

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-527336

(P2005-527336A)

(43) 公表日 平成17年9月15日(2005.9.15)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**A61B 8/00**  
**A61B 18/00**  
**A61B 19/00**  
**A61K 41/00**  
**A61P 35/00**

F 1

A 6 1 B 8/00  
A 6 1 B 19/00 5 0 1  
A 6 1 K 41/00  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 B 17/36 3 3 0

テーマコード(参考)

4 C 0 6 0  
4 C 0 8 4  
4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 48 頁)

(21) 出願番号 特願2004-508882 (P2004-508882)  
(86) (22) 出願日 平成15年5月30日 (2003.5.30)  
(85) 翻訳文提出日 平成16年11月30日 (2004.11.30)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2003/016981  
(87) 國際公開番号 WO2003/101530  
(87) 國際公開日 平成15年12月11日 (2003.12.11)  
(31) 優先権主張番号 60/384,566  
(32) 優先日 平成14年5月30日 (2002.5.30)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

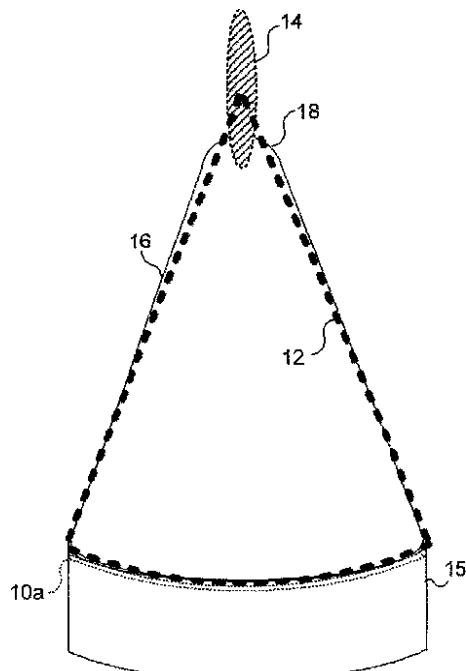
(71) 出願人 502457803  
ユニヴァーシティ オブ ワシントン  
アメリカ合衆国 98105-4608  
ワシントン州 シアトル 11 アベニュー  
— ノースイースト 4311 スイート  
500  
(74) 代理人 100077481  
弁理士 谷 義一  
(74) 代理人 100088915  
弁理士 阿部 和夫  
(72) 発明者 シャーラム ヴァエジー  
アメリカ合衆国 98115 ワシントン  
州 シアトル 26 アベニュー ノース  
イースト 8628

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】超音波撮像及び超音波治療のための固体ヒドロゲル結合物、及びにその音響的結合方法並びにヒドロゲルマス作製方法

## (57) 【要約】

本発明は、超音波撮像及び治療の臨床応用の音響結合として、ヒドロゲルを使用するが、具体的には、高強度集束超音波(HIFU)に基づく治療に適用可能である。他の材料を使用することができるが、ポリアクリルアミドが、HIFU治療において遭遇する高温に耐えるように十分頑強で透過性であることが判明した。ヒドロゲル結合体(16)の1つの実施形態は、超音波変換器(10a)の遠位先端(18)が組織と接触するとき、超音波変換器(10a)の焦点領域(14)が、対象領域と接して位置することを保証する形状及びサイズ(長さ)で構成される。これらのヒドロゲル結合体(16)は、特定の超音波変換器(10a)のビーム集束特性に対応するように成形することができる。使用中にヒドロゲル結合体の先端を水和させるために、水を加えることができ、ヒドロゲル材料に吸収された薬剤を、ヒドロゲルの遠位表面と接して組織に加えることができる。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

超音波変換器と、対象物及び該対象物に関連付けられる物理的境界の少なくとも一方とを音響的に結合するために、前記超音波変換器と前記対象物との間に配置されるヒドロゲル結合体であって、

前記物理的境界が前記超音波変換器と前記対象物との間に位置し、

(a) 前記超音波変換器に隣接して位置するように構成される近位表面を有する寸法的に安定したヒドロゲルマスと、

(b) 前記物理的境界の少なくとも一方と音響的に結合されるように構成される遠位表面を備え、前記ヒドロゲルマスが結合される前記超音波変換器の焦点領域が、所望の前記対象物に近接して位置するように、前記近位表面と前記遠位表面の外側限界との間の距離が選択されることを特徴とするヒドロゲル結合体。10

**【請求項 2】**

前記近位表面が、前記超音波変換器の外表面に合致するように構成されていることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 3】**

前記近位表面が、凸の形状であることを特徴とする請求項 2 に記載のヒドロゲル結合体。20

**【請求項 4】**

前記遠位表面が、凸の形状であることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。20

**【請求項 5】**

前記遠位表面が、凹の形状であることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。20

**【請求項 6】**

前記ヒドロゲルマスが、全体的に円錐の形状であることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。20

**【請求項 7】**

前記ヒドロゲルマスが、全体的に切頭円錐として成形されることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。30

**【請求項 8】**

前記ヒドロゲルマスが、使用時に対象を見ることを遮蔽しないように、透明であることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 9】**

前記ヒドロゲルマスを前記超音波変換器に取外し式に結合するように構成される保持ハウジングを備えていることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 10】**

前記保持ハウジングが、前記ヒドロゲルマスの外表面に合致していることを特徴とする請求項 9 に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 11】**

前記保持ハウジングが、前記遠位表面の外側限界及び前記近位表面を除いて、前記ヒドロゲルマスを封入していることを特徴とする請求項 9 に記載のヒドロゲル結合体。40

**【請求項 12】**

前記保持ハウジングが、ポリマーを備えていることを特徴とする請求項 9 に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 13】**

前記ヒドロゲルマスが、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)を備えていることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 14】**

前記ヒドロゲルマスが、ポリアクリルアミドを備えていることを特徴とする請求項 1 に50

記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 15】

前記ヒドロゲルマスを生成するために使用されるアクリルアミドモノマーの量が、前記ヒドロゲルマスの音響インピーダンスが、対象及び対象に関連付けられる物理的境界の少なくとも一方の音響インピーダンスとほぼ整合するように選択されていることを特徴とする請求項 14 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 16】

( a ) 前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面が、前記超音波変換器の焦点領域に近接して位置し、

( b ) 前記超音波変換器が、約 1 秒から約 100 秒にわたる期間、電圧を印加され、 10

( c ) 前記超音波変換器によって生成される音響ビームの強度が、約 100 W / cm<sup>2</sup> から約 10,000 W / cm<sup>2</sup> にわたる場合、前記ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と結合されたとき、構造的完全性を維持することを可能にるように、十分に高い融点及び十分に低い音響吸収度を有することを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 17】

前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面を水和 ( hydrate ) するための手段を備えていることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 18】

前記水和するための手段が、水供給に結合されるように構成される近位端部を有し、かつ前記遠位表面に隣接して位置する遠位端部を有する流体チャネルを備えていることを特徴とする請求項 17 に記載のヒドロゲル結合体。 20

【請求項 19】

流体供給部に結合されるように構成される近位端部を有し、かつ前記遠位表面に隣接して位置する遠位端部を有する流体チャネルを備えていることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 20】

前記流体チャネルの少なくとも一部が、前記ヒドロゲルマス内に配置されていることを特徴とする請求項 19 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 21】

前記ヒドロゲルマスを前記超音波変換器に取外し式に結合するように構成される保持ハウジングを備え、前記流体チャネルの少なくとも一部が、前記保持ハウジングによって支持されていることを特徴とする請求項 19 に記載のヒドロゲル結合体。 30

【請求項 22】

前記流体チャネルの少なくとも一部が、前記保持ハウジングと一体式であることを特徴とする請求項 21 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 23】

前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面の近傍に薬剤を送り込む手段を備えていることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 24】

前記送り込む手段が、前記薬剤を含む流体供給部に結合されるように構成される近位端部を有する流体チャネルを備え、前記流体チャネルが、前記遠位表面に隣接して位置する遠位端部を有することを特徴とする請求項 23 に記載のヒドロゲル結合体。 40

【請求項 25】

前記送り込む手段が、前記ヒドロゲルマス内に配置されるある量の薬剤を備えていることを特徴とする請求項 23 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 26】

前記ヒドロゲルマスが、該ヒドロゲルマス内において吸収された薬剤を備えていることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 27】

前記薬剤が、前記ヒドロゲルマスにわたって一様に分布されていることを特徴とする請 50

求項 2 6 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 2 8】

前記薬剤が、前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面の外側限界に近接して分布されていることを特徴とする請求項 2 6 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 2 9】

前記ヒドロゲルマスの形状が、該ヒドロゲルマスとともに使用される前記超音波変換器の超音波ビームの形状に対応していることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 3 0】

前記ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と取外し式に結合されるように構成され、使用後に、前記ヒドロゲルマスを容易に取り外して、寸法的に安定した異なるヒドロゲルマスと交換することができることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。 10

【請求項 3 1】

複数の様々なサイズの前記ヒドロゲルマスの 1 つを前記超音波変換器に取外し式に結合し、該ヒドロゲルマスの各様々なサイズの前記近位表面と前記遠位表面の前記外側限界との間において様々な距離を提供する手段を備えていることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 3 2】

前記ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と取外し式に結合されるように構成され、前記ヒドロゲルマスの前記近位表面と前記遠位表面の前記外側限界との間の前記距離が、前記ヒドロゲルマスと結合された前記超音波変換器の焦点領域が、所望の対象物に近接して位置しない場合、前記ヒドロゲルマスを容易に取り外して、近位表面と遠位表面の外側限界との間において異なる距離を有する異なるヒドロゲルマスと交換することができ、該ヒドロゲルマスと結合された前記超音波変換器の焦点領域が所望の対象物に近接して位置するようにされていることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。 20

【請求項 3 3】

前記ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と取外し式に結合されるように構成され、各使用後に取り外されて廃棄されることを特徴とする請求項 1 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 3 4】

超音波変換器と、対象物及び該対象物に関連付けられる物理的境界の少なくとも一方との間に位置するように適合され、前記超音波変換器と前記物理的境界の少なくとも一方とを音響的に結合することを目的とするヒドロゲル結合体であって、 30

( a ) 前記超音波変換器に隣接して位置するように構成される近位表面と、

( b ) 前記物理的境界の少なくとも一方と音響的に結合されるように構成される遠位表面とを有する寸法的に安定したヒドロゲルマスを備え、該ヒドロゲルマスが、

( i ) 該ヒドロゲルマスの前記遠位表面が、前記超音波変換器の焦点領域に近接して配置され、

( i i ) 前記超音波変換器が、約 1 秒から約 1 0 0 秒にわたる期間、電圧を印加され、

( i i i ) 前記超音波変換器によって生成される音響ビームの強度が、約 1 0 0 W / c m<sup>2</sup> から約 1 0 , 0 0 0 W / c m<sup>2</sup> にわたるとき、 40

前記ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と結合されたときに構造的完全性を維持するように、十分に高い融点及び十分に低い音響吸収度を有することを特徴とするヒドロゲル結合体。

【請求項 3 5】

前記近位表面と前記遠位表面の外側限界との間の長さが、前記超音波変換器の焦点領域が対象に近接して位置するように選択されていることを特徴とする請求項 3 4 に記載のヒドロゲル結合体。

【請求項 3 6】

前記近位表面が、前記超音波変換器の外表面と合致するように構成されていることを特徴とする請求項 3 4 に記載のヒドロゲル結合体。 50

**【請求項 3 7】**

前記遠位表面が、凸、凹及び平坦の形状の1つであることを特徴とする請求項34に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 3 8】**

前記ヒドロゲルマスが、使用時に前記対象物を見るなどを遮蔽しないように、透明であることを特徴とする請求項34に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 3 9】**

前記ヒドロゲルマスを前記超音波変換器に取外し式に結合するように構成される保持ハウジングを備えていることを特徴とする請求項34に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 4 0】**

前記ヒドロゲルマスの形状が、該ヒドロゲルマスとともに使用される前記超音波変換器によって生成される超音波ビームの形状に対応していることを特徴とする請求項34に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 4 1】**

(a) 前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面を水和させる手段と、  
(b) 前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面の近傍に医薬用流体を送り込む手段と  
の少なくとも一方を備えていることを特徴とする請求項34に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 4 2】**

前記水和させる手段が、水供給に結合されるように構成される近位端部を有し、かつ前記遠位表面に近接して位置する遠位端部を有する流体チャネルを備えていることを特徴とする請求項41に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 4 3】**

前記医薬用流体を送り込む手段が、医薬用流体供給に結合されるように構成される近位端部を有し、かつ前記遠位表面に近接して位置する遠位端部を有する流体チャネルを備えていることを特徴とする請求項41に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 4 4】**

前記医薬用流体を送り込む手段が、前記ヒドロゲルマスに吸収されたある量の医薬用流体を備えていることを特徴とする請求項41に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 4 5】**

流体供給部に結合されるように構成される近位端部を有し、かつ前記遠位表面に近接して位置する遠位端部を有する流体チャネルを備えていることを特徴とする請求項34に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 4 6】**

前記ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と取外し式に結合されるように構成され、使用後に、前記ヒドロゲルマスを容易に取り外して、異なるヒドロゲルマスと交換することができることを特徴とする請求項34に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 4 7】**

複数の異なるサイズの前記ヒドロゲルマスの1つを前記超音波変換器に取外し式に結合し、前記ヒドロゲルマスの各異なるサイズの近位表面と遠位表面の外側限界との間ににおいて、様々な距離を提供する手段を備えていることを特徴とする請求項34に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 4 8】**

前記ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と取外し式に結合されるように構成され、前記ヒドロゲルマスの前記近位表面と前記遠位表面の前記外側限界との間の前記距離が、該ヒドロゲルマスと結合された前記超音波変換器の焦点距離が、所望の前記対象物に近接して位置しない場合、前記ヒドロゲルマスを容易に取り外して、近位表面と遠位表面の外側限界との間ににおいて異なる距離を有する異なるヒドロゲルマスと交換することができ、該ヒドロゲルマスと結合された前記超音波変換器の焦点領域が、前記対象物に近接して位置するようにされていることを特徴とする請求項34に記載のヒドロゲル結合体。

10

20

30

40

50

**【請求項 4 9】**

前記ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と取外し式に結合されるように構成され、各使用後に取り外されて廃棄されることを特徴とする請求項 3 4 に記載のヒドロゲル結合体。

