 99.95%(ø0.5 와이어), 전체 치수 2mm x 14mm(코일 폭 2mm)	7	44.0	3249	2305	1.4
	원내 나선: 페라이트 스테인리스강(ø0.3 단일 와이어), 전체 치수 0.91mm x 15.7mm	17.4	10.8	772	251	3.1
	원내 나선: 페라이트 스테인리스강 (2 x ø0.3 와이어), 전체 치수 0.91mm x 15.7mm	17.4	10.8	1021	292	3.5
	원내 나선: 페라이트 스테인리스강 (2 x ø0.3 와이어), 전체 치수 0.91mm x 12.6mm	14	8.7	785	261	3.0
	인터로킹된 U: 페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 전체 치수 2mm x 7m	3.5	15.9	5012	1060	4.7
	인터로킹된 U 중의 단일 U: 페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드, 전체 치수 2mm x 6.5mm	3.25	7.9	3253	644	5.1
	인터로킹된 U: 페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드, 전체 치수 2mm x 5.5mm	2.75	12.2	3159	1045	3.0
	인터로킹된 U: Fe(99.95%), 전체 치수 1.5mm x 4mm	2.7	2.4	723	185	3.9
	2개의 칼럼으로부터의 사면체: Fe (99.5%) 각각의 칼럼 ø1.0 x 3mm	9	4.7	858	678	1.3

[0081]

	표지자	치수 비율 길이:직경 전개 이전	체적 (mm^3)	최대 신호	최소 신호	비등방성 비율
	2개의 칼럼으로부터의 사면체: 페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드, 각각의 칼럼 ø0.9 x 5mm	11	6.6	1308	1129	1.2
	사면체의 3개의 모서리, 모서리들 사이의 평면으로부터의 45°의 사잇각: 페라이트 스테인리스강(ø0.3)	40	0.8	342	231	1.5
	사면체의 3개의 모서리, 모서리들 사이의 평면으로부터의 45° 사잇각: Fe(99.5%) ø1.0mm	7	5.5	875	734	1.2
	사면체의 3개의 모서리, 모서리들 사이의 평면으로부터의 45° 사잇각: Fe(99.95%) ø0.5mm	36	3.5	1608	998	1.6
	사면체의 3개의 모서리, 모서리들 사이의 평면으로부터의 45° 사잇각: Fe(99.95%) ø0.5mm	30	2.9	1072	609	1.8
	표준 표지자 재료: 316 스테인리스강 ø1.0mm	6	4.7	0	0	응답없음
	표준 표지자 재료: 금 ø1.0mm	3	2.4	0	0	응답없음
	시큐어마크®(SecurMark)(티타늄)			0	0	응답없음
	RFID ø2.1mm x 12mm	5.7	41.6	4840	330	14.7
	RFID ø1.4mm x 8mm	5.3	12.3	1858	61	30.5

일정한 거리에서의 자성 표지자의 다양한 형상 및 크기에 대한 비등방성 비율

[0082]

[0083] 도 2a는 표지자 내의 굽힘부의 사잇각이 감소될 때의 비등방성 비율의 상대 변화의 그래프이다. 측정은 도 2b의 시험 장치를 사용하여 취해졌다. 그래프(도 2a)는 각도가 0° 와 90° 사이, 더 바람직하게는 0° 와 45° 사이일 때, 균일한 신호에 대한 최적 각도가 있음을 도시한다. 도 2c는 어떻게 신호가 상이한 사잇각을 구비한 철 표지자들에 대해 표지자의 주축에 대한 감지각과 함께 변하는 지를 도시하는 그래프이다. 도 2d는 어떻게 신호가 상이한 사잇각을 구비한 철 표지자들에 대해 표지자의 주축에 대한 감지각과 함께 변하는 지를 도시하는 그래프이다.

[0084] 몇몇 경우에, 표지자가 그가 전개 이전에 전개 니들 내로 더 효율적으로 압축될 수 있도록, 전개된 후에만 형상을 취하는 것이 유리할 수 있다. 탄성 재료 또는 탄성 재료의 하나의 섹션이 이를 용이하게 하도록 사용될 수 있다.

[0085] 그러한 형상은 다음을 포함하지만 이로 제한되지 않는다:

[0086] - (비드의 장축에 대해 직교하는) 횡축 내에서 더 많은 자성 재료를 제공함으로써 비등방성을 감소시키는 "로젠지" 또는 "비드" 형상(도 3의 a)). 그러한 표지자는 주축으로부터 멀어지는 방향에서 장을 포커싱하는 더 좁은 섹션들을 포함하는 형상화된 단부를 포함할 수 있다 (도 3의 b), 도 3의 c)). 예를 들어, 도 3의 c)의 표지자의 유한 요소 모델 및 표지자가 프로브 단부로부터 20㎜의 거리에 있는 미국 특허 출원 공개 제2011/0133730호에 설명되어 있는 유형의 프로브가 2.5의 자성 감수율의 비등방성 비율을 제공하였다.

[0087] - 도 4의 a) - 도 4의 d)에 도시된 바와 같은 "아령형" 설계가 동일한 재료의 세그먼트들로부터 구성된다. 이

러한 설계는 유사하게 횡축을 따라 더 많은 자성 재료를 제공한다. 다양한 실시예에서, 길이가 약 5 - 10㎜인 표지자가 대향하는 에디 전류를 감소시키는 데 유용하다. 예를 들어, 도 4e의 표지자의 유한 요소 모델 및 표지자가 프로브 단부로부터 20㎜의 거리에 있는 미국 특허 출원 공개 제2011/0133730호에 설명되어 있는 유형의 프로브가 2.6의 자성 감수율의 비등방성 비율을 제공하였다.

[0088] - 도 5의 a) 및 도 5의 b)에 도시된 바와 같은 케이블 또는 다중 와이어 스트랜드가 비틀릴 수 있다. 다수의 스트랜딩 형태가 도시되어 있지만, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 또는 더 많은 스트랜드를 구비한 1 x 4, 1 x 5 등과 같은 다른 스트랜딩 형태가 동등하게 실현 가능하고; 스트랜드를 사용하는 것은 대향하는 에디 전류 손실을 감소시키고, 복수의 소면을 갖는 것은 우수한 초음파 응답을 제공한다. 와이어는 또한 도시된 바와 같이 중공일 수 있거나, 스트랜드들 사이에서 공극 영역을 포함할 수 있다.

[0089] - 예각 및 둔각, U 형상, X 형상을 포함하는 구부러진 와이어 또는 튜브(표 3).

[0090] - 유사한 크기의 2개 이상의 작은 조각으로 분할된 원통형 표지자의 단일 길이는 5보다 더 작은 개선된 비등방성 비율을 제공한다.

[0091] - 더 큰 직경의 중심 섹션 및 더 작은 직경의 외측 섹션들을 구비한 원통형 표지자가 또한 개선된 비등방성 비율을 제공한다.

[0092] - 2개의 인터로킹된 U 형상 요소들로 구성된 표지자 (도 18).

[0093] 본 발명의 하나의 양태에서, 이식된 표지자는 주로 연자성 재료로부터 만들어지고, 표지자는 전개 이전에 길고 얇은 종횡비를 갖지만, 전개 후의 구성을 자성 감수율의 낮은 비등방성을 갖는 형상으로 변화시킨다. 전개 이전에, 표지자는 5보다 더 큰 길이 대 직경비 또는 형상 계수, 및 5보다 더 크거나 심지어 7 또는 9보다 더 큰 감수율의 자성 비등방성의 비율을 가질 수 있고, 그러한 값은 전개 이전의 표지자의 연장된 길이로부터 생성되고, 전개되면 자성 응답을 최대화하기 위해 니들 내에 포함된 표지자의 체적을 증가시키는 데 유익하다. 전개 후에, 감수율의 자성 비등방성의 비율은 더 균일한 자성 응답을 제공하기 위해, 5보다 더 작고, 바람직하게는 3보다 더 작고, 이상적으로는 2이하이다.

[0094] 하나의 양태에서, 표지자는 그가 형상 및 크기에 있어서, 관련된 형상 계수를 구비한 니들 또는 전개 장치 내에서의 압축 또는 전개 이전 형상으로부터, 전개 이후 형상 및 형상 계수로 탄성적으로 또는 탄력적으로 변화하도록 탄성적으로 변형 가능하거나 탄력적으로 변형 가능하다. 탄성 또는 탄력은, 예를 들어, 탄성 또는 탄력 재료로부터, 또는 탄성, 탄력, 또는 전개 가능 구조, 또는 이들의 조합의 사용으로부터 도출된다. 바람직하게는, 자성 표지자는 자성 감수율을 더 높은 비등방성을 갖는 압축 구성과, 자성 감수율의 더 낮은 비등방성을 갖는 전개/해제 구성 사이에서 탄성적으로 또는 탄력적으로 변형 가능하다. 대안적으로, 자성 표지자는 더 높은 돌출 면적 비등방성 비율을 갖는 압축 구성과, 더 낮은 돌출 면적 비등방성 비율을 갖는 전개/해제 구성 사이에서 탄성적으로 또는 탄력적으로 변형 가능하다.