**【請求項 5 0】**

超音波変換器を対象物と音響的に結合するためのキットであって、前記超音波変換器が、高強度集束超音波（HIFU）を対象物に適用するように構成され、

（a）（i）前記高強度集束超音波（HIFU）を前記対象物に適用するために使用される前記超音波変換器に隣接して位置するように構成される近位表面と、

（ii）前記対象物及び該対象物に関連付けられる物理的境界との少なくとも一方と音響的に結合されるように構成される遠位表面であって、前記物理的境界が、前記超音波変換器と前記対象物との間に位置する、遠位表面とを有する寸法的に安定したヒドロゲルマスと、

（b）該ヒドロゲルマスが、使用の準備において、封止パッケージから取り外されるまで、該ヒドロゲルマスを水和条件において維持するように構成されている封止パッケージと

を備えていることを特徴とするキット。

**【請求項 5 1】**

前記ヒドロゲルマスが、使用の準備において前記封止パッケージから取り外されるまで、該封止パッケージが、前記ヒドロゲルマスを無菌条件において維持していることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

**【請求項 5 2】**

前記封止パッケージが、気密封止されていることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

**【請求項 5 3】**

前記封止パッケージが、真空封止されていることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

**【請求項 5 4】**

前記高強度集束超音波（HIFU）を対象物に適用するのを容易にするために、前記ヒドロゲルマスを使用して前記超音波変換器を対象物と結合するための教示手段を備えていることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

**【請求項 5 5】**

前記教示手段が、前記ヒドロゲルマスを水和条件において維持する方式を指導するものであることを特徴とする請求項 5 4 に記載のキット。

**【請求項 5 6】**

前記高強度集束超音波（HIFU）の適用に使用される前記超音波変換器の外表面への前記ヒドロゲルマスの前記近位表面の音響的結合を改善するために使用される半固体及び流体の結合媒体の一方を備えていることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

**【請求項 5 7】**

前記ヒドロゲルマスの前記近位表面と前記遠位表面との間の長さが、前記超音波変換器の焦点領域が対象に近接して位置するように選択されていることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

**【請求項 5 8】**

少なくとも 1 つの追加的な前記ヒドロゲルマスを備え、該ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と取外し式に結合されるように構成され、また、前記ヒドロゲルマスが、近位表面と遠位表面との間において異なる長さを有し、使用者が、様々な異なる対象物について、前記超音波変換器の焦点領域が対象物に近接して位置することを距離が保証するような特定のヒドロゲルマスを選択することが可能であることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

**【請求項 5 9】**

10

20

30

40

50

前記ヒドロゲルマスが、異なるパッケージにおいて封止されていることを特徴とする請求項 5 8 に記載のキット。

【請求項 6 0】

前記ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と取外し式に結合されるように構成され、使用後、前記ヒドロゲルマスが容易に取り外されて、異なるヒドロゲルマスと交換されることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

【請求項 6 1】

前記ヒドロゲルマスが、使用後に廃棄可能であることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

【請求項 6 2】

前記ヒドロゲルマスが、使用時に対象物を見るなどを遮蔽しないことのように、透明であることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

【請求項 6 3】

前記ヒドロゲルマスを前記超音波変換器に取外し式に結合するように構成される保持ハウジングを備えていることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

【請求項 6 4】

- ( a ) 前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面を水和させる手段と、
- ( b ) 前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面の近傍に医薬用流体を送り込む手段との少なくとも一方を備えていることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

【請求項 6 5】

流体供給部に結合されるように構成される近位端部と、前記ヒドロゲルマスの前記上部端部に近接して位置するように構成される遠位端部とを有する流体チャネルを備えていることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

【請求項 6 6】

前記ヒドロゲルマスの形状が、該ヒドロゲルマスが共に使用されることを意図する前記超音波変換器の超音波ビームの形状に対応していることを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

【請求項 6 7】

( a ) 前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面が、前記超音波変換器の焦点領域に近接して位置するとき、

( b ) 前記超音波変換器が、約 1 秒から約 1 0 0 秒にわたる期間、電圧を印加されるとき、

( c ) 前記超音波変換器によって生成される音響ビームの強度が、約  $100 \text{ W/cm}^2$  から約  $10,000 \text{ W/cm}^2$  にわたるとき、

前記ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と結合されたとき、構造的完全性を維持するのを可能にするように、前記ヒドロゲルマスが、十分に高い融点及び十分に低い音響吸収度を有することを特徴とする請求項 5 0 に記載のキット。

【請求項 6 8】

寸法的に安定したヒドロゲルマスを使用して、超音波変換器を、対象物及び該対象物に関連付けられる物理的境界の少なくとも一方に音響的に結合する音響的結合方法であって、

前記超音波変換器が、高強度集束超音波 ( H I F U ) を対象物に適用するように構成され、

( a ) 前記超音波変換器に電圧を印加するために使用される入力電力レベル及び所要時間を選択するステップと、

( b ) 選択された前記入力電力レベルにおいて、前記所要時間の間、使用される前記超音波変換器に結合されるとき、構造的完全性を維持することができる前記ヒドロゲルマスを提供するステップと、

( c ) 前記ヒドロゲルマスの近位表面を前記超音波変換器の外表面に結合するステップと、

10

20

30

40

50

(d) 前記ヒドロゲルマスの遠位表面の外表面を、前記対象物及び前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面から前記対象物を分離する物理的境界の少なくとも一方に結合するステップと、

(e) 選択された前記入力電力レベルにおいて、前記所要時間の間、前記超音波変換器に電圧を印加するステップと

を有することを特徴とする音響的結合方法。

【請求項 6 9】

前記高強度集束超音波（HIFU）によって生じる前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面に対する損傷を防止するために、前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面を水和させるステップを有することを特徴とする請求項 6 8 に記載の音響的結合方法。

10

【請求項 7 0】

前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面の前記外側限界を前記対象物及び前記物理的境界の少なくとも一方に結合した後、薬剤を前記対象物及び前記物理的境界の少なくとも一方に送り込むステップを有することを特徴とする請求項 6 8 に記載の音響的結合方法。

【請求項 7 1】

前記ヒドロゲルマスを提供するステップが、前記ヒドロゲルマスの前記近位表面と前記遠位表面の前記外側限界との間の長さが、前記超音波変換器の焦点領域が前記対象に近接して位置するように、形状及びサイズを有するヒドロゲルマスを選択するステップを有することを特徴とする請求項 6 8 に記載の音響的結合方法。

【請求項 7 2】

(a) 前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面の前記外側限界が、前記超音波変換器の焦点領域に近接して位置し、

(b) 前記超音波変換器が、約 1 秒から約 100 秒にわたる期間、電圧を印加され、

(c) 前記超音波変換器によって生成される音響ビームの強度が、約  $100 \text{ W/cm}^2$  から約  $10,000 \text{ W/cm}^2$  にわたるとき、

前記ヒドロゲルマスを提供するステップが、該ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と結合されたときに構造的完全性を維持するのを可能にするように、十分に高い融点及び十分に低い音響吸収度を有するヒドロゲルマスを選択するステップを有することを特徴とする請求項 6 8 に記載の音響的結合方法。

20

【請求項 7 3】

前記ヒドロゲルマスの前記近位表面を前記超音波変換器の前記外表面に結合するステップが、保持ハウジングを使用して、前記ヒドロゲルマスを前記超音波変換器に取外し式に結合するステップを有し、前記保持ハウジングが、前記ヒドロゲルマスの前記近位表面及び前記遠位表面の前記外側限界を除いて、前記ヒドロゲルマスを包含していることを特徴とする請求項 6 8 に記載の音響的結合方法。

30

【請求項 7 4】

前記ヒドロゲルマスの前記近位表面を前記超音波変換器の前記外表面に結合するステップが、前記ヒドロゲルマスを前記超音波変換器に取外し式に結合するステップを有することを特徴とする請求項 7 3 に記載の音響的結合方法。

40

【請求項 7 5】

交換用のヒドロゲルマスを前記超音波変換器に結合することを可能にするために、各使用後に、前記ヒドロゲルマスを取り外すステップを有することを特徴とする請求項 7 4 に記載の音響的結合方法。

【請求項 7 6】

前記対象物と関連して前記ヒドロゲルマスを使用した後、該ヒドロゲルマスを取り外して廃棄し、超音波を異なる対象物に適用するために、請求項 6 8 のステップ (a) ~ (e) を繰り返すステップを有することを特徴とする請求項 7 4 に記載の音響的結合方法。

【請求項 7 7】

前記高強度集束超音波（HIFU）を適用するように構成される前記超音波変換器を対象物に音響的に結合するために、寸法的に安定したヒドロゲルマスを作製するヒドロゲル

50

マス作製方法であって、

前記ヒドロゲルマスが、前記超音波変換器と取外し式に結合されるように構成される近位表面と、前記対象物及び前記超音波変換器から前記対象物を分離する物理的境界の少なくとも一方と結合されるように構成される外側限界を有する遠位表面とを含み、

( a ) 前記ヒドロゲルマスを形成することができる少なくとも 1 つのモノマーの適量と、重合される前記少なくとも 1 つのモノマーを水和させるのに十分な量の水とを混合して混合物を形成するステップと、

( b ) 前記混合物を型内に導入するステップと、

( c ) 前記型の前記混合物が重合して、前記ヒドロゲルマスを形成するステップと、

( d ) 前記ヒドロゲルマスを前記型から取り外すステップと

を有することを特徴とするヒドロゲルマス作製方法。

10

【請求項 7 8】

( a ) 前記混合するステップが、前記混合物において各モノマーの重合を誘起する薬剤を追加するステップを有し、

( b ) 前記型の前記混合物が重合するステップが、各薬剤によって誘起される前記重合が完了に到達するのに十分な時間期間を待機することを特徴とする請求項 7 7 に記載のヒドロゲルマス作製方法。

【請求項 7 9】

前記型の前記混合物が重合するステップが、前記型の前記混合物を、前記混合物の重合を誘起するように選択された波長を有する光で照射するステップを有することを特徴とする請求項 7 7 に記載のヒドロゲルマス作製方法。

20

【請求項 8 0】

( a ) 前記ヒドロゲルマスの前記遠位表面の前記外側限界が、前記超音波変換器の焦点領域に近接して位置し、

( b ) 前記超音波変換器が、約 1 秒から約 1 0 0 秒にわたる期間、電圧を印加され、

( c ) 前記超音波変換器によって生成される音響ビームの強度が、約 1 0 0 W / cm<sup>2</sup> から約 1 0 , 0 0 0 W / cm<sup>2</sup> にわたるとき、

前記混合するステップが、前記ヒドロゲルマスが構造的完全性を維持するのを可能にするように、十分に高い融点及び十分に低い音響吸収度を有する寸法安定ヒドロゲルマスを生成するように選択される少なくとも 1 つのモノマーを含むステップを有することを特徴とする請求項 7 7 に記載のヒドロゲルマス作製方法。

30

【請求項 8 1】

生成される前記ヒドロゲルマスが薬剤を含むように、前記混合物が前記型内に導入される前に、薬剤を前記混合物の追加するステップを有することを特徴とする請求項 7 7 に記載のヒドロゲルマス作製方法。

【請求項 8 2】

前記ヒドロゲルマスが重合した後、薬剤を前記ヒドロゲルマスに追加するステップを有することを特徴とする請求項 7 7 に記載のヒドロゲルマス作製方法。

【請求項 8 3】

前記型が、前記ヒドロゲルマスに所望されるサイズ及び形状に対応するボリュームを備え、前記混合物を前記型内に導入するステップが、前記ヒドロゲルマスに所望される前記サイズ及び形状に対応するボリューム内に前記混合物を導入するステップを有することを特徴とする請求項 7 7 に記載のヒドロゲルマス作製方法。

40

【請求項 8 4】

前記型が、前記ヒドロゲルマスに所望されるサイズ及び形状に対応するボリュームと流体連絡する容器を備え、前記混合物を前記型内に導入するステップが、前記ボリュームが前記容器から流れる前記混合物で充填され、前記混合物の少なくとも一部を前記容器に残すように、前記混合物を前記容器内に導入するステップを有することを特徴とする請求項 7 7 に記載のヒドロゲルマス作製方法。

【請求項 8 5】

50

前記容器からの追加の混合物が前記ボリュームに流れ込むことを可能にし、前記ボリュームの前記混合物が重合する際に、前記ボリュームにおける前記混合物の収縮に対処するために、前記ボリュームにおける前記混合物が重合している間、前記容器における前記混合物の前記重合を阻止するステップを有することを特徴とする請求項 8 4 に記載のヒドロゲルマス作製方法。

【請求項 8 6】

前記容器における前記混合物の前記重合を阻止するステップが、前記容器において前記混合物を攪拌するステップを有することを特徴とする請求項 8 5 に記載のヒドロゲルマス作製方法。

【請求項 8 7】

前記容器が、前記ボリュームより上に配置され、流体チャネルを経て前記ボリュームに結合されることを特徴とする請求項 8 4 に記載のヒドロゲルマス作製方法。

【請求項 8 8】

前記ヒドロゲルマスを前記型から取り外す前記ステップの後、前記ヒドロゲルマスのあらゆる所望されない部分を除去するステップを有することを特徴とする請求項 8 4 に記載のヒドロゲルマス作製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、超音波撮像及び超音波治療において使用されるヒドロゲルに基づく結合物、及び音響的結合方法並びにヒドロゲルマス作製方法に関し、より具体的には、比較的強度の高い超音波を治療部位に透過させるときに安定なままであるヒドロゲル及びヒドロゲルを使用する技術に関する。 20

【背景技術】

【0 0 0 2】

本出願は、以前の同時継続仮出願第 6 0 / 3 8 4 , 5 6 6 号明細書、2 0 0 2 年 5 月 3 0 日出願に基づき、出願日の利益は、3 5 U . S . C . § 1 1 9 ( e ) の下で本明細書によって主張される。

【0 0 0 3】

本発明の研究は、国立衛生研究所 ( the National Institutes of Health ) の補助金で資金提供された。米国政府は、本発明についてある権利を有する可能性がある。 30