[0095] 바람직하게는, 표지자의 전개 또는 전달 구성은 가장 균일한 검출 신호를 제공하기 위해 5보다 더 작은, 바람직하게는 3보다 더 작은, 이상적으로는 2보다 더 작은 자성 감수율의 비등방성을 갖지만; 전달 장치 내에서의 전개 이전에, 표지자는 그의 압축 구성에서, 전달 장치의 구속된 직경이 주어지면 표지자 내의 재료의 체적을 최대화하기 위해, 5보다 더 큰, 더 바람직하게는 7보다 더 큰 자성 감수율의 비등방성을 갖는다. 유사하게, 표지자는 그의 압축 구성에서, 5보다 더 큰, 더 바람직하게는 7보다 더 큰 돌출 면적 비등방성 비율을 갖지만; 전개/해제 구성에서, 5보다 더 작은, 더 바람직하게는 3보다 더 작은, 이상적으로는 2보다 더 작은 돌출 면적 비등방성 비율을 갖는다. 이러한 구성 변화를 달성하기 위해, 표지자는 표지자의 하나의 치수(예컨대, 주축에 대해 직교하는 직경)가 그의 압축 값으로부터 그의 전개 값으로 적어도 1.5배의 계수만큼 변화하는 탄력도를 요구한다. 바람직하게는, 전개된 치수는 검출되기에 충분한 재료를 여전히 제공하면서, 전개 시에 1 또는 2에 가까운 형상 계수(최대 치수 대 최소 치수의 비율)를 제공하기 위해, 2보다 더 큰, 더 바람직하게는 3보다 더 큰 계수만큼 압축 치수보다 더 크다.

[0096] 자성 표지자는 그의 압축 구성에서, 사용 이전에 전달 장치 내에서 압축된다. 전달 장치는 관심 조직 영역, 예를 들어, 암성 병변을 표지하기 위해 피부를 통해 표지자를 전달할 수 있을 필요가 있다. 적합한 전달 장치는 니들, 및 플런저 또는 스타일릿과 같은 니들의 단부를 통해 또는 니들의 측면의 외부로 표지자를 추진하기 위한 수단을 전형적으로 포함하는, 임의의 니들 또는 캐뉼라 기반 전달 시스템을 포함한다. 니들은 바람직하게는 14 내지 18게이지이다. 이는 니들이 대체로 0.8㎜ 내지 1.5㎜의 내경을 갖지만, 가능하게는 소정의 니들 설계에 대해 1.8㎜만큼 클 수 있음을 의미한다. 바람직하게는, 이는 직경이 1.0㎜와 1.5㎜ 사이이다. 진공 보조식 니

들이 사용되면, 니들 크기는 전형적으로 2.3 내지 2.5㎜의 내경을 구비한, 11게이지이다.

[0097] 압축 구성과 해제 구성 사이에서 자성 감수율의 비등방성의 원하는 변화를 달성하는 표지자는 다음을 포함하지만 그로 제한되지 않는다:

[0098] 표지자의 임의의 주어진 축에서 실질적으로 균일한 양의 자성 재료를 제공함으로써 비등방성을 감소시키는 "실뭉치"형 형태(도 6a, 도 6b). 복수의 소면이 또한 우수한 초음파 응답을 제공한다. 실뭉치는 바람직하게는 상기 목록으로부터의 금속 유리 또는 연자성 재료와 같은 큰 자성 응답을 구비한 재료로부터 형성된다. 공은, 예를 들어, 10㎛와 250㎛ 사이의 직경 및, 예를 들어, 5㎜와 150㎜ 사이의 길이의 미세 와이어로부터 형성되어, 공의 형상으로 구부러질 수 있다. 표지자는 탄성적으로 변형 가능하거나 탄력적으로 변형 가능할 수 있다. 표지자는 전개 니들 또는 전달 장치 내부에 끼워지도록 압축되고, 이때, 전달 이전에, 이는 더 원통형인 형상을 취하도록 구속될 수 있다. 전개 시에, 공은 그의 원래의 크기에 가까이 확장하여, 실질적으로 구형인 형상을 취한다. 표 3은 이러한 표지자가 1의 이상적인 것에 가까운 비등방성 비율을 달성할 수 있음을 보여준다.

[0099] "초롱" 형태(도 7). 전개 시에, 이러한 표지자는 그가 실린더로부터 더 압축된 랜턴 구성으로 탄력적으로 재구성되도록 배열되어, 횡축 내의 재료의 양이 실린더의 재료의 양으로부터 증가되기 때문에, 자성 응답의 균일성을 증가시키며 (비등방성을 감소시킨다). 복수의 소면이 또한 우수한 초음파 응답을 제공한다.

[0100] (소성으로, 미리 응력을 받아서, 또는 재료의 형상 기억 작용을 통해) 전개 시의 형상으로 변형되는 도 8a - 도 8g에 도시된 바와 같은 힌지에 의해 접합된 복수의 연자성 요소들을 포함하는 표지자. 이러한 실시예의 표지자의 더 큰 길이는 전개 니들 내에서의 표지자의 형상이 선형이지만, 부위 내로의 주입 시에 다른 구성으로 접히기 때문에, 가능하다. 이는 표지자의 임의의 주어진 축에서 자성 재료의 실질적으로 균일한 양을 제공함으로써 비등방성을 감소시킨다.

[0101] 유리하게는, 복수의 소면이 또한 우수한 초음파 응답을 제공한다. 균일한 응답을 얻기 위해 적어도 3개의 요소를 갖는 것이 바람직하고, 더 많은 것이 추가될 수 있지만, 복잡함으로 인해, 개수는 바람직하게는 20개보다 더 적고, 더 바람직하게는 10개보다 더 적다. 힌지형 또는 다른 가요성 또는 탄력적으로 변형 가능한 형태는 플라스틱 또는 형상 기억 재료와 같은 비자성 가요성 또는 탄력적으로 변형 가능한 링크에 의해 접합된 복수의 더 작은 자성 유닛들 또는 구성요소들을 포함할 수 있다. 이러한 형태들의 조합, 예컨대, 다중 스트랜드 케이블로부터 만들어진 구부러진 와이어가 또한 포함된다. 표 3에서 보여지는 바와 같이, 복수의 공 요소 및 8의 전개 이전 기하학적 길이:직경 비율을 구비한 이러한 종류의 표지자는 2보다 더 작은 감수율의 전개 이전 자성 비등방성을 가질 수 있다.

[0102] 전개 시에, 요소들이 감수율의 자성 비등방성의 낮은 비율을 구비한 비정질 영역을 형성하도록 함께 절첩되도록, 사이의 절첩 가능한 링크들에 의해 접합된 복수의 요소들을 포함하는 표지자. 링크는 봉합사 또는 다른 중합체와 같은 스트링형 재료로부터 형성될 수 있다. 바람직하게는, 연자성 요소들은 전개 후에 스스로 절첩될 수 있는 체인 내의 링크들이다.

[0103] 전개 시에 구조물 또는 와이어프레임을 형성하는 전개 이전의 스프링식으로 또는 탄력적으로 변형 가능한 와이어 또는 원통형 형상을 포함하는 표지자. 그러한 구조물은 원통형 코일, 나선, 원추형 코일, 구형 코일, 무작위 '실뭉치', 또는 사면체 또는 이의 일부와 같은 다면체를 포함할 수 있다.

[0104] 전개 이전에 압축되고, 전개 시에 감수율의 자성 비등방성의 낮은 비율을 구비한 형상으로 확장하는 탄력적으로 변형 가능한 고리형 또는 형상화된 코일 스프링을 포함하는 표지자. 예를 들어, 원으로 형상화된 코일 스프링은 감수율의 자성 비등방성의 놀랍게도 낮은 비율을 제공한다 (표 3). 바람직하게는, 원 직경 대 스프링 코일 직경의 비율은 더 균일한 자성 응답을 유지하기 위해 5보다 더 작다.