【0 0 0 4】

超音波は、撮像に X 線を使用するときに行われる可能性がある潜在的に有害な放射に暴露させる危険を冒さずに、患者の内部構造を撮像するために広く使用されている。撮像に超音波を使用する最初の記録は、脳腫瘍を特定するために超音波を使用した、オーストラリア、バートイシュル ( Bad Ischl ) 病院において従事している精神科医のダシック博士 ( Dr . Karl Dussik ) によるものである。彼は、超音波を送信するための 1 つと、超音波を受信するための他の 1 つとを含めて、2 つの対向探査子を使用した。これらの探査子で、彼は、患者の頭蓋骨を通して超音波ビームを送信し、受信信号を使用して、超音波ビームの減衰を測定することによって脳構造を視覚化した。彼は、自分の技法の記述を 1 9 4 2 年に発表した ( 非特許文献 1 参照 )。 40

【0 0 0 5】

超音波を使用するために特別に製造された医療診断機器は、1 9 5 0 年代に利用可能になった。超音波の実験は、高周波数音波を使用して患者の身体の内部構造の画像を生成する安全な診断手続きである。多くの研究が、これらの音波は無害であり、X 線の使用が不適切である妊娠女性の胎児を視覚化するためでさえ、完全に安全に使用することが可能であることを示してきた。さらに、超音波の実験は、他の撮像技法より迅速であることがあり、一般により安価である。

【0 0 0 6】

10

20

30

40

50

さらに最近では、撮像とは対照的に、治療目的の高強度集束超音波 (HIFU ; high intensity focused ultrasound) の使用が、医療分野では大きく注目されている。このHIFU治療は、強度レベルが通常  $0.1 \text{ W/cm}^2$  より低い診断用撮像超音波とは対照的に、 $1,000 \sim 10,000 \text{ W/cm}^2$  を焦点に送達することができる超音波変換器を使用する。これらの高強度集束超音波からのエネルギーの一部が、熱エネルギーとして対象位置に伝達される。このように伝達される熱エネルギー量は、組織を実際に物理的に焦がさずに、(70 を超えて温度を上昇させることを誘起することによって) 所望されない組織を焼灼する、又は所望されない組織を壊死させるように十分に強くすることができる。組織の壊死は、機械的行為のみによって(すなわち、組織構造の機械的破壊をもたらす空洞形成によって) 達成することもできる。さらに、血液を内部構造に供給する心臓システムが対象の場合、HIFUを使用して、止血を誘起することができる。このエネルギー伝達の焦点領域 (focal region) は、隣接する正常な組織を損傷せずに、小さい対象領域の異常組織、又は所望されない組織の壊死を得るように、厳密に制御することができる。したがって、腫瘍部位を手術せずに、HIFUで深部にある腫瘍を破壊することができる。

10

#### 【0007】

ある従来の治療に対するHIFU治療の特有の利点は、HIFUがより侵襲性 (invasive) ではないことである。医療治療の現在の方向は、腹腔鏡及び内視鏡の技法の使用が増大していることから明らかであるように、より侵襲性ではなく、非動作式の手法を使用することに漸進的に向かっている。利点は、血液損失の低減、感染の危険性の低減、より短い入院日数、及びより低い健康管理コストを含む。HIFUは、非侵襲性手術の方法を提供することによって、この傾向と矛盾しない追加の治療方法を提供する可能性を有する。また、HIFUは、単一の切開を作成せずに経皮腫瘍治療 (transcutaneous tumor treatment) を可能にし、それにより、血液の損失及び感染の危険性を回避する。さらに、HIFU治療は、麻酔を必要とせずに実施することが可能であり、それにより、手術の複雑さ及びコストを低減する。これらの治療は、通院患者に対して実施することが可能であり、健康管理 (health care) コストをさらに低減し、一方、感謝の快適さを向上させることが最も重要である。

20

#### 【0008】

腫瘍の破壊にHIFUを使用することは、比較的新しい技法である。最初の臨床試行は、運動過多 (hyperkinetic) 及び緊張過度 (hypertonic) の疾患 (パーキンソン病の症状) を有する患者に対して実施された。HIFUを使用して、能の特定の複合体において凝固壊死病変を生成した。治療は非常にうまくいったが、HIFU病変形成の監視及び誘導は、容易には達成されなかった (非特許文献2によって報告されている)。

30

#### 【0009】

2つのHIFUに基づくシステムが、人の良性前立腺肥大 (BPH) の治療のために開発された (非特許文献3による報告参照)。これらのシステムは、欧州及び日本において臨床に現在使用されており、米国では、臨床試行の段階にある。両システムとも、経直腸 (transrectal) HIFUを使用して、 $1,000 \sim 2,000 \text{ W/cm}^2$  を、直腸壁を経て前立腺組織に送り込む。HIFU治療の直後に実施される直腸鏡検査中には、直腸壁に対する損傷の証拠は観察されていない (非特許文献4によって報告されている)。以上の研究は、BPH症状の減少を示した (すなわち、尿の流量の増大、排尿後残留容積の減少、及び過敏 (irritation) ならびに閉塞 (obstruction) の症状の減少) (非特許文献5参照)。

40

#### 【0010】

HIFUは、悪性腫瘍のデバルキングについても研究された (非特許文献6参照)。前立腺ガン (非特許文献7参照) 及び精巣ガン (非特許文献8参照)、特に、HIFUによる可能な治療について現在臨床的に調査されているのはガンである。様々な段階4のガンを生体外から治療する徹底的な臨床研究が、イギリスで進行している (非特許文献9参照)

50

）。含まれるガンは、前立腺、肝臓、腎臓、無名骨（hip bone）、卵巣、乳腺腫、及び眼線種である。皮膚の火傷の1つの場合を除いて、副作用は観察されていない。

【0011】

あらゆるタイプの超音波治療システムの重要な構成要素は、音響エネルギーを組織内に結合する機構である。超音波変換器から治療部位に超音波エネルギーを効率的に伝達するために、良好な音響結合が必要である。理想的な音響カプラは、処置されている組織と同様の低い減衰及び音響インピーダンスを有する同質媒体である。所望の音響透過特性のために、多くの超音波治療応用分野において、水が結合媒体として一般に使用してきた。

【0012】

損傷した血管及び組織からの出血を止めるためにHIFUが使用された以前の止血研究では、HIFU変換器は、先端が薄いポリウレタンの膜である、水が充填された円錐形プラスチックハウジング内に包含された。このカプラは、表面的な治療のために設計されたが、その理由は、HIFUの焦点が、円錐の先端よりわずかに数ミリメートル上にあるからである。この結合方法は、止血の実験には有用であるが、臨床設定には実用不可能とする多くの欠点を有する。これらの欠点は、脱気、殺菌、循環、及び汚染の問題を含む。現在のHIFUアプリケータは限定されるので、代替の結合媒体が所望される。

【0013】

以前の研究は、ヒドロゲルが、超音波診断にとって効率的な結合媒体であることを示した。ヒドロゲルは、水の吸収によって膨張する親水性架橋ポリマーネットワークである。ヒドロゲルの高いWC及び有益な機械的特性は、ヒドロゲルは、ソフトコンタクトレンズ、顎顔面の再構成、火傷の包帯及び人工腱を含めて、広範な生物医学的応用分野にとって魅力である。ヒドロゲルはほとんど水からなるので、組織と同様の低い減衰及び音響インピーダンスを本質的に有する。ヒドロゲルは、剛性の形状に形成することができ、比較的低い材料コストを有する。

【0014】

診断走査に通常使用される超音波透過ゲルとは異なり、ヒドロゲルは、柔軟ゴムと同様の粘稠度（consistency）を有することができ、また、比較的剛性の3次元（3-D）形状に形成することができる。ヒドロゲルに基づく結合、そのようなヒドロゲルを生成する方法、及びそのようなヒドロゲル結合を使用する方法を提供することが所望される。この場合、各結合及び各方法は、HIFUの適用に使用されるように特別に構成される。撮像とは対照的に、HIFUでは電力が著しく増大されるので、HIFUの適用は、診断又は撮像の応用分野において必要とされるより、材料を経て伝達されるはるかに高いエネルギーに耐えることができるはるかにより頑強なカプラを必要とすることを理解されたい。

【0015】

ポリアクリルアミド（PA）ゲルが、HIFUの適用以外の音響カプラとして使用された。ポリアクリルアミドの構造及び特性は、過去30年にわたって徹底的に研究されてきた。現在、その最も一般的な生物医学的応用分野は、帯電巨大分子を分離するためのゲル電気泳動である。PAゲルは、重量で70%から90%を超える範囲の非常に高いWCを有することができる。また、PAゲルは、室温において比較的容易かつ迅速に準備することができる。さらに、PAゲルは、様々な生物医学的応用分野に使用されており、多くの研究において、非常に良好な生物学的共存性を有することが示されている。あらゆる血液包含装置について重要な考慮事項は、その表面上において血栓症を生じることに対する耐性である。実験は、PAが血小板の接着を呈示しないことを示した。PAに基づく血液ろ過の技法の使用を調査した最近の臨床研究は、溶血又は血液凝固の兆候のない、良好な血液親和性を有する材料を示した。したがって、PAゲルに基づく結合材料、そのような材料を作成する方法、及びそのような材料を使用する方法を開発することが所望される。この場合、材料は、HIFU治療応用分野について限定的に構成される。

【0016】

【非特許文献1】論文「Hyperphonography of the Brain」

10

20

30

40

50

」、1942年

【非特許文献2】N. T. Sanghvi及びR. F. Hawes、(1994)、「High-intensity focused ultrasound」、Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America、4:385~95

【非特許文献3】E. D. Mulligan、T. H. Lynch、D. Mulvin、L. Greene、J. M. Smith、及びJ. M. Fitzpatrick、(1997)、「High-intensity focused ultrasound in the treatment of benign prostatic hyperplasia」、Br J Urol、70:177~80

10

【非特許文献4】S. Madersbacher、C. Kratzik、M. Susani、及びM. Marberger、(1994)、「Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound」、Journal of Urology、152:1956~60、議論1960~61

【非特許文献5】S. Madersbacher、C. Kratzik、N. Szabo、M. Susani、L. Vingers、及びM. Marberger、(1993)、「Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high-intensity focused ultrasound」、European Urology、23:1:39~43

20

【非特許文献6】C. R. Hill及びG. R. ter Haar、(1995)、「Review article: high intensity focused ultrasound-potential for cancer treatment」、Br J Radiol、68:1296~1303

【非特許文献7】S. Madersbacher、M. Pedevilla、L. Vingers、M. Susani、及びM. Marberger、(1995)、「Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo」、Cancer Research、55:3346~51)

【非特許文献8】S. Madersbacher、C. Kratzik、M. Susani、M. Pedevilla、及びM. Marberger、(1998)、「Transcutaneous high-intensity focused ultrasound and irradiation: an organ-preserving treatment of cancer in a solitary testis」、European Urology、33:195~201

30

【非特許文献9】A. G. Vissioli、I. H. Rivens、G. R. ter Haar、A. Horwich、R. A. Huddart、E. Moskovic、A. Padhani、及びJ. Glees、(1999)、「Preliminary results of a phase I dose escalation clinical trial using focused ultrasound in the treatment of localized tumors」、Eur J Ultrasound、9:11~18

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明は、このような問題に鑑みてなされたもので、その目的とするところは、超音波撮像及び超音波治療において使用されるヒドロゲルに基づく結合物、及びその音響的結合方法並びにヒドロゲルマス作製方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0018】

50

本発明の第1実施態様は、超音波変換器を対象物 (target) 及び対象物に関連付けられる物理的境界の少なくとも一方と音響的に結合するために使用される、超音波変換器と対象物との間に配置されるように適合されるヒドロゲル結合体 (hydrogel coupling) を対象とする。所望の対象物は、患者の表面組織、ならびに患者の身体内の真皮下領域を含む可能性がある。したがって、物理的境界は、患者の皮膚層とすることができ、対象領域は、真皮下領域とすることができ、したがって、音響変換器は、皮膚層と結合されなければならない。音響変換器によって生成される音響エネルギーは、結合を経て、皮膚層 (物理的境界) を経て移動し、対象の上に集束されなければならない。

#### 【0019】

さらに、対象物又は物理的境界は、内部身体空洞の壁をも表さなければならない。例えば、超音波変換器及び本発明によるヒドロゲル結合体を含む探査子は、身体空洞内に挿入することが可能であり、それにより、ヒドロゲル結合体は、音響変換器を身体空洞の壁に音響的に結合する。超音波変換器の焦点距離に応じて、焦点領域は壁に近接することができ、この場合、壁は対象物である。他の場合、焦点領域は壁を超えることがあり、この場合、壁は物理的境界であり、対象物は壁を超える。

#### 【0020】

いくつかの場合、探査子を外科的に患者に挿入することが可能であり、それにより、本発明のヒドロゲル結合体が内部組織に結合される。上述した空洞壁の場合と同様に、そのような内部組織は、音響変換器の焦点距離及びヒドロゲル結合体のサイズならびに形状、また処置される組織の位置に応じて、境界又は対象と見なすことができる。

#### 【0021】

本発明の第1実施態様では、ヒドロゲル結合体は、超音波変換器に隣接して位置するように構成される近位表面と、対象物及び対象物に関連付けられる物理的境界の少なくとも一方と音響的に結合されるように構成される遠位表面とを有する寸法的に安定したヒドロゲルマス (dimensionally stable hydrogel mass (集合体) ; 以下、単にヒドロゲルマスという) を含んでいる。このヒドロゲルマスの近位表面と遠位表面の外側限界 (outer extent) との間の距離 (すなわち、その長さ) は、超音波変換器の焦点領域が対象物に近接して位置することを保証するように選択される。いくつかの場合、対象物は、皮膚層又は空洞壁などの境界に近接し、距離は、音響変換器の焦点距離とは比較的少量だけ異なる。他の場合、対象物は、そのような境界を超えて位置し、距離は、音響変換器が境界と結合されるときなど、ヒドロゲルマスが音響変換器と境界との間に配置されるとき、音響変換器の焦点領域が対象物に近接することを保証するように選択される。より長い焦点距離は、より長い長さを有するヒドロゲルマスを必要とする。適切な長さを有するヒドロゲルマスを選択することによって、焦点領域は対象と重なる。

#### 【0022】

ヒドロゲルマスの近位表面は、超音波変換器の外表面と合致するようにさらに構成される。いくつかの実施形態では、近位表面は凸の形状である。ヒドロゲルマスの遠位表面は、所望の形状とすることができます。有益な遠位表面の形状は、凹表面、凸表面、及び平坦表面を含んでいる。ヒドロゲルマスの本体 (すなわち、近位表面と遠位表面との間の部分) は、所望の形状とすることができます。一般に円錐の形状であるヒドロゲルマスが好ましいとされることが多いが、その理由は、HIFUを適用するように構成された超音波変換器からの音響ビームは、一般に、円錐の形状に集束され、超音波変換器の付近の広いフットプリントで始まって、小さい焦点領域へと狭くなっていくからである。円錐及び切頭円錐の形状の寸法安定ヒドロゲルマスは、有用であると実験的に判定されている。

#### 【0023】

少なくとも1つの実施形態では、ヒドロゲルマスは、使用時に対象を見るのを遮蔽するのを防止するために、ほぼ透明である。この特性は、ヒドロゲル結合体の使用を容易にするが、その理由は、臨床医が、遠位表面の外側限界が境界又は対象物と接触している場所を確認するために、ヒドロゲルマスを通して見ることができるからである。

10

20

30

40

50

## 【0024】

本発明によるヒドロゲル結合体のいくつかの実施形態は、ヒドロゲルマスを超音波変換器に取外し式に結合するように構成された保持ハウジング( retaining housing)を含んでいる。したがって、ヒドロゲルマスは、使用し、取り外し、廃棄し、及び他のヒドロゲルマスと交換することができる。保持ハウジングは、ヒドロゲルマスの外表面にほぼ合致することが好ましい。保持ハウジングは、遠位表面の外側限界及び近位表面を除いて、ヒドロゲルマスをほぼ封入することができる。保持ハウジングは、ポリマー材料から形成されることが好ましい。

## 【0025】

ヒドロゲルマスは、ポリ(2ヒドロキシエチルメタクリレート)、PA、又はその組合せから作成することができる。このヒドロゲルマスを生成するために、PAが使用されるとき、ヒドロゲルマスの音響インピーダンスが、ヒドロゲルマスが音響的に結合される対象物及び対象物に関連付けられる物理的境界の少なくとも一方の音響インピーダンスとほぼ一致するように、ヒドロゲルマスにおいて使用されるアクリルアミドモノマーの量を変更することができる。

## 【0026】

本発明によるヒドロゲル結合体の1つの特に有益な実施形態は、以下の条件：(a)超音波変換器は約1秒から約100秒にわたる期間、電圧を印加される、及び(b)超音波変換器によって生成される音響ビームの強度は、約100W/cm<sup>2</sup>から約10,000W/cm<sup>2</sup>の範囲である、の下で、超音波変換器を対象物及び対象物と関連付けられる物理的境界の少なくとも一方と結合するために使用されるとき、ヒドロゲルマスが構造的完全性を維持するのを可能にするように、十分に高い融点及び十分に低い音響吸収度を有するヒドロゲルマスを含んでいる。

## 【0027】

本発明の他の実施形態は、ヒドロゲルマスを水和させる手段を含んでいる。マスは、水供給に結合されるように構成された近位端部を有し、かつ遠位表面の外側限界に隣接して位置する遠位端部を有する流体チャネルと水和することができる。そのような流体チャネルは、ヒドロゲルマス内に含まれることが好ましい。保持ハウジングを含む実施形態では、流体チャネルの少なくとも一部は、保持ハウジングと結合することができ、又は保持ハウジングと一体式とすることができます。

## 【0028】

本発明の第1実施形態の他の実施例は、ヒドロゲルマスの遠位表面の外部に薬剤(medical agent)を送り込む手段を含み、ヒドロゲルマスは、薬剤の流体供給に結合されるように構成された近位端部を有する流体チャネルを含み、流体チャネルは、遠位表面を通じて延びる遠位端部を有し、代替として、ある量の薬剤が、ヒドロゲルマスの内部に配置されている。

## 【0029】

ヒドロゲルマスが薬剤を含むとき、薬剤は、ヒドロゲルマスにわたってほぼ一様に分布させることができ、又は、ヒドロゲルマスの遠位表面に近接して分布させることができる。

## 【0030】

本発明の関係する他の実施態様は、超音波変換器を対象物及び対象物に関連付けられる物理的境界の少なくとも一方と音響的に結合するために、超音波変換器と対象物及び対象物に関連付けられる物理的境界の少なくとも一方との間に配置されるように適合されるヒドロゲル結合体を対象とする。本発明の第2実施態様では、ヒドロゲルマスは、以下の条件：(a)超音波変換器は、約1秒から約100秒にわたる期間、電圧を印加される、及び(b)超音波変換器の焦点領域における音響ビームの強度は、約100W/cm<sup>2</sup>から約10,000W/cm<sup>2</sup>の範囲である、の下で、超音波変換器を対象物及び対象物と関連付けられる物理的境界の少なくとも一方と結合するために使用されるとき、ヒドロゲルマスが構造強度を維持するのを可能にするように、十分に高い融点及び十分に低い音響吸

10

20

30

40

50

収度を有する。

【0031】

本発明の第1実施態様の各実施例と同様に、本発明の第2実施態様の各実施例において、ヒドロゲルマスは、超音波変換器に隣接して位置するように構成される近位表面と、対象物及び対象物に関連付けられる物理的境界の少なくとも一方と音響的に結合されるように構成される遠位表面とを有する。しかし、本発明のこの第2実施態様の各実施例では、第1部分と第2部分との分離は制御する必要はないが、所望であれば制御することができる。

【0032】

本発明の第1実施態様と同様に、ヒドロゲルマスの遠位表面及び近位表面は、所望通りに構成することができ、したがって、近位表面は、超音波変換器の外表面と合致するように構成され、遠位表面は、凸、凹又は平坦とすることが可能である。

【0033】

本発明の他の実施態様は、超音波変換器を対象物と音響的に結合するために使用される構成要素を包含するキットを対象とする。この場合、超音波変換器は、HIFUを対象に適用するように構成される。キットは、対象に適用されるHIFUを生成するように設計される超音波変換器に隣接して位置するように構成される遠位表面と、対象物及び対象物に関連付けられる境界の少なくとも一方と音響的に結合されるように構成される外側限界を有する遠位表面とを有する少なくとも1つのヒドロゲルマスを含んでいる。この場合、境界は、超音波変換器と対象物との間に位置する。キットは、ヒドロゲルマスが、使用の準備のために封止パッケージから取り外されるまで、ヒドロゲルマスを水和条件において維持するように構成された少なくとも1つの封止パッケージをも包含する。

【0034】

少なくとも1つの実施形態では、封止パッケージは、ヒドロゲルマスが、使用の準備のために封止パッケージから取り外されるまで、ヒドロゲルマスを無菌条件において維持するようにさらに構成される。封止パッケージは、気密封止及び/又は真空封止されることが好ましい。

【0035】

そのようなキットのいくつかの実施形態は、HIFUを対象に適用するのを容易にするために、ヒドロゲルマスを使用して超音波変換器を対象物と結合するための教示手段 (instruction; 使用説明書) を含む。この教示手段は、ヒドロゲルマスの遠位表面を水和条件において維持する方式について、使用者に少なくとも通知するものである。キットの少なくとも1つの実施形態は、ヒドロゲルマスの下面と、HIFUを適用する超音波変換器の外面との音響結合を改善するために使用される半固体又は流体の結合媒体を含んでいる。

【0036】

キットは、(1)ヒドロゲルマスを超音波変換器と取外し式に結合するように構成される保持ハウジング、(2)ヒドロゲルマスの遠位表面を水和させる手段、(3)ヒドロゲルマスの遠位表面の近傍に医薬用流体を送り込む手段、及び(4)流体供給と結合されるように構成される近位端部と、ヒドロゲルマスの遠位端部の近傍に配置されるように構成される遠位端部とを有する流体チャネルの任意の組合せを含むことができる。

【0037】

本発明の他の実施態様は、ヒドロゲルマスを使用して、超音波変換器を対象物及び対象物に関連付けられる物理的境界の少なくとも一方と音響的に結合する方法を対象とする。この場合、超音波変換器は、HIFUを対象に適用するように構成される。音響的結合方法は、超音波変換器に電圧を引火するために使用される入力電力レベル及び所要時間を選択するステップと、超音波変換器を対象物及び対象物と関連付けられる物理的境界の少なくとも一方を結合するために使用されるとき、構造的完全性を維持することができるヒドロゲルマスを提供するステップと、選択された入力電力レベルを選択された所要時間使用するステップとを含んでいる。音響的結合方法の他のステップは、ヒドロゲルマスの近位

10

20

30

40

50

表面を超音波変換器の外表面と結合することと、ヒドロゲルマスの遠位表面の外側限界を、対象物及びヒドロゲルマスの遠位表面から対象物を分離する物理的境界の少なくとも一方と結合することとを含んでいる。

【0038】

結合が完了した後、選択された入力レベルにおいて、選択された所要時間、超音波変換器に電圧を印加するステップが実施され、ヒドロゲルマスは、音響変換器を、対象物及びヒドロゲルマスの遠位表面から対象物を分離する物理的境界の少なくとも一方と音響的に結合する。

【0039】

追加のステップは、ヒドロゲルマスの遠位表面を対象物の少なくとも1つ及び物理的境界に結合した後、HIFUによってヒドロゲルマスの遠位表面を損傷するのを防止するために、ヒドロゲルマスの遠位表面を水和させること、及び/又は、薬剤を対象物及び物理的境界の少なくとも一方に送り込むことができる。

【0040】

少なくとも1つの実施形態では、ヒドロゲルマスを提供するステップは、ヒドロゲルマスの下面と遠位表面との間の長さが、超音波変換器の焦点領域が対象物の近傍に位置することを保証するヒドロゲルマスを選択するステップを含んでいる。

【0041】

他の実施形態では、ヒドロゲルマスを提供するステップは、以下の条件：(a)超音波変換器は約1秒から約100秒にわたる期間、電圧を印加される、及び(b)超音波変換器によって生成される音響ビームの強度は、約100W/cm<sup>2</sup>から約10,000W/cm<sup>2</sup>の範囲である、の下で、超音波変換器を対象物及び対象物と関連付けられる物理的境界の少なくとも一方と結合するために使用されるとき、ヒドロゲルマスが構造強度を維持するのを可能にするように、十分に高い融点及び十分に低い音響吸収度を有するヒドロゲルマスを選択するステップを含んでいる。

【0042】

ヒドロゲルマスの近位表面を超音波変換器の外表面結合するステップは、ヒドロゲルマスを超音波変換器と取外し式に結合するために保持ハウ징を使用するステップを含むことができる。保持ハウイングは、近位表面及び遠位表面の外側限界を除いて、ヒドロゲルマスの各表面をほぼ包含する。

【0043】

本発明の他の実施態様は、HIFUを対象に適用するように構成された超音波変換器と音響的に結合されるように、ヒドロゲルマスを作製する方法を対象とする。この場合、ヒドロゲルマスは、超音波変換器と結合されるように構成される近位表面と、対象物及び対象物を超音波変換器から分離する物理的境界の少なくとも一方と結合されるように構成される遠位表面とを含んでいる。ヒドロゲルマス作製方法は、重合及び水和されたとき、ヒドロゲルマスを形成することができる少なくとも1つのモノマーを提供するステップと、少なくとも1つのモノマーの重合を誘起する薬剤を提供するステップと、重合される少なくとも1つのモノマーの量を水和させるのに十分な量の水を提供するステップと、ヒドロゲルマスを所望のサイズ及び形状に形成するように構成される型を提供するステップとを含んでいる。

【0044】

ヒドロゲルマスは、適切な量の各モノマーと、重合を誘起する薬剤と、水とを合わせて混合して、混合物を形成し、混合物を型内に導入して、混合物が型において重合することを可能にすることによって生成される。重合が完了した後、ヒドロゲルマスは、型から取り外される。

【0045】

少なくとも1つの実施形態では、型は、流体連絡する容器及び型ボリューム(molt volume)を含んでいる。この型ボリュームは、生成されるヒドロゲルマスの所望のサイズ及び形状に合致する。そのような実施形態では、混合物は、型ボリュームが混合

10

20

30

40

50

物で満たされるまで、容器を経て型内に導入され、追加の混合物は容器にある。容器における混合物の重合は阻止されるが、型ボリュームにおける混合物の重合は可能である。重合は、型ボリュームにおける混合物の容積を低減し、それにより、容器の混合物が型ボリューム内にさらに流れ込み、重合する。型ボリュームが重合ヒドロゲルマスで満たされた後、容器ボリュームの混合物は、重合が可能になる。ヒドロゲルマスは、型から取り外され、ヒドロゲルマスのあらゆる所望されない部分（すなわち、容器に対応する部分）が除去される。

【0046】

少なくとも1つの実施形態では、容器における混合物の重合を阻止するステップは、容器の混合物を攪拌するステップを含んでいる。容器は、所望されるヒドロゲルマスの遠位表面に対応する型ボリュームの部分より上に配置されることが好ましい。容器は、遠位表面が凸、平坦、又は凹であるヒドロゲルマスを生成するように成形することができる。

【0047】

ヒドロゲルマス作製方法は、ヒドロゲルマスが、事前に確定された条件下において音響変換器を対象に結合するために使用されたとき、構造的完全性を維持することが可能であるように、所望の融点及び所望の音響吸収度を有するヒドロゲルマスを生成するために選択された少なくとも1つのモノマー及び重合を誘起する薬剤を使用することが好ましい。

【0048】

流体チャネルが、生成されるヒドロゲル内に形成されることが好ましい。

【0049】

随意選択として、ヒドロゲルマス作製方法は、混合物が型に導入される前に、薬剤を混合物に追加するステップを含むことができ、それにより、生成されるヒドロゲルマスは、薬剤を含んでいる。ヒドロゲルマスが重合した後、薬剤をヒドロゲルマスに追加することができる。

【0050】

本発明の以上の実施態様及び付随する利点の多くは、添付の図面と関連して取り入れられるとき、以下の詳細な記述を参照することによってより良好に理解される際に、より容易に認識されるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0051】

以下、図面を参照して本発明の実施態様について説明する。

本発明は、超音波撮像及び具体的にはHIFUに基づく超音波治療である、治療の臨床適用のために、音響結合として固体ヒドロゲルを使用することに関する。本発明の様々な実施態様が、ヒドロゲルに基づく結合体、そのような結合体を使用する結合方法、及びそのような結合体を作製する方法の様々な実施形態に関して開示される。