[0105] 요소들이 전개되면, 감수율의 낮은 자성 비등방성을 제공하는 새로운 구성으로 변화하도록, 탄성 또는 탄력적으로 변형 가능한 또는 스프링형 재료로부터 형성된 링크에 의해 연결된 2개 요소들을 포함하는 표지자. 표 4는 스프링 필라멘트에 의해 접합된 연자성 재료로 형성된 2개의 짧은 원통형 요소들을 포함하는 하나의 그러한 실시예를 도시한다. 전개 니들 내에서, 2개의 요소들은 필라멘트에 의해 접합되어 축방향으로 정렬되도록 구속된다. 필라멘트는 전개 시에, 2개의 요소들이 2보다 더 작은 감수율의 자성 비등방성의 낮은 비율을 구비한 사면체 형상을 근사화하도록 서로를 가로질러 복원되도록 편위된다. 스프링 필라멘트는 스프링 강, 형상 기억 재료, 또는 다른 탄성 또는 탄력적으로 변형 가능한 재료로부터 형성될 수 있다. 바람직하게는, 원통형 요소의 길이는 컴팩트한 형상과 조합되어 응답의 양호한 균일성을 제공하기 위해 그의 직경의 2배와 5배 사이이다. 이러한 개념의 추가의 실시예에서, 스프링형 재료 상의 복수의 요소들이 니들로부터 전개되고, 스프링형 재료는,

전개 시에, 요소들이 구조물로 형성되도록 편위된다. 예시적인 구조물은 원통형 코일, 나선, 원추형 코일, 구형 코일, 무작위 '실뭉치, 또는 사면체 또는 이의 일부를 포함할 수 있다. 이러한 설계에서, 표지자의 길이는 그의 압축 구성에 있을 때, 그의 직경의 2배와 5배 사이일 수 있지만, 사용되는 재료의 구조물의 탄성 정도에 의존하여, 훨씬 더, 예컨대, 직경의 10배 이상까지, 클 수 있고, 따라서 더 많은 자성 재료가 표지자의 검출성을 최대화하기 위해 전개되도록 허용한다.

[0106] "실뭉치" (도 6) 스트랜드형 또는 다중 소면형 형태의 추가의 이점은 초음파, IR, 또는 초광대역 레이더와 같은 반사 촬영 기술에 대해 우수한 가시성이다. 이러한 이점은 또한 원통형으로부터, 삼각형, 오각형, 12각형, 톱니형 단면(도 9)과 같지만 이로 제한되지 않는 소면형 또는 홈형 형태까지의 힌지형 형태(도 7)의 비힌지 섹션을 포함하는, 언급된 다른 형태의 외부 표면의 수정에 의해 실현될 수 있다. 유사한 효과가 페라이트와 같은 소결된 재료로부터 초음파로 관찰될 수 있다. 언급된 형태들 중 하나의 연성 재료의 올바른 선택은 X-선 촬영에 대한 가시성을 제공할 수 있다. 인터로킹된 U는 증가된 신호 및 감소된 비등방성을 가지고 U와 유사한 공간을 취한다 (도 18).

[0107] 상기 특징은 감소된 비등방성 및 개선된 촬영을 구비한 표지자를 제공하도록 조합될 수 있다.

[0108] 본 발명의 추가의 양태에서, 이식된 표지자의 감수율의 자성 비등방성의 비율은 그의 길이를 따라 표지자를 형성하는 연자성 재료의 자성 특성을 변경함으로써 변형된다.

[0109] 본 발명의 다른 양태에서, 감수율의 자성 비등방성의 감소는 적어도 하나의 재료가 덜 비등방성인 응답을 제공하도록 분포된 연성 재료인 경우에 2개 이상의 재료에서의 소결에 의한 페라이트의 형성과 같은 복합 재료의 사용을 통해 달성될 수 있다. 유사한 형태가 복수의 재료가 표지자 내에서 사용되는 경우에, 이전에 언급된 바와 같이, 생성될 수 있다. 하나의 그러한 실시예는 일정한 단면을 구비한 단일 세그먼트형 표지자이다.

[0110] 본 발명의 이러한 양태의 추가의 이점은 연성 분포 또는 형상이 외부 형태와 독립적일 수 있고, 초음파 또는 X-선 하에서의 촬영 가시성을 개선하는 단면이 생성될 수 있는 것이다. 감소된 비등방성을 구비한 복합 자성 표지자의 추가의 예는 절첩 가능한 스텐트형 구조물, 특히 자가 확장식인 것 상에 분포된 연성 표지자들을 포함한다.

[0111] 추가로, 케이블 또는 다중 와이어 스트랜드(특히, 비틀린 경우)에서, 실시예는 개별 와이어들이 상이한 재료로부터 형성되거나 복합 재료, 예컨대, 적어도 하나 이상이 연자성 재료인 코어 및 피복 또는 외피 재료로부터 형성되는 중공 버전을 포함한다. 이의 구체적인 예는 코어 또는 피복 재료가 전개 이후 형상을 형성하기 위해 사용되는 니티놀 또는 (형상 기억 중합체를 포함한) 다른 형상 기억 재료로부터 만들어지는 경우이다 (도 10). 외피 재료에 의해 덮인 복수의 재료로부터 제작되는 코어가 제작되고, 자성 표지자로서 직접 사용되거나 케이블 또는 다중 스트랜드 형태로 이후에 사용되는 경우에 와이어를 생성하는 것이 동일하게 가능하다 (도 11). 와이어 또는 세그먼트형 다중 코어 와이어들 중 하나가 또한 개선된 X-선 가시성을 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0112] 도 12a 및 도 12b는 세그먼트형 표지자의 예이다 (참고: 더 많거나 더 적은 세그먼트가 가능함). 세그먼트화는 축방향에서의 섹션들 사이의 손실을 증가시키고, 대향하는 에디 전류 효과를 관리하여, 비등방성을 감소시킨다.

[0113] 도 13a 및 도 13b는 표지자의 외부 형상과 독립적인 형상으로 성형될 수 있는 연성 재료(어두운 회색)의 예를 도시한다 (참고: 2개를 초과하는 재료들이 구성물 내에서 사용될 수 있음). 비등방성은 횡축 내에서 더 많은 자성 재료를 제공하고, 선택된 재료들의 조합을 통해 대향하는 에디 전류를 감소시킴으로써 개선된다. 도 13c에 도시된 하나의 실시예에서, 연자성 코어는 충분한 자성 응답이 단지 재료의 매우 작은 구로부터 얻어질 수 있도록 금속 유리와 같은 매우 높은 자성 응답을 구비한 재료로부터 형성된다. 코어는 생체 친화성 코팅 또는 캡슐, 예를 들어, 티타늄 쉘 또는 생체 친화성 중합체 코팅을 포함하는 보호 층 내에 봉입된다. 코어가 구형이기 때문에, 감수율의 자성 비등방성의 비율은 1에 가깝다.

[0114] 상이한 자성 특성을 구비한 복수의 재료의 소성/예비 응력/형상 기억의 힌지를 구비한 형상화된 표지자가 도 14a - 도 14e에 도시되어 있다. 이러한 구성은 표지자의 임의의 주어진 축에서 실질적으로 균일한 응답을 제공함으로써 비등방성을 감소시키기 위해 응답의 맞춤성을 개선한다. 복수의 소면이 또한 우수한 초음파 응답을 제공한다.

[0115] 본 발명의 다른 양태에서, 길고 얇은 표지자가 다수의 더 작은 표지자로 분할된다. 전개 이전에 함께 압축되는 복수의 표지자들은 동일한 전체 치수 및 재료를 갖고, 재료의 전체 치수에 대한 비등방성을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 3 x 2㎜ 길이 또는 2 x 3㎜ 길이 또는 6 x 1㎜ 길이의 표지자 조각들이 동일한 외경의 1 x 6㎜ 길이 표지자에 비교하여 감소된 비등방성을 갖는다. 놀랍게도, 비등방성의 이러한 감소는 세그먼트

들이 조합 치수의 개별 표지자와 동일한 형상으로 일렬로 정렬될 때에도 발생한다. (표 5) 예를 들어, 페라이트 스테인리스강의 5㎜ 치수의 단일 표지자가 6.7의 비등방성 비율을 제공한다. 동일한 재료의 3㎜ 표지자들의 2개의 표지자들은 상대 배향에 의존하여 3.2와 4.6 사이의 비등방성 비율을 제공한다.