【0052】

本発明を開発する過程で、本発明によるヒドロゲル結合体は、既知の音響変換器を様々な対象に音響的に結合するためにそのようなヒドロゲル結合体を使用することによって評価された。

【0053】

図1は、従来の、HIFUを治療に適用するために使用することができる3.5MHz音響変換器の寸法及びビーム特性を概略的に示す図である。

【0054】

図1に示すように、使用された特定の音響変換器は、ソニックコンセプツ（Sonic Concepts、ワシントン州ウッディンビル在）から得られる従来の技術のHIFU変換器10（SU-102-01）であった。具体的には凸変換器である単一要素は、3.5MHzの中心周波数を有する。その開口の直径及び曲率半径は、それぞれ、35mm及び55mmであり、1.57のf数を与える。焦点領域のフィールドマッピングは、6dBの焦点幅及びそれぞれ1.0mm及び10.6mmの焦点深度を示した。この音響変換器の基本的なビーム特性も、図1に示されている。

10

20

30

40

50

## 【0055】

本発明は、経験的試験において使用された特定の変換器との使用に限定されるものではないことを理解されたい。HIFUの適用に適切な他の音響変換器は、様々な仕様を有することが可能であるが（すなわち、様々な開口直径、様々な曲率、様々なf数、及び様々な焦点領域）、HIFUの適用に適切な多くの音響変換器は、全体的に円錐の形状のビーム12、及びかなりより小さい焦点領域14を呈示する。

## 【0056】

図2Aは、全体的に円錐の形状を有するヒドロゲル結合体を示す図である。ヒドロゲル結合体16の下面20が、超音波変換器と良好に音響接觸して容易に結合されるように構成されることが好ましい。結合は、近位表面20の形状が超音波変換器の外表面の形状に対応する場合、最も容易に達成される。しかし、十分な液体又はゲルに基づく結合媒体が、超音波変換器の外表面とヒドロゲル結合体16の近位表面との間に配置される場合、形状の不整合は決定的ではない。多くのHIFU変換器が全体的に円錐の形状のビームを呈示するので、同様の形状を有するヒドロゲル結合体16は、そのような超音波変換器を対象物に結合するのに特によく適している。本発明の開発と関連して実施された経験的な研究では、円錐形のヒドロゲル結合体16に選択された寸法は、図1に示したビームの寸法にほぼ対応する。様々なビーム寸法を有する超音波変換器を結合するように構成されるヒドロゲル結合体を、特定の超音波変換器のビーム寸法にほぼ対応する寸法を有して、同様に生成することができる。

## 【0057】

したがって、ヒドロゲル結合体16は、特定の超音波変換器のビーム寸法にほぼ対応し、ヒドロゲル結合体16の遠位表面18が、超音波変換器の焦点領域内に延びる。ヒドロゲル結合体16の形状は、本発明の各実施態様において、超音波変換器のビーム寸法にほぼ整合する必要はないが、少なくともいくつかの実施形態では、ヒドロゲル結合体16の寸法は、選択された超音波変換器からのビームの寸法にほぼ整合する。以下により詳細に記述するように、本発明のいくつかの実施態様では、ヒドロゲル結合体16の寸法は、具体的には、特定の目的変換器のビーム寸法とは異なる形状を達成するように操作される。

## 【0058】

図2Bは、ヒドロゲル結合体が、超音波変換器によって生成されるビームの焦点特徴にほぼ対応することを明瞭に示す図である。超音波変換器10aは、超音波変換器10aがベース15において取り付けられ、一方、ベース15は超音波変換器10aに関しては示されていないという点で、超音波変換器10aとは異なる。当業者なら、超音波変換器10aの上部湾曲表面は、様々なサイズ及び形状のベース15に収容することができることを理解するであろう。超音波変換器10aと共に使用されるベース15は、以下で説明するように、超音波変換器10aを探査子に取り付けるのを容易にする。

## 【0059】

図2Bでは、ヒドロゲル結合体16は、超音波変換器10aと結合されている。遠位表面18の外側限界は、焦点領域14に隣接して位置する。ヒドロゲル結合体16は、遠位表面18（焦点領域の近傍に位置する）が、患者の組織との音響結合を維持することができなくさせる融解又は損傷を有さずに、HIFUの適用に耐えるように十分頑強でなければならないことを理解されたい。ヒドロゲル結合体16が、特定の超音波変換器10aのビーム12の寸法とほぼ同様の寸法を有するとき、結合の遠位表面の外側限界又は先端は、焦点領域に近接して位置する。結合のその部分は、撮像変換器を対象に結合するために使用される結合によって経験される温度よりはるかに高い温度に暴露される。したがって、特定の結合材料が、撮像変換器を対象に結合するために許容可能である可能性があるが、同じ材料は、HIFUの適用ではそのような使用に耐えることができない。経験的なデータは、構造上の欠陥が、寒天などの媒体で作成された結合において生じることがあるという結論を支持する。HIFU変換器の焦点領域に隣接する結合の遠位表面の先端又は外側限界における高温は、その位置における遠位表面の亀裂、融解及び構造的完全性の損失をもたらすことがある。したがって、HIFUの適用では、結合として使用される材料を

10

20

30

40

50

選択するとき、慎重でなければならない。撮像変換器を対象に結合するのに適切な多くの材料は、HIFU変換器を対象に結合する際に遭遇する温度に耐えることができない。

【0060】

本発明の一実施態様は、ヒドロゲル結合体16がHIFUの適用の使用に十分に頑強であることを補償するために、特有のヒドロゲルが選択されるヒドロゲル結合体16を対象とする。選択された材料は、超音波エネルギーを吸収する結果である過熱を回避するために、十分な透過性を有さなければならない。すなわち、結合材料は、可能な限り多くのHIFUエネルギーを焦点領域に送達し、かつエネルギーを吸収しないことが重要である。

【0061】

超音波変換器の焦点領域に近接して位置する結合媒体に蓄積するエネルギーは、以下のように計算することができる。

【0062】

【数1】

$$T = \frac{2\alpha I t}{\rho c_m} + T_0 \quad (1)$$

【0063】

上式(1)で、Tは時間tより後の温度、 $T_0$ はHIFUの適用開始時の温度( $t = 0$ )、Iは時間平均強度、tは時間、 $\alpha$ はネーパー/ $\text{cm}^2$ で表された吸収係数、 $\rho$ は媒体の密度、 $c_m$ は単位質量あたりの比熱を示している。減衰の大部分(95%を超える)は、吸収に起因し、その結果、吸収は減衰とほぼ同等であると想定される。

【0064】

上述した式(1)は、HIFUの焦点の位置が結合剤の先端に近いことを必要とするHIFU装置について、様々な結合材を調査するのに有用である。上式で使用することができる通常の値は、以下の通りである。

【0065】

- ・HIFUの強度I、 $1000\text{W/cm}^2$ の大きさ
  - ・HIFUの適用時間t、100秒の大きさ
  - ・密度、 $1\text{g/ml}$ の大きさ
  - ・単位質量あたりの比熱 $c_m$ 、PAについて $6.5\text{J/g}$ の大きさ
  - ・減衰係数、PAについて $3\text{MHz}$ において、 $0.035\text{Np/cm}$ の大きさ
- したがって、上式から決定される温度上昇は、以下の通りである。

【0066】

【数2】

$$T - T_0 \approx 1000^\circ\text{C}$$

【0067】

この比較的大きい温度上昇は、臨床設定では起きない。相殺パラメータは、HIFU焦点外への熱対流散逸エネルギー及び血流による冷却である。しかし、式は、結合媒体の大きな温度上昇は、焦点において、又は焦点の付近において予測することができることを示す。頑強な結合媒体が、高い融点を有し、ならびに温度上昇を低減する低減衰を有することによって、大きな温度上昇に対処することができなければならない。

【0068】

本発明の第1実施態様によれば、ヒドロゲル結合体16が、あるパラメータに従って音響変換器と関連して使用されるとき、及びヒドロゲル結合体16の一部が、音響変換器の焦点領域に近接して位置する場合、ヒドロゲルマスが構造的完全性を維持するのを可能にするために、結合を形成するヒドロゲルマスが十分に高い融点及び十分に低い音響吸収度を有することを保証するように、ヒドロゲル結合体16を生成するために使用されるヒドロゲルが選択される。パラメータは、以下の通りである：(a)音響変換器は、約1秒から約100秒にわたる期間、電圧を印加される、及び(b)音響変換器によって生成され

10

20

30

40

50

る音響ビームの強度は、約  $100\text{W/cm}^2$  から約  $10,000\text{W/cm}^2$  にわたる。

【0069】

経験的試験は、上述した範囲内にある PA ヒドロゲルを生成するために、アクリルアミドモノマーを使用することができると判定した。PA の構造及び特性は、過去 30 年にわたって徹底的に研究された。現在、PA の最も一般的な生物医学的応用分野は、帶電巨大分子を分離するためのゲル電気泳動である。多くの異なるヒドロゲルが利用であるが、PA ヒドロゲルは、上述した範囲内にある特性を有することの他に、他の所望の特性を呈示する。PA ヒドロゲルは、重量で 70 % から 90 % を超える範囲の非常に高い WC を有することができ、また、室温で比較的容易にかつ迅速に準備することができる。PA ヒドロゲルの機械的特性、したがって音響特性は、材料のアクリルアミドモノマーの全体的な濃度を単に変化させることによって、直接的な方式で変更することができる。さらに、PA は、様々な生物医学的応用分野に使用され、多くの研究において、非常に良好な生体親和性を有することが示されている。

【0070】

血液接触装置の重要な考慮事項は、表面上で血栓症を起こすことに対する耐性である。実験は、PA が血小板付着を呈示しないことを示した。PA に基づく血液ろ過技法の使用を調査した最近の臨床研究は、材料が良好な血液親和性を有することを示し、溶血又は血液凝固の兆候はなかった。中庸な材料コスト及び直接的な製造方法により、安価で、特注の、廃棄可能な HIFU 結合装置を PA ゲルから作成することが可能になる。

【0071】

図 3A ~ 図 3C は、HIFU の適用に適切なヒドロゲル結合体に関する経験的データを得るために製造された 3 つの PA ゲル試験プラグを概略的に示す図である。各サンプルは、2.5 cm の直径及び約 3 cm の高さを有する。剛性及び透明度は、アクリルアミドの濃度と共に増大する。プラグ 22a は、10 % の濃度のアクリルアミドモノマーを使用して形成され、このプラグの陰影によって示すように、わずかに不透明であることに留意されたい。プラグ 22b は、15 % の濃度のアクリルアミドモノマーを使用して形成され、プラグ 22b の低減された陰影によって示すように、より透明である。プラグ 22c は、20 % の濃度のアクリルアミドモノマーを使用して形成され、陰影がないことによって示すように、ほぼ透明である。ゲルプラグを生成する手続きについて、以下で詳細に説明する。この手続きは、全体的に円錐形の PA ヒドロゲル結合体、ならびに他の形状を有する PA ヒドロゲル結合体を生成するためにも使用された。ほぼ透明の結合は、臨床医が、対象領域をより良好に見るために、結合を通して見ることを可能にするという利点を有する。

【0072】

本発明において使用される PA ゲルを作成するプロセスの概要について、以下に説明する。当業者なら、以下で記述されるプロセスに対する修正を容易に実施することができるこことを理解するであろう。

【0073】

合成な 3-D ヒドロゲルを形成するために、架橋剤を使用して、長いポリマーチェーンを共に 1 つの基質において保持する。N, N' - メチレンビス (アクリルアミド) としても知られるビスアクリルアミドが、PA の形成に使用される架橋剤であることが好ましい。ビスアクリルアミド分子は、メチル基によってアミド基において接合された 2 つのアクリルアミド残留物からなる。2 つのアクリルアミド残留物は、2 つの独立したモノマーであるかのように、重合反応に関与する。

【0074】

電気泳動に使用される PA ゲルでは、この緩衝剤は、ゲルの pH を pH 8 に調整するために使用される。PA ゲル電気泳動では、媒体の pH は、使用される生物医学的分子上の電荷を決定する際に重要である。溶液の pH は、アクリルアミドモノマーの -NH<sub>2</sub> 基のプロトン化状態に影響を与える可能性がある。本発明に関して、pH の影響は調査されておらず、単に各ゲルについて一定に維持された。PA 電気泳動の生成は周知であるので、

10

20

30

40

50

本発明において使用されるPAの作成には、同じpHレベルが使用された。使用された緩衝溶液は、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンとも呼ばれるトリズマ(Trizma)ベース、及びトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩酸塩とも呼ばれるトリズマ塩酸塩であった。

【0075】

アンモニウム過硫酸塩(APS)は、遊離基の源であるので、重合の開始剤として使用された。溶液において、APSは、過硫酸塩イオン  $S_2O_8^{2-}$  を形成する。この一般的な水溶性開始剤は、既知の最も強力な化学酸化剤の1つである。

【0076】

$N, N, N', N' - T$  テトラメチルエチレンジアミンとしても知られるTEMEDは、基の形成プロセスに触媒作用を及ぼす。APS及びTEMEDは、酸化還元システムを形成し、この場合、APSが酸化剤、TEMEDが還元剤である。過硫酸塩-TEMEDシステムの酸化還元開始機構は、よく理解されていないが、TEMEDは、過硫酸塩遊離基の他に遊離基を形成し、両方の基が、開始プロセスに関与するようである。

【0077】

APS-TEMED酸化還元システムは、熱開始剤のタイプである。15%の単位容積重量のPAゲルでは、重合中の最高温度は、約61度であった。全溶液に対するAPS-TEMED開始剤の割合は、重合が行われる率を決定する。重合率は、開始剤の割合の増大と共に増大する。さらに、反応率及び温度は、溶液のアクリルアミドの濃度と共に増大する。したがって、より高濃度のゲルは、より低濃度のゲルより迅速な率で重合して、より高い温度に達する傾向がある。