표 5

표지자	전개 이전 치수 비율	체적 (mm^3)	최대 신호	최소 신호	비등방성 비율	검출의 상대 한계
페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 (0.91mm 직경)	3.3	2.0	536	120	4.5	1.6
페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 (0.91mm 직경)	4.4	2.6	939	143	6.6	1.7
페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 (0.91mm 직경)	5.5	3.2	1212	182	6.7	2.0
2개의 페라이트 스테인리스강 다중 스트랜드 케이블 다양한 구성	6.6	3.9	810-1091	240-254	3.2-4.6	1.7-1.9

[0116]

[0117] 이의 추가의 구체적인 예에서, 연자성 재료로부터 제작된 표지자들 또는 자성 입자들의 세트가 소량의 자력을 보유할 수 있다. 환자 내로 전개되면, 이러한 자성 입자는 감수율의 더 낮은 자성 비등방성을 지니는 관련된 자성 표지자로 자가 조립될 수 있다. 작은 잔류 자기를 구비한 복수의 연자성 표지자들이 모든 방향에서 실질적으로 균일한 양의 재료를 구비한 관련된 자성 표지자로 자가 조립되고, 이에 의해 비등방성을 최소화한다 (도 15). 이러한 작은 잔류 자기는 위에서 설명된 바와 같이 자력계 (또는 감수율 측정기)의 여기장의 자성 여기에 의해 극복될 수 있다. 표 6은 2가지 유형의 자성 조성물에 의해 조립되는 입자들의 파라미터를 보여준다.

표 6

표지자	전개 이전 치수 비율	체적 (mm^3)	최대 신호	최소 신호	비등방성 비율
MnZn-페라이트 (1.0mm 직경)	3.5	5.9	981	166	5.9
MnZn-페라이트 (0.75mm 직경)	10	3.3	4120	202	20.4
도 15에 따른 작은 표지자들의 조립체 (0.75mm 직경 MnZn-페라이트)	8.7	2.9	583	448	1.3

[0118]

[0119] 이의 추가의 예에서, 소수성 표면(연잎 효과에 의한 나노 텍스처링, 실리카 나노 코팅, 엔바이오 코블라스트 PTFE(EnBio CoBlast PTFE), 하이드록시아파타이트, 탄소 나노튜브 코팅, 중합체 라텍스를 구비한 침전 탄화칼슘 및 지방산 코팅, 산화망간 폴리스티렌 또는 산화아연 폴리스티렌 나노 복합체) 또는 구 내에 봉입된 연자성 표지자 또는 입자는 환자 내로의 전개 시에 함께 당겨질 것이다 (자가 조립). 표면 에너지를 최소화하기 위해, 이러한 실시예는 구 또는 타원계와 같은 밀집 압축된 형상을 형성할 것이고, 이는 신장되는 신장된 형상으로 제한되는 전달 시스템 내의 입자에 대한 감수율의 개선된 자성 비등방성을 가질 것이다. 도 16은 비등방성을 최소화하는 모든 방향에서의 실질적으로 균일한 양의 재료를 구비한 관련된 자성 표지자로, 표면 에너지를 최소화하기 위해, 자가 조립되는 소수성 코팅된 표지자 또는 입자를 도시한다.

[0120] 본 발명의 다른 양태에서, 연성 재료의 작은 미세 표지자 또는 미세 입자가 생체 친화성 매트릭 내에 현탁될 수 있다 (도 17a 및 도 17b). 도 10 - 도 12에 대해 설명된 바와 유사한 방식으로, 자성 입자 분포의 제어는 감수율의 감소된 자성 비등방성 및 외부 형태로부터의 독립성을 허용한다. 이는 또한 자성 표지자들 사이의 설정된

위치 및 배향을 보장하기 위해 사용될 수 있다.

[0121] 환자에 대한 이의 추가의 예에서, 연자성 입자의 현탁액을 구비한 겔 매트릭스를 사용하고 이러한 입자를 적절하게 분립함으로써, 겔 및 입자는 전개 니들을 통해 전개될 수 있다 (도 17b). 전개된 겔 및 입자의 형상은 니들에 비교하여 더 작은 주입 부위(즉, 병변의 조직)에 의해서만 구속된다. 이러한 겔은 또한 주입 표지 상에 경화될 수 있어서, 겔이 그의 전개된 위치로부터 이동할 가능성을 낮게 하고, 조직이 제거되면, 외과적으로 제거되기가 더 쉽게 만든다. x-선 시각화에 대한 추가의 방사선 불투과성 응답을 제공하기 위한 금과 같은 다른 입자의 첨가가 요구된다면 수행될 수 있다. 표지자 위치 결정을 위해, 비등방성은 9이하, 바람직하게는 6이하, 더 바람직하게는 3이하여야 한다.

[0122] 본 발명은 입자의 전달의 용이성에 영향을 주지 않으면서, 허용 가능한 비등방성을 구비한 자성 표지자를 만드는 다양한 방법을 제공한다.

[0123] 본 발명의 다른 양태에서, 예를 들어, 유방, 폐, 소장/대장, 직장, 전립선 또는 다른 암 영향 장기, 또는 겨드랑이 내의 림프절 또는 신체 내의 다른 결절 골반 내의 종양 또는 양성 병변의 부위와 같은, 관심 연조직 부위를 표지하기 위한 방법이 제공된다. 방법은 (ⅰ) 목표 병변 또는 부위 부근의 조직 내로 그러한 자성 표지자를 삽입하는 단계, 및 (ii) 감수율 측정기를 사용하여 그러한 표지자를 검출하는 단계, 및 선택적으로 (iii) 표지자 둘레의 목표 조직을 외과적으로 절제하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 감수율 측정기는 표지자의 영역 내에 자기장을 제공하고 표지자 내에서 자화를 측정함으로써 표지자를 검출한다.

[0124] 달리 표시되지 않으면, 명세서 및 청구범위에서 사용되는 길이, 폭, 깊이, 또는 다른 치수 등을 표현하는 모든 수치는 모든 경우에, 보여지는 바와 같은 정확한 값 및 "약"에 의해 수식되는 값을 표시하는 것으로서 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 표시되지 않으면, 명세서 및 첨부된 청구범위에서 설명되는 수치 파라미터는 획득하고 싶은 원하는 특성에 의존하여 변할 수 있는 근사화이다. 적어도 그리고 청구범위의 범주에 대한 등가의 원칙의 적용을 제한하려는 시도로서가 아니고, 각각의 수치 파라미터는 적어도 보고된 유효 숫자의 개수에 비추어 그리고 보통의 반올림 기술을 적용함으로써 해석되어야 한다. 임의의 구체적인 값은 20%만큼 변할 수 있다.

[0125] 본 발명을 설명하는 맥락에서 (특히 다음의 청구범위의 맥락에서) 사용되는 "하나"라는 용어 및 유사한 지시 대상은 본원에서 달리 표시되거나 문맥에 의해 명확히 부정되지 않으면, 단수 및 복수 모두를 포함하도록 해석되어야 한다. 본원에서 설명되는 모든 방법은 본원에서 달리 표시되거나 문맥에 의해 명확히 부정되지 않으면, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에서 제공되는 임의의 그리고 모든 예, 또는 예시적인 언어(예컨대, "~와 같은")의 사용은 단순히 본 발명을 더 잘 예시하도록 의도되고, 임의의 청구범위의 범주에 대해 제한을 가하지 않는다. 명세서 내의 언어는 본 발명의 실시에 대해 본질적인 임의의 청구되지 않는 요소를 표시하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