【0078】

PAの物理的特性は、ゲルのアクリルアミドモノマーの濃度に従って変化する。本発明に関する経験的データの収集に使用されるアクリルアミドの濃度は、10%から20%の単位容積重量(w/v)にわたる。パーセント濃度は、全アクリルアミドの質量と重合前溶液の容積との比によって決定された。ゲルを準備するために、19:1のモノマー対架橋剤の比を有する40%w/vアクリルアミドの水溶液(LIQUE-GEL; ICN Biomedicals、オハイオ州オーロラ(Aurora、Ohio)在)が使用された。ヒドロゲルは、上記で留意した遊離基チェーン反応重合プロセスによって溶液において形成された。開始された溶液は、円筒の型(図3A~図3C参照)、又は以下で記述するほぼ円錐形の型(図7及び図8参照)に移される。円筒の型は、材料の試験及び特徴付け用のプラグを生成するために主に使用され、一方、円錐形の型は、図1に関連して記述した音響変換器で試験されたヒドロゲル結合体を生成するために使用された。円筒の型に関して、型は、ゲルの上面が底面に平行に形成されるように、直立に維持された。各ゲルプラグは、約25分から30分間重合することが可能とされた。結果的な円筒ゲルプラグは、直径が2.5cmで、高さが約3cmであった(図3A~図3C)。ヒドロゲルを使用することに関連する困難は、ヒドロゲルは、周囲空気に暴露されたままであるとき脱水され、水中に置かれるとき、水の吸収の増大のために膨張することである。したがって、ゲルは、重合後1時間以内に試験されるか、又は、後に使用するために、真空封止されたプラスチックバッグに格納された。

【0079】

<バルク特性>

水の含有量(WC)及び密度は、アクリルアミドの濃度を変化させて、ゲルについて測定された。WCは、10%、15%、及び20%w/vのアクリルアミド濃度について決定された。6つのゲルサンプルが、各濃度について試験された。密度は、10%、12%，5%、15%、17.5%、及び20%w/vの濃度について測定された。7つのゲルサンプルが、この濃度について試験された。

【0080】

WCは、重合直後の水和ゲルの質量  $m_h$  と脱水ゲルの質量  $m_d$  とを比較することによって決定された。水の含有量は、以下の式を使用して計算された。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 1 】

【 数 3 】

$$WC = \frac{m_h - m_d}{m_h} \times 100 \quad (2)$$

【 0 0 8 2 】

様々な濃度における P A ゲルのバルク特性及び音響特性の測定値を表 1 に列挙する。

【 0 0 8 3 】

【 表 1 】

表 1

アクリル アミド の 濃度	WC (%) N = 6	$\rho$ (g/cm <sup>3</sup> ) N = 7	c (m/s) N = 7	Z (Mrayl) N = 7	$\alpha$ (dB/cm) N = 7				
					1 MHz	2 MHz	3 MHz	4 MHz	5 MHz
10%	87.0 +/-0.8	1.024 +/-0.006	546 +/-2	1.583 +/-0.008	0.077 +/-	0.115 +/-	0.206 +/-	0.300 +/-	0.437 +/-
					0.039 +/-	0.033 +/-	0.031 +/-	0.037 +/-	0.058 +/-
12.5%	-	1.031 +/-0.005	558 +/-2	1.607 +/-0.008	0.099 +/-	0.179 +/-	0.259 +/-	0.386 +/-	0.523 +/-
					0.027 +/-	0.043 +/-	0.043 +/-	0.037 +/-	0.051 +/-
15%	81.6 +/-1.0	1.038 +/-0.004	568 +/-2	1.628 +/-0.005	0.121 +/-	0.18 +/-	0.331 +/-	0.495 +/-	0.698 +/-
					0.027 +/-	0.042 +/-	0.037 +/-	0.042 +/-	0.112 +/-
17.50 %	-	1.043 +/-0.005	582 +/-2	1.649 +/-0.009	0.119 +/-	0.249 +/-	0.376 +/-	0.540 +/-	0.760 +/-
					0.051 +/-	0.036 +/-	0.033 +/-	0.036 +/-	0.029 +/-
20%	76.0 +/-1.1	1.052 +/-0.003	595 +/-2	1.679 +/-0.004	0.142 +/-	0.236 +/-	0.413 +/-	0.647 +/-	0.873 +/-
					0.020 +/-	0.047 +/-	0.046 +/-	0.066 +/-	0.041 +/-

10

20

30

【 0 0 8 4 】

重合直後のゲルの密度 は、ゲルの質量をその容積で除算することによって計算された。質量は電子スケール ( e l e c t r o n i c s c a l e ) で測定され、容積は水変位技法を使用して測定された。

【 0 0 8 5 】

P A の W C は、増大するアクリルアミド濃度の線形関数として、87%から76%まで減少した。ゲルの密度は、水の密度よりわずかに大きいことが判明し、増大するアクリルアミド濃度の線形関数として、1.02から1.05 g / m<sup>3</sup> に増大した。

【 0 0 8 6 】

&lt; P A ヒドロゲルの音響特性 &gt;

音速 c ( m / s ) 、音響インピーダンス Z ( M r a y l ) 、及び減衰 ( d B / c m ) が、10%、12.5%、15%、17.5%、及び20% w / v の 5 つの異なるアクリルアミド濃度のゲルについて測定された。各濃度について、7つのゲルサンプルが、25において試験された。さらに、音響特性が、23から45にわたる異なる温度において、1つの15% w / v アクリルアミドゲルサンプルについて測定された。

【 0 0 8 7 】

パルス伝送技法を使用して、P A サンプルの減衰係数及び音速を測定した。計算は、2つの音響経路が比較される周知の代入法に基づいていた。サンプル経路は、両側面上に約2センチメートルの水を有するゲルサンプルを包含し、基準経路は、水のみを包含した。

40

50

減衰係数は、1 MHz から 5 MHz の周波数において測定された。

【0088】

試験された濃度範囲では、PA の音響特性は、増大するアクリルアミド濃度の線形関数として増大した。音速は、10% 及び 20% w/v のゲルについて、それぞれ 1546 から 1595 m/s の範囲であった（図 4 A）。音響インピーダンスは、1.58 から 1.68 M rayl であった（図 5 A）。減衰は、1 MHz において、0.08 から 0.14 dB/cm であった（図 6 A）。線形回帰は、濃度に関する減衰係数の増大率が、より高い周波数においてより大きいことを示した。減衰係数対周波数のプロットは、減衰が周波数の線形関数ではないことを示した（図 6 B）。2 次多項式がデータによく当てはまるが、データは、水の場合のように、厳密な周波数 2 乗依存を示していない。音速及び音響インピーダンスは、温度と共に増大することが示されたが、減衰は、温度と共に減少することが示された（図 4 B、図 5 B 及び図 6 C）。

【0089】

< PA ヒドロゲルの熱特性 >

PA の熱伝導率  $k$  (W/m/s) 及び比熱容量  $C_p$  (J/kg/K) は、熱インパルスの熱散逸を監視することによって測定された。ニッケル - クロミウム加熱ワイヤが、特注の測定セルの中心を通ってぴんと張られた。開始された PA 溶液は、測定セルに注ぎ込まれ（近似的に 5 cm の縁を有する立方体）、ヒドロゲルに重合することが可能とされた。4 つの針の T 型熱電対（オメガエンジニアリングインク（Omega Engineering Inc. コネチカット州スタンフォード在））が、加熱ワイヤに平行にゲルに挿入された。熱電対は、4 mm から 11 mm にわたって、ワイヤから異なる径方向距離に配置された。接合部から加熱ワイヤまでの正確な距離は、超音波撮像システム（ATL コープ（ATL Corp. ワシントン州ボゼル在）のモデル HDI 1000（商標））を使用して測定された。LabVIEWTM（ナショナルインストルメンツ（National Instruments、テキサス州オースティン在））プログラムが、加熱ワイヤに送達される電流パルスの長さを制御して、時間の経過に伴う 4 つの熱電対の温度を記録した。

【0090】

以下の式（3）は、円筒座標における伝熱のフーリエの法則に基づいており、加熱後のある時間における径方向の温度分布を決定するために使用された。

【0091】

【数 4】

$$\ln(Tt) = -\frac{r^2}{4\chi t} + \ln\left(\frac{Q}{4\pi L \rho C_p \chi}\right) \quad (3)$$

$$\chi = \frac{k}{\rho C_p}$$

【0092】

上式（3）で、 $T$  ( ) はワイヤからのある径方向距離  $r$  (m) における周囲からの温度上昇、 $t$  (s) は測定が行われた加熱後の時間、 $Q$  (J) は分配された熱全体 (J)、 $L$  (m) はワイヤの長さ、 $\rho$  (kg/m³) はゲルの密度、及び  $C_p$  (m²/s) はゲルの熱拡散率であった。この式は、測定までの時間が加熱時間より著しく長く、かつワイヤの直径が無視できることを想定している。

【0093】

熱特性が、10%、15%、及び 20% w/v の 3 つの異なるアクリルアミド濃度について測定された。熱は 5 s 間加えられ、これにより、ワイヤから 4 mm において、温度が約 1 上昇した。 $\ln(Tt)$  対  $r^2/t$  が、4 つの熱電対の位置のそれぞれについてグラフ化された。線をデータに当てはめることによって、傾斜及び切片を使用して、 $C_p$  及び

10

20

30

40

50

$k$  を計算した。2つの独立した実験が、各アクリルアミド濃度について実施された。

【0094】

熱伝導率及び比熱容量は、試験された範囲にわたってアクリルアミドの濃度に関して計測される程度には変化しなかった。PAの全体的な平均熱伝導率  $0.84 \text{ W/m/K}$  及び比熱容量  $6470 \text{ J/kg/K}$  は、水の対応する値  $0.61 \text{ W/m/K}$  及び  $4178 \text{ J/kg/K}$  よりわずかに大きいことが判明した。

【0095】

<電力効率>

電力効率が、集束音波を水に送達する際のPAカプラの有効性を判定するために測定された。変換器カプラ装置の全体的な電力効率  $E_{overall}$  が、水バスに送達される出力音響電力と変換器に供給される入力電力との比として確定された。 $E_{overall}$  は、以下のように確定された。

【0096】

$$E_{overall} = E_{transducer} \times E_{coupler} \quad (4)$$

【0097】

上式(4)で、 $E_{transducer}$  は変換器の効率であり、 $E_{coupler}$  はカプラの効率であった。 $E_{transducer}$  は、カプラがまったく取り付けられていない変換器の出力された音響出力を測定することによって決定された。次いで、カプラの効率を式3から計算することができた。アクリルアミドの濃度が装置の出力効率にどのような影響を与えるかを決定するために、試験が実施された。比較のために、完全長のゲルカプラと同じ寸法を有する水充填結合円錐も試験された。カプラは、3.5MHz HI-FU変換器に取り付けられた。放射力反射天秤(オーミックインストルメンツコ(Ohmic Instruments Co.メリーランド州イーストン在))を使用して、2Wから90Wにわたる5つの入力電力レベルについて出力音響電力を測定した。出力電力が、入力電量に対してプロットされ、全効率が、データに対する最適当ではめ線の傾斜として計算された。効率が、10%、15%、及び20%のアクリルアミド濃度を有する完全長凸先端ゲルカプラについて測定された。これらのデータは、ゲルにおける減衰に基づく理論上の効率と比較された。ゲルの理論的な効率  $E_{coupler\_theory}$  は、以下の式を使用して計算された。

【0098】

$$E_{coupler\_theory} = \exp(-2d) \quad (5)$$

【0099】

上式(5)で、' (ネーパー/cm) は、3.5MHzにおいて測定されたゲルの減衰係数、 $d$  (5.2cm) は、ゲルの長さであった。この計算では、音響電力の損失は、ゲルカプラにおける減衰のみのためであると想定された。水による減衰は無視できると想定された。

【0100】

表2は、異なるカプラの測定された電力効率及び理論的な電力効率を列挙する。変換器の効率は、55.8%において測定された。5.2cmのゲル円錐を変換器に取り付けることにより、全効率は、20%及び10%のアクリルアミド濃度について、それぞれ22.4%と28.6%との間に降下した。変換器効率に対する全効率を正規化することにより、ゲル円錐は、40.1%から51.3%のカプラ効率を有することが示された。比較のために、水充填円錐のカプラ効率が、65.3%において測定された。ゲル円錐の測定されたカプラ効率は、計算された理論上の効率より14%から23%小さい。3.5MHzにおいてPAについて使用された減衰係数は、測定減衰データに当てはめられた多項式から計算され、10%、15%、及び20%のアクリルアミドについて、それぞれ、0.029、0.046、及び0.059ネーパー/cmであることが判明した。

【0101】

10

20

30

40

## 【表2】

表2

カプラのタイプ	測定された全効率(%)	測定されたカプラの効率(%)	理論上のカプラの効率(%)
カプラなし	55.8	100	100
水充填円錐	36.4	65.3	100
10%アクリルアミド5.2 cm	28.6	51.3	74.2
15%アクリルアミド5.2 cm	26.3	47.3	61.7
20%アクリルアミド5.2 cm	22.4	40.1	53.8

10

## 【0102】

## &lt;PAヒドロゲル結合体の有益な特性&gt;

PAの有益な音響特性により、材料は、超音波治療及び超音波診断の両方の適用について良好な結合媒体となる。ゲルは、ほとんど水からなる同質材料である。これは、低減衰を有し、音速及び音響インピーダンスは、組織の音速及び音響インピーダンスと同様である。ゲルの理想的なインピーダンスのために、最小限の反射が、ゲル組織境界において起きる。PA結合の利点は、その音響特性が、アクリルアミドの濃度と共に線形に変化することである。したがって、材料の音響特性は、ゲルの濃度が既知である場合、直線的なプロセスであり、患者の身体における特有の組織のインピーダンスと整合させることを比較的容易にする。

20

## 【0103】

PAカプラは、HIFUの適用に所望されるものとするいくつかの特性を有する。音響特性は、アクリルアミドの濃度と共に線形に変化し、これは、ゲルの音響及びインピーダンス特性の直接的な修正を見込む。PAカプラの音響インピーダンスは、単にアクリルアミドの濃度を変化させることによって、特定の組織に整合させることができる。経皮的なHIFUの適用では、ゲル組織境界におけるインピーダンス不整合を低減することにより、反射波及び定常波によって生じる皮膚火傷の発生を減少させることができる。PAの音速を特定の組織タイプに整合させることにより、ゲル組織境界において超音波ビームの反射によって生じる悪影響を低減することができる。いくつかのHIFUの適用では、焦点の位置が変位することにより、回りの正常な組織に所望されない損傷が起きることがあるので、この問題は、特に重要である可能性がある。

30

## 【0104】

低減衰のために、PA結合は、許容可能な電力伝達効率を有する。効率は、カプラの長さが増大すると共に減少するので、表面的なHIFU処置では、焦点距離の短い変換器を使用することが有利である可能性がある。

## 【0105】

## &lt;ヒドロゲル結合体の有益な特性&gt;

ヒドロゲルは、一般に、固体結合材料であることに関連する利点を有する。水充填カプラとは異なり、ヒドロゲル結合媒体の包含及び漏れに関しては問題がない。適切な型を使用して、特定のHIFU変換器に適合するように、結合を形成することができる。形状及びサイズも、特定の応用分野について修正することができる。表皮的な適用では、組織境界より下の焦点深度は、以下で詳細に記述するように、様々な長さを有する結合を使用することによって調節することができる。外科的な止血の応用分野では、円錐先端の形状及び高さは、より有効な処置を達成するように変更することができる。先端の形状の修正は、以下で記述するように、適切な型を選択することによって行われる。

40

## 【0106】

ヒドロゲル結合体は、HIFU変換器に永続的に取り付けられる必要はない。エポキシによってPZT要素に保持されていた従来の技術のアルミニウムカプラとは異なり、ヒドロゲル結合体は、水又はソノグラフィゲルの薄層で一次的に取り付けて、異なるヒドロゲ

50

ル結合体と容易に交換することができる。ヒドロゲル結合体の廃棄可能な性質は、焦点がヒドロゲル結合体の遠位先端の付近にあるHIFUの適用に理想的である。ゲルが、先端に対するHIFU又は機械に関するある程度の損傷を最終的に保持する可能性があるが、新しいヒドロゲル結合体が現在のヒドロゲル結合体と容易に置き換わることができるので、この損傷は、その後の使用について変換器を永続的に損なうことはない。

#### 【0107】

PAヒドロゲルは、経験的に試験され、HIFUの適用に使用されることができることが実証されたが、他のヒドロゲル材料又は異なるヒドロゲルの混合物が、HIFUを適用するためのカプラとして使用されるのに十分頑強であると識別されることが予期される。たとえば、ポリ(2-ヒドロキシルエチルメタクリレート)、又はpHEMAは、HIFUの適用に有用なヒドロゲルである可能性が高い。10

#### 【0108】

上述した機能試験は、図1に関連して記述した変換器に適合するように設計された円錐PA結合に対して実施された(5.5cm焦点距離及び3.5cm開口直径を有する3.5MHz球状凸単一要素HIFU変換器)。そのような円錐形の結合は、図7及び図8に示す特注の3部分型30を使用して生成された。ゲル円錐は、変換器の曲率に整合する球状凸ベースを有していた。完全長又は切頭の円錐プラスチックハウジングが、ゲルカプラを変換器に保持した。完全長の平坦先端円錐は、4.9cmの長さであり、HIFUの焦点の中心を先端から0.6cmに置いた。先端の形状及び高さは、先端から異なる距離に焦点を置くように変更することができる。大部分の試験では、高さが0.3cmの凸状の先端が使用され、HIFUの焦点の中心を先端から約0.3cmに置いた。20

#### 【0109】

図7及び図8を再び参照すると、3部分型は、ベース部分32、中央部分34、及び上部部分36を含む。ベース部分32は、変換器の凹外表面に整合するように構成され、したがって凸表面40を含む。ベース部分32は、異なる形状又は寸法を有する遠位表面を有する異なる変換器についてヒドロゲル結合体を生成するように構成される型を達成するように修正することができる。型30によって生成されるヒドロゲル結合体の近位表面は、ヒドロゲルマスが共に使用される変換器の外表面の形状に対応する。図7は、ベース部分32にあるヒドロゲル結合体38を示す。30

#### 【0110】

中央部分34は、図1及び図2Bに示すように、上述した例示的な変換器の集束特性に整合するように、ほぼ円錐の形状である。当然、所望に応じて、他の形状を使用することができる。上部部分36は、先端成型部分42を含む。これは、以下で詳細に説明するように、型30を使用して生成されるヒドロゲル結合体の遠位表面の外側限界又は先端について、所望の形状を達成するように修正することができる。上部部分36は、容器46を型ボリューム48と流体連絡して結合するドリップチャネル44を含む。型ボリューム48は、ベース部分32、中央部分34、及び上部部分36によって形成される。30

#### 【0111】

容器46の機能を、図9A～図9Cに示す。図9Aでは、液体混合物(上述したアクリルアミドモノマーに基づく混合物など)が、型30の容器46内に導入される。図9Bでは、型ボリューム内の混合物は、重合することができるが、容器の混合物の重合は阻止される。重合を防止する例示的な技法は、容器における攪拌又はかき混ぜである。ポリマーの分野の当業者なら、容器における混合を阻止する他の技法が適切である可能性があることを理解するであろう。例えば、いくつかのポリマー反応は、適切な波長の光で照明することによって開始される(水銀アマルガムを交換するために使用される歯科用ポリマーが一例である)。したがって、重合の阻止は、光が型ボリュームの混合物に加えられる間、その波長の光が容器の混合物に到達することを防止することを含む可能性がある。上記で詳細に記述したPAヒドロゲルは、例示的なヒドロゲルを表すが、型30及び型30の変形形態を使用して、他のヒドロゲルを音響結合に形成することができ、したがって、容器における重合を阻止する技法は、特有の反応及び使用される材料において重合を誘起40

するために使用される開始剤によって命令されることになることに留意されたい。

【0112】

ヒドロゲルは、重合する際に収縮する。図9Bに示す固体部分は、型ボリュームに導入された当初の混合物を表す。追加の混合物が型ボリューム内に導入されない場合、最終ヒドロゲルの形状は、所望通りではない（すなわち、上端50が失われる）。しかし、型ボリューム内に当初導入された混合物が重合し、収縮する際に、容器からの追加の液体混合物が、型ボリュームに流れ込み、重合する。

【0113】

型ボリュームが重合混合物（すなわち、ヒドロゲル）で満たされた後、容器の混合物は、重合が可能になる。型は取り外され、容器内（及び容器を型ボリュームに結合するドリップチャネルの内）のヒドロゲルの部分をトリミングすることができる。

10

【0114】

型30は、実験目的では見事に実施されたが、ヒドロゲル結合体の大量生産は、高速生産に特別に適合された型を使用して達成される可能性が高いことに留意されたい。明らかに、本発明は、具体的には型30を使用する製造、又はさらには3部分型に限定されるものではない。

【0115】

図10A～図11Dは、上部部分36を修正することにより、様々な構成の遠位表面を有するヒドロゲル結合体を達成することを可能にすることができる方式に関する詳細を提供する。対象物又は対象物と変換器との間に位置する境界との良好な結合を達成するために、ヒドロゲル結合体の遠位表面は、対象物又は境界の表面にそれぞれ密接に合致すべきである。結合ゲルを使用して、あらゆるギャップを埋めることができると、密接に整合された表面は、結合及び使用の容易さを改善する。

20

【0116】

図10A及び図10Bでは、上部部分36は、外側リング36a及び内側部分36bを備える。内側部分36bは、上述した容器及びドリップチャネルを含む（図を簡単にするために、参照符号は省略されている、図8参照）。表面54aが、生成されるヒドロゲル結合体の遠位表面の先端の形状を決定する。

【0117】

具体的には図示されていないが、リング36a及び中央部分34は、領域62においてスレッドを使用して、回転式に共に結合することができる。リング36a及び中央部分34の寸法は、PA材料の成型中に型が離れないように十分きつくあるが、型の使用後に型を解体するためにリングを取り外すことができるように十分ゆるく、リング36aが中央部分34の上にプレスばめされるように、領域62において構成することができる。また、図10Bに示すようにリング36a及び内側部分36bは、内側部分36bを適切な位置に確実に保持することを可能にするために、領域64においてノッチングされることに留意されたい。

30

【0118】

図11A～図11Dは、様々な形状の内側部分、及びその内側部分を使用して達成されるヒドロゲル結合体の遠位表面の先端を示す。図11Aでは、内側部分36bは、内側部分36bの底面の完全な凹表面54aに対応して、完全な凸である遠位表面54bの上に先端を有するヒドロゲル結合体を生成するために使用することができる。表面54aの有用な曲率半径は、約4.8mmである。

40

【0119】

図11Bでは、内側部分36cは、内側部分36cの底面の短い凹表面54aに合致して、短い凸である遠位表面56bの上に先端を有するヒドロゲル結合体を生成するために使用することができる。凸表面56aの有用な曲率半径は、7.3mmである。

【0120】

図11Cでは、内側部分36dは、平坦58aに合致して、平坦である遠位表面58bの上に先端を有するヒドロゲル結合体を生成するために使用することができ、一方、図1

50

1 D では、内側部分 3 6 e は、凸表面 6 0 a に合致して、凹である遠位表面 6 0 b の上に先端を有するヒドロゲル結合体を生成するために使用することができる。凸表面 6 0 a の有用な曲率半径は、7.3 mm である。

#### 【 0 1 2 1 】

上述した曲率の寸法は、例示を意図しており、本発明を限定するものではないことを理解されたい。当然、あらゆる所望のヒドロゲル結合体の形状を達成するために、型について他の形状を使用することができる。

#### 【 0 1 2 2 】

図 1 2 A は、本発明によるヒドロゲル結合体の例示的な使用を示す図である。探査子 6 5 では、円錐ヒドロゲル結合体 6 6 が、ハンドル 7 0 に取り付けられた音響変換器 6 8 に添付される。リード 7 2 が、音響変換器を電源 7 4 に結合する。図 1 2 B では、探査子 6 5 は、患者の皮膚層 7 6 に近接する対象に H I F U を適用するために使用されている（そうでない場合は図示せず）。焦点領域 1 4 が、皮膚層に近接する（皮膚層内にある）。そのような構成では、結合 6 6 の遠位表面は、音響変換器の焦点領域に近接して位置する。したがって、ヒドロゲルが、H I F U 治療の適用中、構造的完全性を維持するように十分頑強であることが重要である。探査子 6 5 は、患者の体内において使用して、身体の空洞又は切開により挿入することができ、外面向的な使用に限定されないことを理解されたい。探査子 6 5 の重要性は、ヒドロゲル結合体 6 6 の先端が処置部位に直接隣接するように、音響変換器の焦点距離が、ヒドロゲル結合体 6 6 の遠位表面に近接して位置することである。したがって、H I F U は、ヒドロゲル結合体 6 6 の遠位表面の先端を観測することによって、容易に照準することができる。

#### 【 0 1 2 3 】

図 1 2 C に示す探査子 6 5 a は、ヒドロゲル結合 6 6 a の遠位表面が、音響変換器の焦点領域に直接隣接して、又はそれに近接して位置しないという点で異なる。ヒドロゲル結合体 6 6 a は、ヒドロゲル結合体 6 6 a の先端が患者の皮膚層に接して位置するとき、音響変換器の焦点領域が、皮下対象 7 8 内にあるように、著しくより短い。さらにより短いヒドロゲル結合体を選択することにより、焦点領域が、皮膚層のさらに下にある皮下対象内により深く貫通することが可能になり、一方、より長いヒドロゲル結合体を選択することにより、焦点領域は、皮膚層により近くなる。したがって、対象物の位置が既知である場合、音響変換器の収束領域が所望の対象物に近接して位置することを保証するように、適切な長さのヒドロゲル結合体を選択することができる。より短いヒドロゲル結合体が使用されるとき、頑強性の劣るヒドロゲルを使用することができるが、その理由は、遠位表面が、最高温度に遭遇する可能性が高い焦点領域にもはや近接していないからである。

#### 【 0 1 2 4 】

図 1 3 A ~ 図 1 3 C は、制約ハウジングを使用して、ヒドロゲル結合を変換器に取外し式に固定することができる方式を示す図である。図 1 3 A は、制約ハウジング 8 0 a をヒドロゲル結合体 6 6 の上にはめ込む様子を示す分解図である。図 1 3 B では、制約ハウジング 8 0 a は、変換器 6 8 (又はハンドル 7 0 ) に固定されており、それにより、ヒドロゲル結合 6 6 を適所に取り付ける。制約ハウジング 8 0 a は、円錐端部において開いており、それにより、ヒドロゲル結合体 6 6 の遠位表面 8 2 の先端が暴露されて、制約ハウジング 8 0 a を超えて延びる。図 1 3 C は、電圧を印加されており、音波 8 4 をもたらす変換器 6 8 を示す図である。変換器の焦点領域は、ヒドロゲル結合体 6 6 の遠位表面 8 2 の上部限界に近接することに留意されたい。

#### 【 0 1 2 5 】

図 1 4 A 及び図 1 4 B は、より短いヒドロゲル結合体 8 6 を同じ変換器に結合するために使用されているより短い制約ハウジング 8 0 b を示す図である。図 1 4 A は、制約ハウジング 8 0 b をヒドロゲル結合体 8 6 の上にはめ込む方式を示す分解図であり、一方、図 1 4 B は、組み立て図である。図 1 4 B は、ビーム寸法 1 2 及び焦点領域 1 4 をも含み、ヒドロゲル結合体 8 6 の遠位表面 8 8 が、焦点領域に近接して位置しないことを示す図である。

10

20

30

40

50

## 【0126】

図15A～図15Gは、焦点領域が対象に隣接して位置することを可能にするように、ヒドロゲル結合体の長さを選択することができる方式を示す図である。図15Aでは、ヒドロゲル結合体90が、変換器68の上に位置して示されている。ヒドロゲル結合体90は、長さ92を有する。それぞれが異なる長さを有する複数のヒドロゲル結合体94a～94fを提供することによって、ヒドロゲル結合体の遠位表面に対する焦点領域の位置を変更することができる。より長いヒドロゲル結合体（たとえば、ヒドロゲル結合94e）は、焦点領域により近く位置する結合の遠位表面をもたらす。より短いヒドロゲル結合体（たとえば、ヒドロゲル結合体94a）は、焦点領域からさらに遠く位置するヒドロゲル結合体の遠位表面をもたらす。図12Cに示すように、結合が短くなると、焦点領域は、結合の遠位表面からより遠くなり、介在組織の表面と接触するようになる。