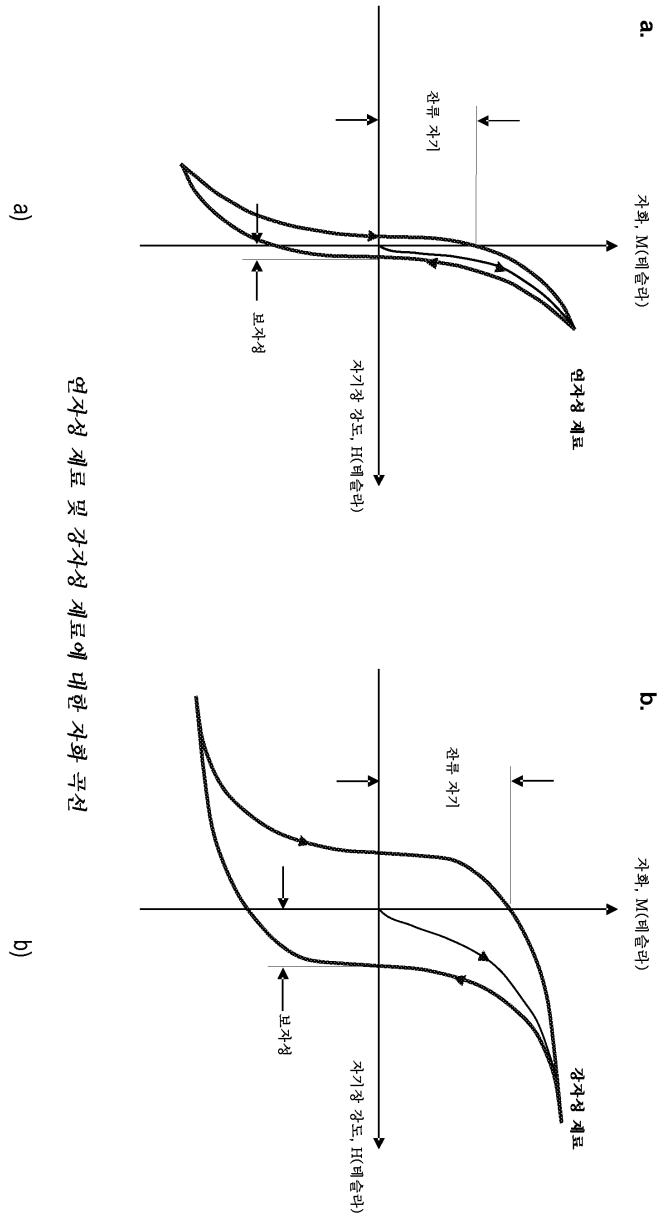
[0126] 본원에서 개시되는 대안적인 요소들 또는 실시예들의 분류는 제한으로서 해석되어서는 안 된다. 각각의 그룹 구성체가 개별적으로 또는 그룹의 다른 구성체들 또는 본원에서 발견되는 다른 요소들과의 임의의 조합으로 언급되고 청구될 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성체들은 편의성 및/또는 특허성의 이유로 그룹 내에 포함되거나 그룹으로부터 삭제될 수 있음이 예상된다. 임의의 그러한 포함 또는 삭제가 발생할 때, 명세서는 변형된 그룹을 포함하는 것으로 간주되고, 따라서 첨부된 청구범위에서 사용되는 모든 마쿠쉬(Markush) 그룹의 서면 설명을 충족시킨다.

[0127] 본 개시내용의 사상을 수행하기 위해 본 발명자에게 공지된 최적 모드를 포함하는 소정의 실시예들이 본원에서 설명된다. 당연히, 이러한 설명되는 실시예들에 대한 변경이 상기 설명을 읽을 때 본 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명자는 통상의 기술자가 적절한 그러한 변경예를 채용할 것으로 예상하고, 본 발명자는 본 발명이 본원에서 구체적으로 설명되는 것과 달리 실시되도록 의도한다. 따라서, 청구범위는 특허법에 의해 허용 가능한 청구범위에서 언급되는 보호 대상의 모든 변형예 및 등가물을 포함한다. 또한, 위에서 설명된 요소들의 그의 모든 가능한 변경예에서의 임의의 조합이 본원에서 달리 표시되거나 문맥에 의해 명확히 부정되지 않으면, 고려된다.

[0128] 마무리하자면, 본원에서 개시되는 실시예들은 청구범위의 원리를 예시하는 것임을 이해하여야 한다. 채용될 수 있는 다른 변형예가 청구범위의 범주 내에 있다. 따라서, 예시적으로 그리고 제한적이지 않게, 대안적인 실시예들이 본원의 교시에 따라 이용될 수 있다. 따라서, 청구범위는 정확히 도시되고 설명된 바와 같은 실시예로 제한되지 않는다.

도면

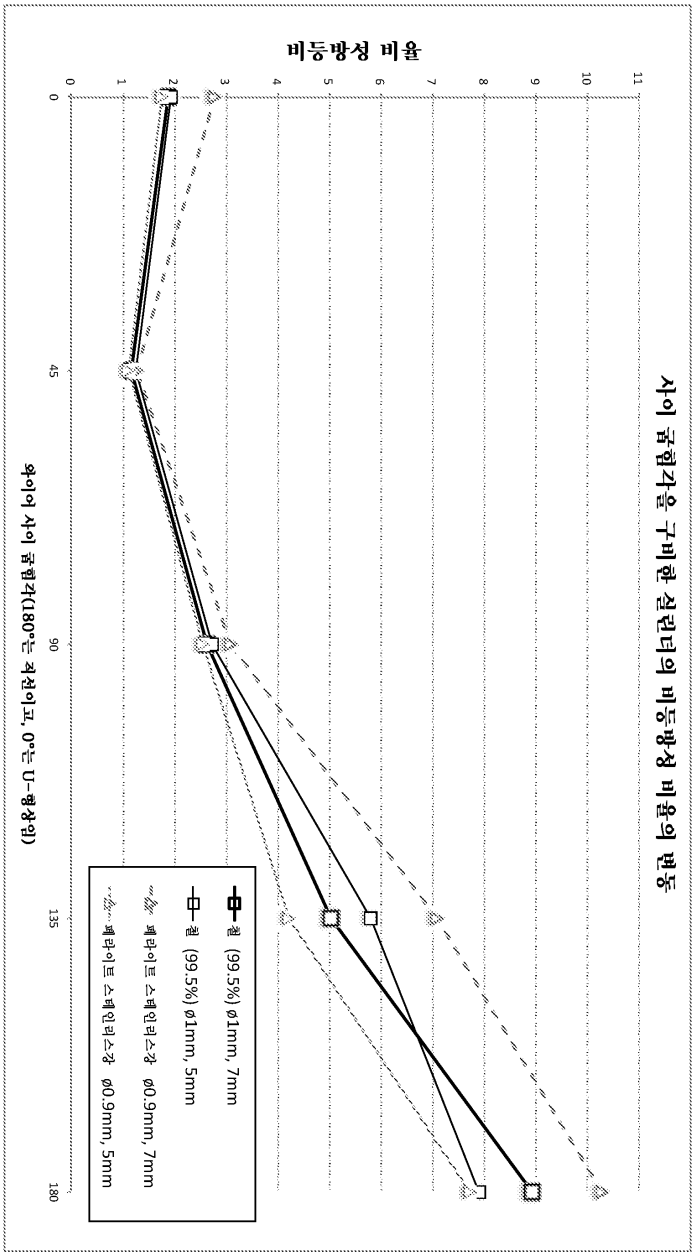
도면1



a) b)

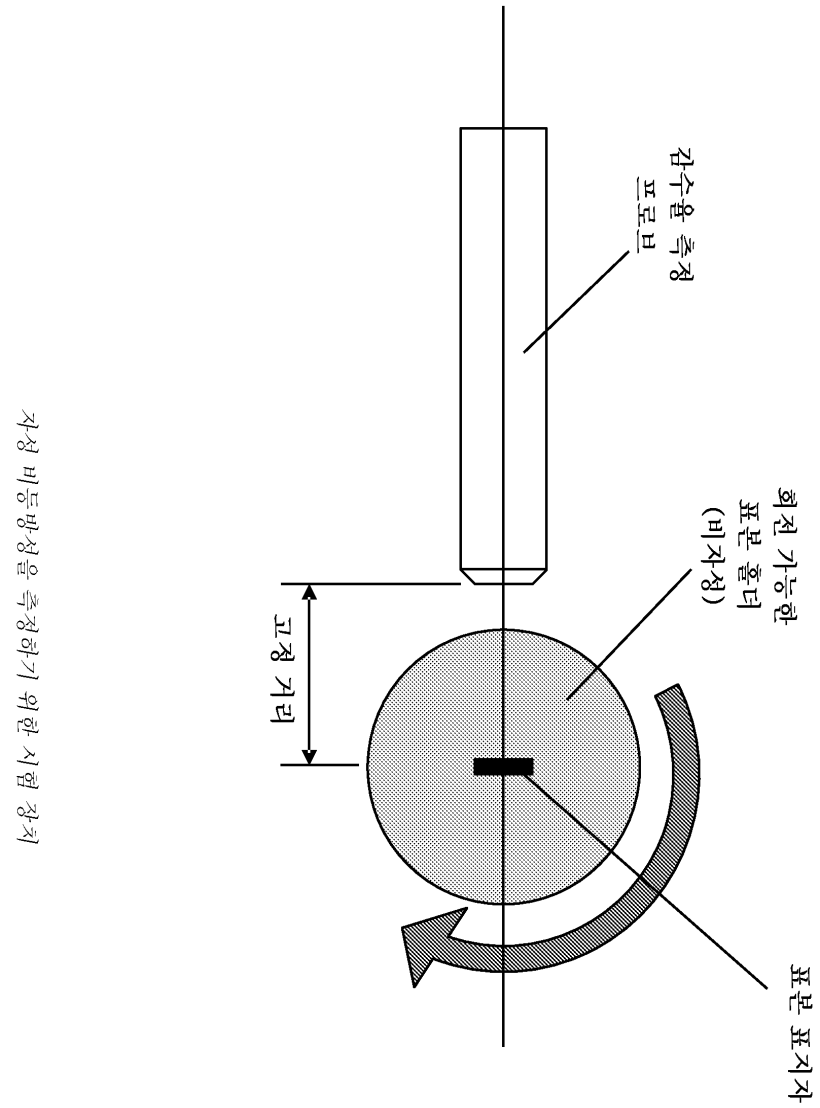
연자성 재료 및 강자성 재료에 대한 자화 곡선

도면2a



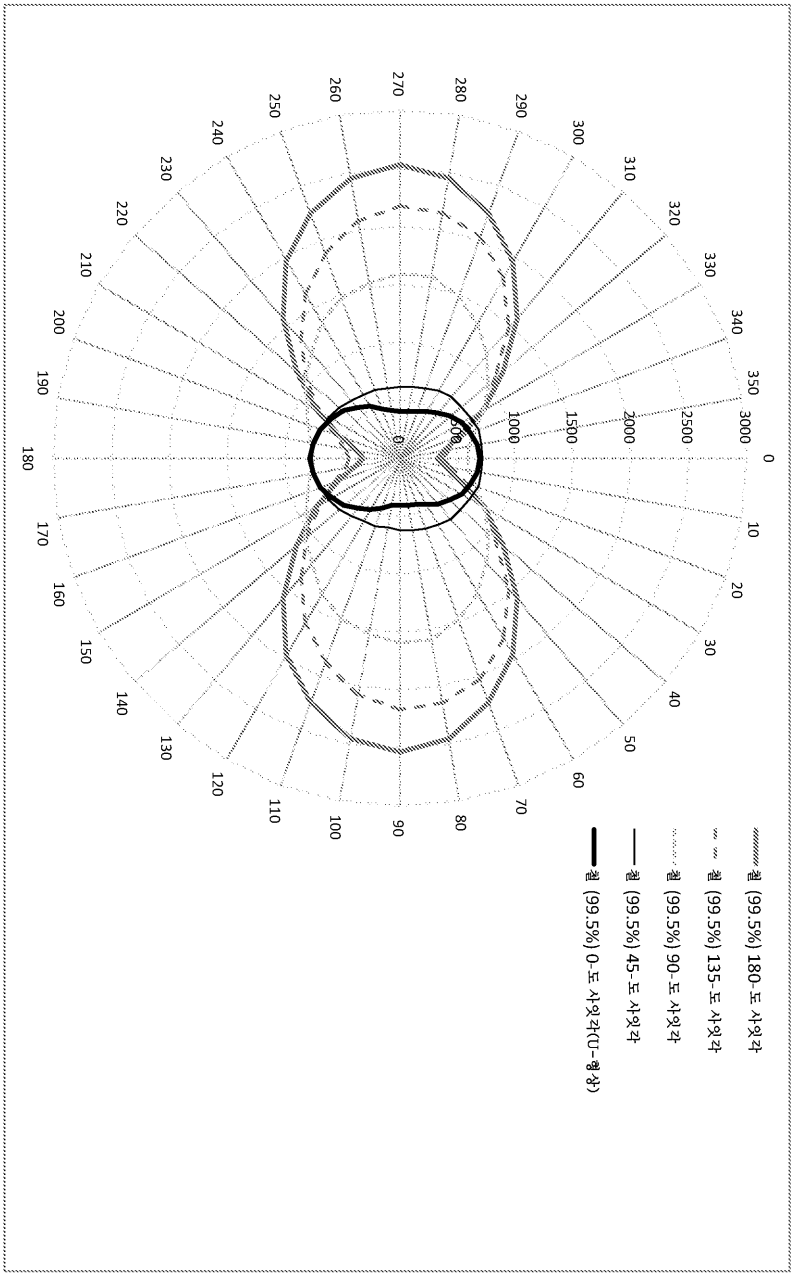
표지자 굽힘각의 비등방성 비율에 대한 영향

도면2b



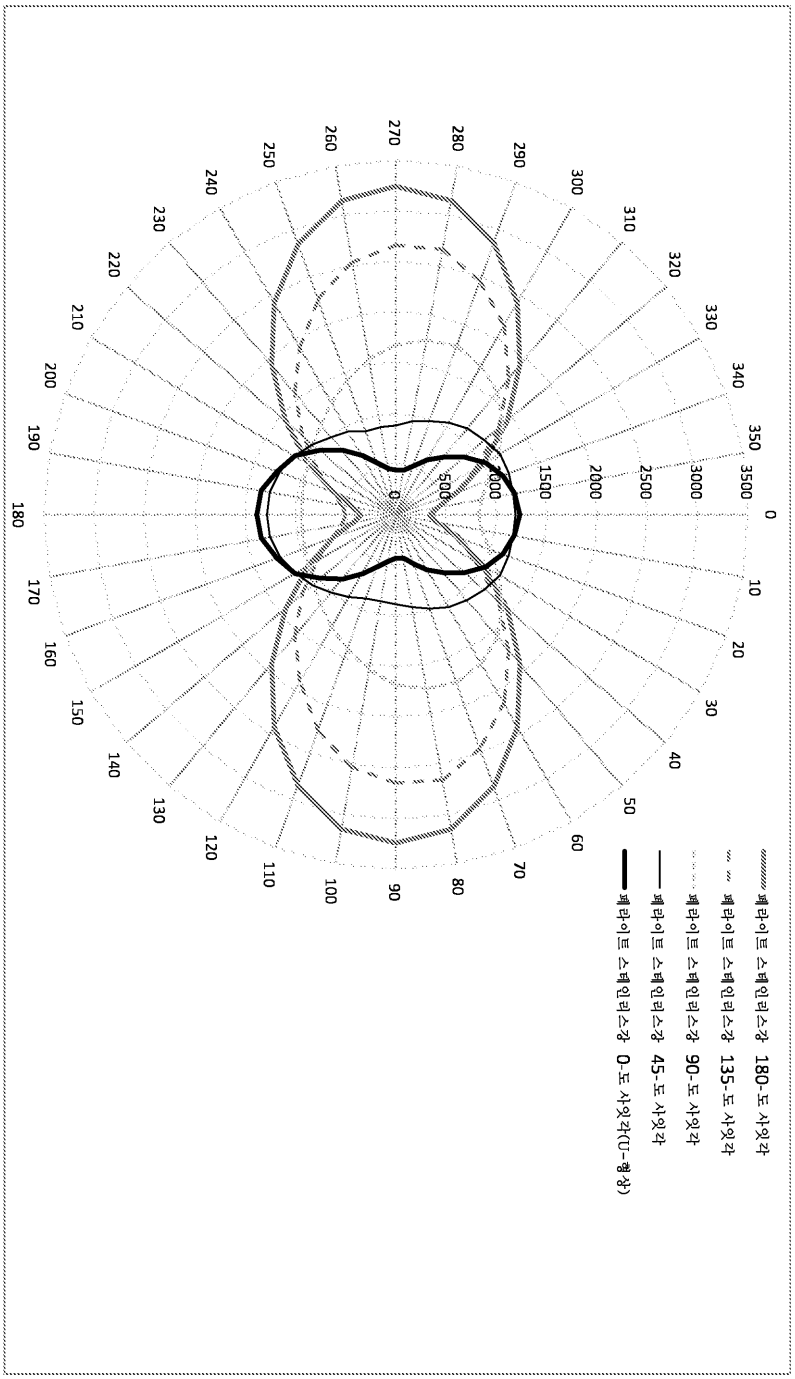
자성 비등방성을 측정하기 위한 시험 장치

도면2c



다양한 사잇각을 구비한 5mm 철(99.5%) 표지자로부터의 일정한 거리에서의 신호, 180°는 직선 실린더이고, 0°는 U-형상임

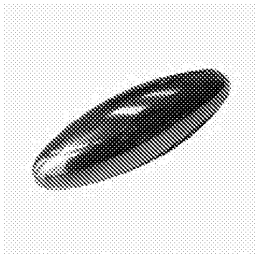
도면2d



다양한 사잇각을 구비한 7mm 다중 스펜드 스테인리스강 표지자로부터의 일정한 거리에서의 신호, 180°는 직선 실린더이고, 0°는 U-형상임

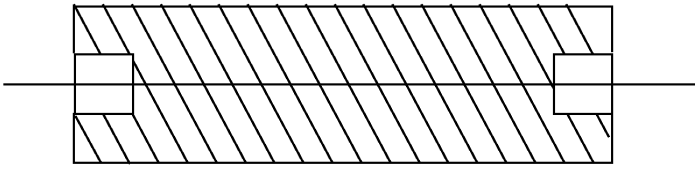
도면3

a)

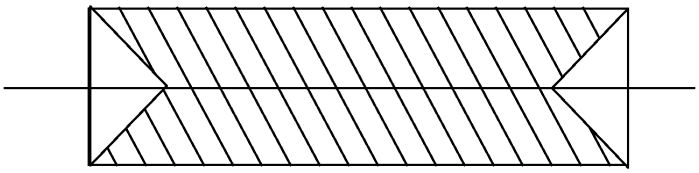


"로젠지" 또는 "비드" 형상 표지자

b)

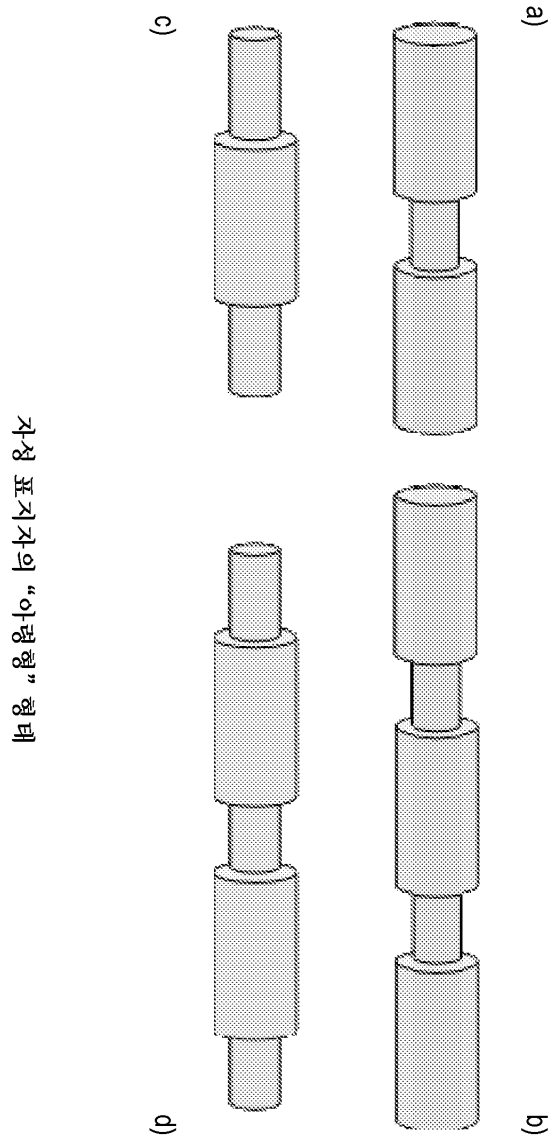


c)

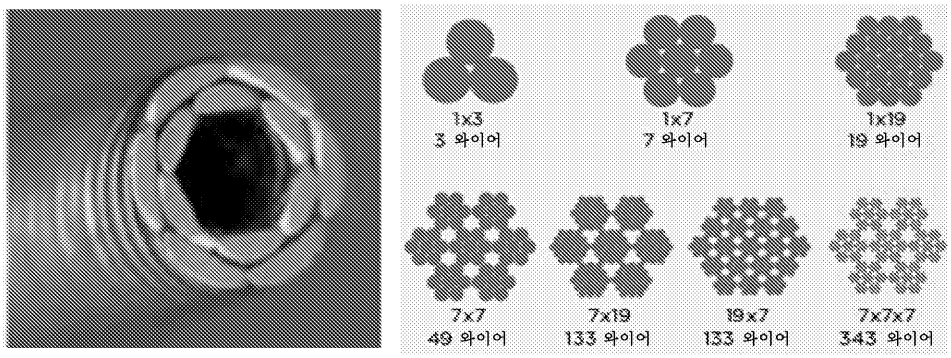


단면 (B) 및 (C)

도면4

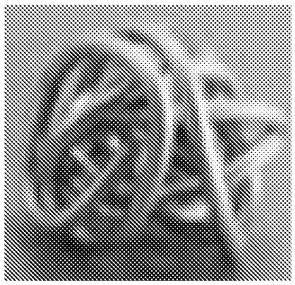


도면5

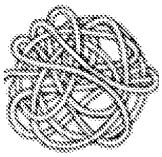


비틀린 스트랜드형 케이블 및 중공 케이블의 단면

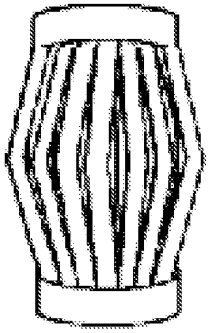
도면6a



도면6b

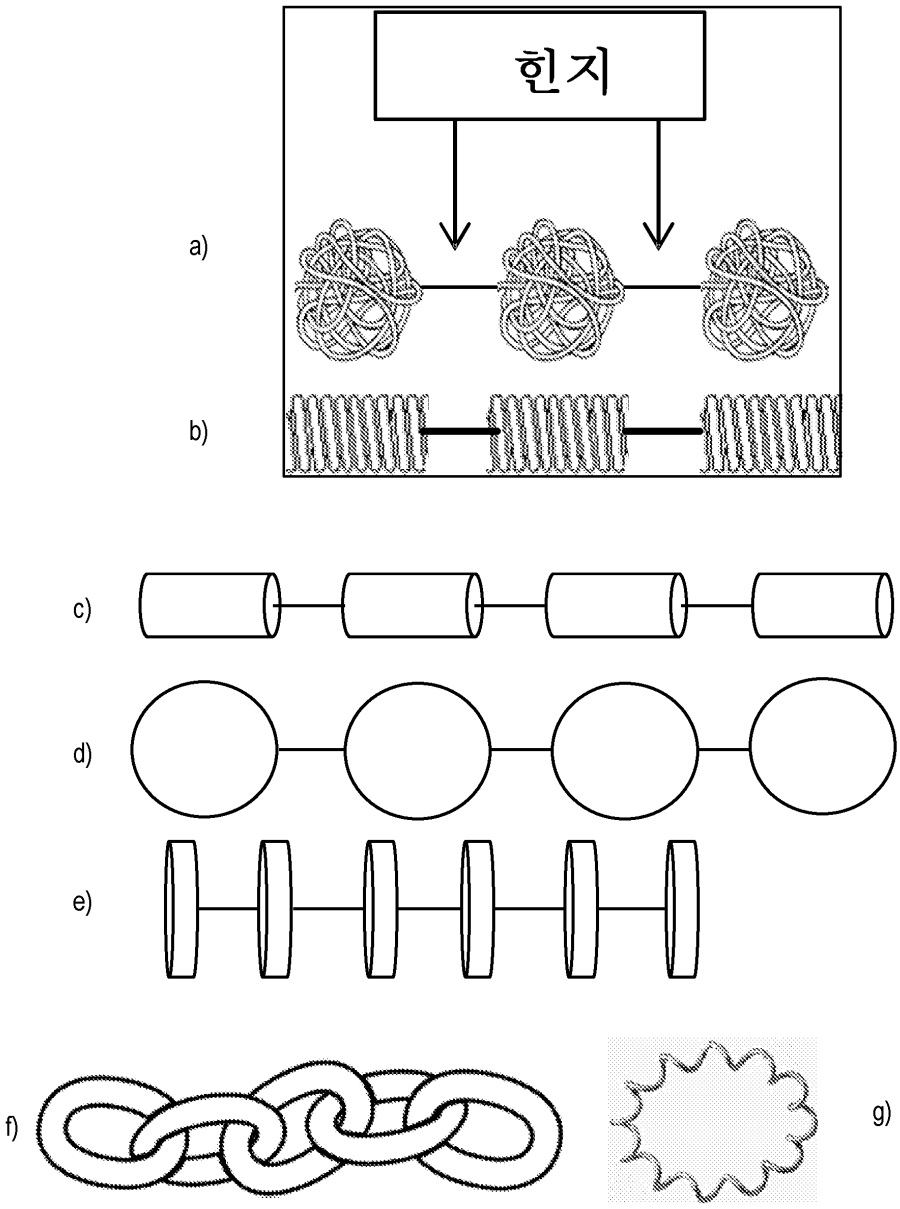


도면7



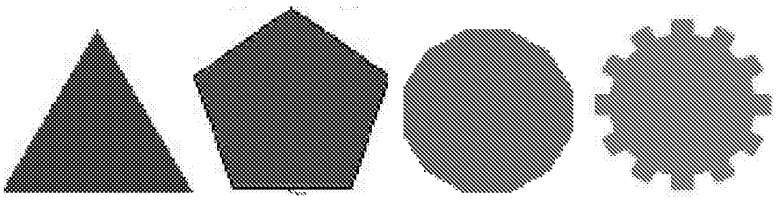
“초롱” 형태

도면8



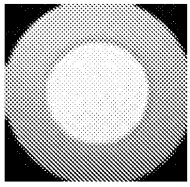
동일한 재료의 힌지(소성/예비 응력/형상 기억)를 구비한 표지자,
더 많거나 더 적은 섹션이 가능함

도면9



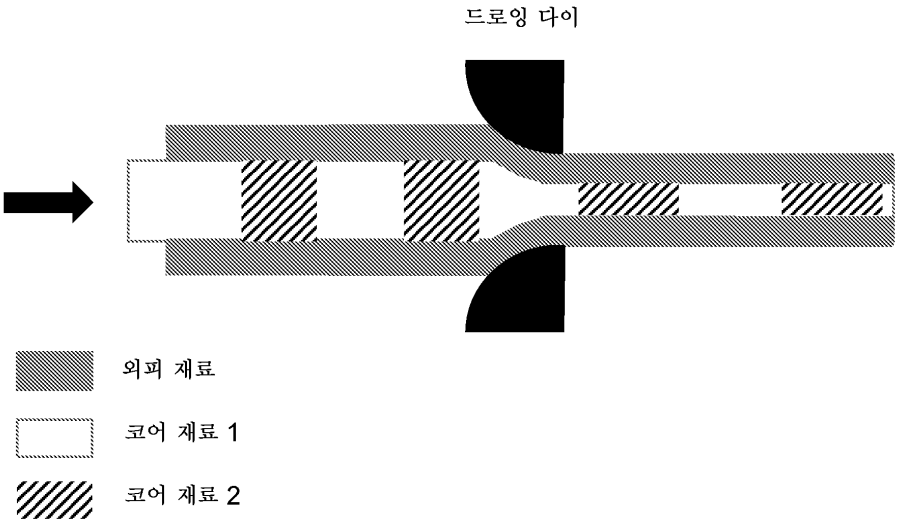
소면의 개수를 증가시킴으로써 개선된 촬영을 위한
예시적인 대안적인 단면들

도면10



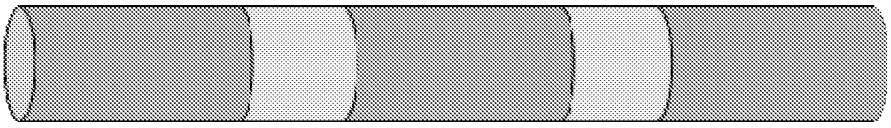
상이한 코어 대 외피 재료를 구비한 와이어 단면
(하나 또는 다른 하나가 연자성 재료 또는 준연자성 재료임)

도면11

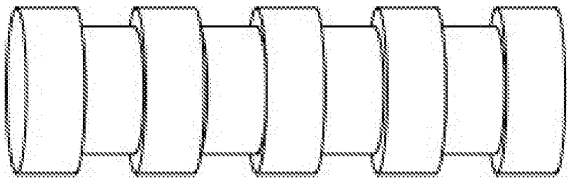


적어도 하나가 연자성인 복수의 세그먼트형 코어 재료를 구비한 와이어

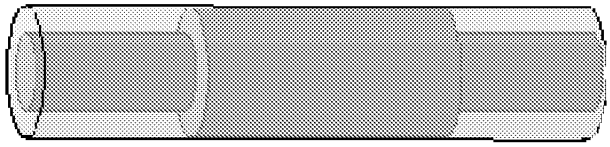
도면12a



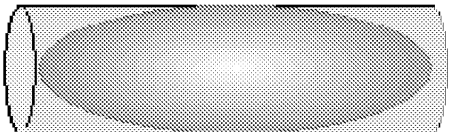
도면12b



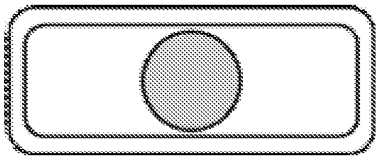
도면13a



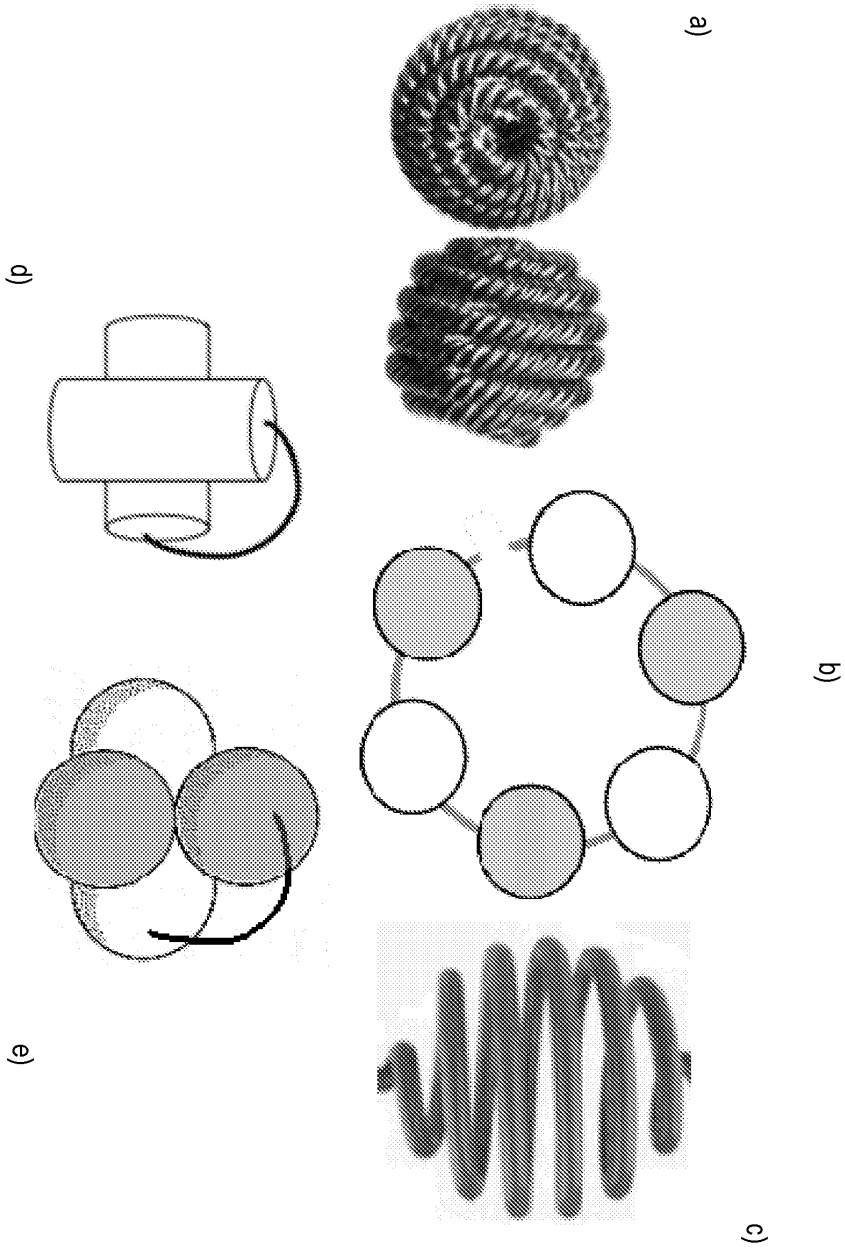
도면13b



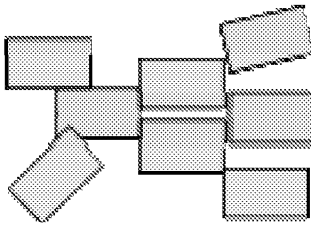
도면13c



도면14

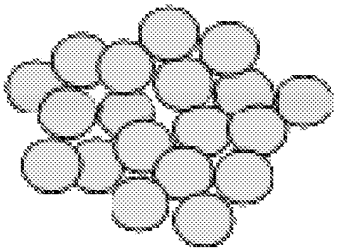


도면15



관련 자성 표지자로 자가 조립된 복수의 준연자성 표지자들

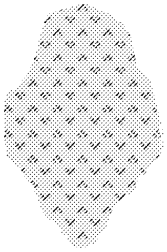
도면16



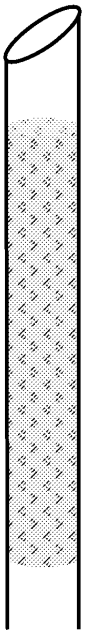
표면 에너지를 최소화하기 위해,
자가 조립된 초소수성 코팅 표지자 또는 입자들

도면17

a)



b)



도면18