10

## 【0127】

図16は、可変長のヒドロゲル結合体を使用して得られるシュリーレン画像を示す図である。ヒドロゲルカプラが添付されているHIFU変換器から放出される超音波場を視覚化して、ゲルカプラが何らかの方式でHIFU場をゆがめているかを判定するために、シュリーレン撮像が使用された。2cmの切頭円錐、3cmの切頭円錐、平坦先端を有する完全長の円錐、及び凸型の丸い先端を有する完全長のゲル円錐の形状の異なる4つの15%ゲル円錐が試験された。光の照準ビームが、脱気された水を包含する随意選択の透光性タンクを通過した。HIFUビームは、光ビームの軸と垂直の水タンク内に向けられた。タンクを出る光は、集束及び過され、画像は、スクリーンに表示された。

20

## 【0128】

得られた画像は、HIFU場が、様々なゲルカプラの存在によって本質的には影響を受けないことを示した。完全長の平坦及び丸い先端のカプラでは、超音波場の画像は、カプラ先端の影ににじみ出ているように見えた。この効果は、おそらくは光ビームの回折によって生じた。

## 【0129】

上述したように、具体的にはHIFUの適用において、ヒドロゲル結合体の遠位表面が焦点領域に近接して位置するとき、強度の温度及び圧力により、ヒドロゲル結合体の遠位表面が損傷されることがある。ヒドロゲル結合体は、重量で多量の水を含むので、そのような温度及び圧力は、遠位表面を乾燥させて、表面を損傷することになることが経験的に示されている。したがって、本発明の実施態様は、ヒドロゲル結合体の遠位表面を水和させる（又はヒドロゲル結合体の水和を維持する）手段を組み込む。

30

## 【0130】

図17A～図17Cは、そのような水和を達成するために使用することができるいくつかの構造を示す図である。図17Aでは、流体チャネル98が水供給（図示せず）と結合され、流体チャネルの他端は、ヒドロゲル結合体96の遠位表面の先端95に隣接して位置する。図17Bでは、流体チャネル98aが、制約ハウジング100に添付され、水供給（図示せず）と結合される。流体チャネルの他端は、ヒドロゲル結合体96の遠位表面の先端95に隣接して位置する。図17Cに示す実施形態では、流体チャネル102が、ヒドロゲル結合体96a内に配置される。流体チャネル102は、水供給（図示せず）と結合され、流体チャネルの他端は、表面が水和するのを可能にするように、ヒドロゲル結合体96aの遠位表面の先端95aに隣接して位置する。

40

## 【0131】

ヒドロゲルを使用する固有の利点は、抗生物質などの薬剤をヒドロゲル結合体内に導入して、ヒドロゲル結合体が患者の組織に接触するところにそのような薬剤を投与することができることがある。手術中、ヒドロゲルカプラを使用して、超音波の他に、抗生物質を処置部位内に移送することができる。

## 【0132】

図18A～図18Cは、そのような投薬を達成するために使用することができる構造を示す図である。図18Aでは、ヒドロゲル結合体96bが、ヒドロゲル全体に分布した薬

50

剤 104 を有する。薬剤は、ヒドロゲルが生成された後に追加することができる。ヒドロゲルは、そのような薬剤を吸収及び格納することができる多くのチャネルをヒドロゲル内に含む。重合が薬剤にとって有害ではない場合、ヒドロゲルが生成される前に薬剤を追加することができるところが予期される。図 18B では、ヒドロゲルに結合された変換器に電圧を印加することにより、いくらかの薬剤が、ヒドロゲル結合体の遠位表面の先端 95b から「押し出される」。治療剤の効果は、HIFU と相乗的である、又は HIFU とは独立であるとすることができる。したがって、治療の結果は、治療剤及び HIFU の投与量に応じて、指數関数的、又は算術的に改善することができる。

【0133】

図 18C では、治療剤 104 は、ヒドロゲル結合体 96c 全体にわたってではなく、遠位表面の先端 95c に隣接して分布していた。流体チャネル 98a が、随意選択要素として示されており、これを使用して、ヒドロゲル結合体 96c の遠位表面の先端 95c を水和させる、又はさらに追加の薬剤を送り込むことができる。所望であれば、流体チャネル 98a は、薬剤を送り込む唯一の方法として使用することができる。

【0134】

図 19 に示すように、本発明の他の態様は、超音波変換器を対象と音響的に結合するために使用される構成要素を包含するキット 110 である。キット 110 は、超音波変換器に隣接して位置するように構成される近位表面と、対象物及び対象物に関連付けられる境界の少なくとも一方と音響的に結合されるように構成される遠位表面とを有する、少なくとも 1 つのヒドロゲル結合体 112 を含んでいる。キットは、使用の準備のために封止パッケージから取り外されるまで、ヒドロゲル結合を水和条件において維持するように構成される少なくとも 1 つの封止パッケージ 122 をも含む。封止パッケージは、パッケージの内容物を無菌状態において維持し、ヒドロゲルカプラの水和の損失を回避するように、気密封止及び / 又は真空封止することができる。

【0135】

随意選択として、キット 110 は、HIFU 治療の適用を容易にするために、ヒドロゲル結合体を使用して超音波変換器を対象物と結合するための教示手段 (instruction ; 使用説明書) 118 を含んでいる。この教示手段 118 は、ヒドロゲル結合の遠位表面を水和条件において維持する方式を使用者に通知することも可能である。

【0136】

他の随意選択要素は、結合ゲル 116 であり、これは、HIFU 治療を施すために使用される超音波変換器の外表面にヒドロゲル結合体の近位表面を音響結合するのを改善するために使用される半固体又は流体の結合媒体である。そのようなキットの他の随意選択要素は、ヒドロゲル結合体を超音波変換器に取外し式に結合するように構成される保持ハウジング 114 である。

【0137】

様々な円錐の高さ及びインピーダンスを有するカプラが、医師に利用可能であることが理想的である。さらに、様々な長さのヒドロゲルカプラ (図 15B ~ 15G 参照) を包含するキットが、利用可能であることが好ましい。

【0138】

図 20 ~ 図 23 は、本発明の実施に使用される論理ステップのシーケンスをフローチャートに示す図である。図 20 は、使用される超音波に耐えるように十分頑強なヒドロゲル結合を使用するステップを示す図である。図 21 は、変換器の焦点領域が対象に近接することを保証するステップを示す図である。図 22 は、変換器の焦点領域が対象に近接することを保証するように構成されるヒドロゲル結合を作成するステップを示す図である。図 23 は、重合中の収縮に対処するヒドロゲルを生成するステップを示す図である。

【0139】

図 20 を参照すると、フローチャート 120 が、ブロック 122 において開始され、特定の音響変換器が選択される。ブロック 124 において、超音波変換器に電圧を印加する入力電力レベル及び所要時間が選択される。ブロック 126 は、選択された入力電力レベ

10

20

30

40

50

ル及び所要時間の下で、超音波変換器を対象及び対象と関連付けられる物理的境界の少なくとも一方と結合するために使用されるとき、構造的完全性を維持することができるヒドロゲル結合体を提供することに言及する。少なくとも1つの実施形態では、提供されるヒドロゲル結合体は、超音波変換器の焦点領域が対象に近接して位置することを保証する長さを有する。

#### 【0140】

ブロック128において、ヒドロゲル結合体の近位表面は、超音波変換器の外表面と結合され、ブロック130において、ヒドロゲル結合体の遠位表面は、対象物及び対象物をヒドロゲル結合体の遠位表面から分離する物理的境界の少なくとも一方と結合される。ヒドロゲル結合体を固定するために、制約ハウジングを使用することができる。最後に、ブロック132において、超音波変換器は、選択された入力電力レベル及び所要時間において電圧を印加される。追加のステップが、HIFUによってヒドロゲルマスの遠位表面の先端を損傷することを防止するために、ヒドロゲルマスの遠位表面を水和させること、及び/又はヒドロゲルマスの遠位表面を対象及び物理的境界の少なくとも一方に結合した後、薬剤を対象物及び物理的境界の少なくとも一方に送達することを含むことができる。ここで図21を参照すると、フローチャート134がブロック136において開始され、使用される特定の超音波変換器が選択される。ブロック138において、超音波変換器に電圧を印加するために、入力電力レベル及び所要時間が選択される。ブロック140は、超音波変換器の焦点領域が対象物に近接して位置することを保証する長さを有するヒドロゲル結合体が提供されることを示している。

#### 【0141】

ブロック142において、ヒドロゲル結合体の近位表面は、超音波変換器の外表面と結合され、ブロック144において、ヒドロゲル結合体の遠位表面は、対象物及びヒドロゲル結合体の遠位表面から対象を分離する物理的境界の少なくとも一方と結合される。上述したように、ヒドロゲル結合体を固定するために、制約ハウジングを使用することができる。最後に、ブロック146において、超音波変換器は、選択された入力電力レベル及び所要時間において電圧を印加される。

#### 【0142】

図22のフローチャート148は、特定の超音波変換器の焦点領域が対象に近接して位置することを保証する長さを有するヒドロゲル結合体の生成に包含されるステップを示す図である。ブロック150において、モノマー又はモノマーの混合物が選択され、これから、ヒドロゲルが生成される。上述したように、アクリルアミドモノマーを使用することが有益であることがある。しかし、本発明はそのようには限定されず、他のモノマーを代替として使用することができる。ブロック152において、少なくとも1つのモノマーの重合を誘起する薬剤が提供され、選択されたモノマーの量を水和させるのに十分な量の水が提供される。

#### 【0143】

ブロック154において、所望のサイズ及び形状を有するヒドロゲル結合体を形成するように構成された型が提供される。型は、上述したように、特定の超音波変換器の焦点領域が対象物に近接して位置することを保証する長さを有するヒドロゲル結合体を生成するように構成される。ブロック156において、モノマー、薬剤、及び水が、適切な量で共に混合される。当業者なら、ヒドロゲルを生成する多くの他の構成要素が既知であることを理解するであろう。ブロック158において、混合物は、型内に導入される。ブロック160において、混合物は、重合が可能になり、ブロック162において、ヒドロゲル結合体は、型から取り外される。

#### 【0144】

ここで図23を参照すると、フローチャート164は、収縮に対処するために、容器を有する型を使用してヒドロゲル結合体を生成する論理的ステップを示す。ブロック166において、モノマーが選択され、ブロック168において、モノマーの重合を誘起する薬剤、及び水が提供される。ブロック170において、所望のサイズ及び形状を有するヒド

10

20

30

40

50

ロゲル結合体を形成するように構成された型が提供される。型は、所望のヒドロゲル結合体のサイズ及び形状に対応する型ボリュームと、型ボリュームと流体連絡する容器との両方を含んでいる。

【0145】

ブロック172において、モノマー、薬剤、及び水は、適切な量で共に混合される。ブロック174において、混合物は、型内に導入される。ブロック176において、容器の混合物は、重合を阻止され、一方、ブロック178において、型ボリュームの混合物は、重合が可能になる。

【0146】

型ボリュームの混合物が重合した後、容器の混合物は、ブロック180において示すように、重合が可能になる。ブロック182において、ヒドロゲル結合体は、型から取り外され、ヒドロゲル結合体は、容器部分及び型への相互接続に対応する部分を除去するために、ブロック184においてトリミングされる。

【0147】

ヒドロゲルの1つの有益な特性は、ヒドロゲルが、撮像変換器を組織に結合するために頻繁に使用される半固体、ペースト状の結合ゲルとは明らかに対照的に、寸法が安定な固体の外見の材料であるということである。請求項では、「寸法的に安定したヒドロゲルマス」という用語は、この特性を強調するために使用されている。

【0148】

本発明について、それを実施する好ましい形態に関連して記述してきたが、当業者なら、以下の請求項の範囲内において、本発明に対し多くの修正を実施することができることを理解するであろう。さらに、本発明の技術的範囲は、上述した方式で限定されることをまったく意図しておらず、代わりに、もっぱら以下の請求項を参照することによって決定されるものである。

【図面の簡単な説明】

【0149】

【図1】従来の、HIFUを治療に適用するために使用することができる3.5MHz音響変換器の寸法及びビーム特性を概略的に示す図である。

【図2A】本発明によるヒドロゲル結合体の例示的な形状を概略的に示す図である。

【図2B】図2Aに示したヒドロゲル結合体の例示的な形状が、どの程度厳密に図1の音響変換器の集束ビーム特性に対応するかを概略的に示す図である。

【図3A】10%アクリルアミドモノマーを使用して生成される、本発明によるポリアクリルアミド(PA)ゲルカプラを概略的に示す図である。

【図3B】15%アクリルアミドモノマーを使用して生成される、本発明によるPAゲルカプラを概略的に示す図である。

【図3C】20%アクリルアミドモノマーを使用して生成される、本発明によるPAゲルカプラを概略的に示す図である。

【図4A】線形データ当てはめを示す、アクリルアミド濃度に対するPAヒドロゲル結合体における音速をグラフに示す図である。

【図4B】多項式データ当てはめを示す、アクリルアミド濃度に対するPAヒドロゲル結合体における音速をグラフに示す図である。

【図5A】線形データ当てはめを示す、アクリルアミド濃度に対するPAヒドロゲル結合体の音響インピーダンスをグラフに示す図である。

【図5B】多項式データ当てはめを示す、アクリルアミド濃度に対するPAヒドロゲル結合体の音響インピーダンスをグラフに示す図である。

【図6A】線形データ当てはめを示す、アクリルアミド濃度に対するPAヒドロゲル結合体の減衰係数をグラフに示す図である。

【図6B】多項式データ当てはめを示す、異なるアクリルアミド濃度に対するPAヒドロゲル結合体の減衰係数をグラフに示す図である。

【図6C】ゲル温度に対する15%PAヒドロゲル結合体の減衰係数をグラフに示す図で

10

20

30

40

50

ある。

【図7】本発明による、型がほぼ円錐の形状のヒドロゲル結合体を生成するように構成される、型が組み立てられていない状態にある3部分ゲル型の各構成要素を概略的に示す図である。

【図8】図7の3部分ゲル型を組み立てられた状態で概略的に示す図である。

【図9A】固体ヒドロゲル結合体を形成するように重合する混合物で満たされている図7の3部分ゲル型を概略的に示す図(その1)である。

【図9B】固体ヒドロゲル結合体を形成するように重合する混合物で満たされている図7の3部分ゲル型を概略的に示す図(その2)である。

【図9C】固体ヒドロゲル結合体を形成するように重合する混合物で満たされている図7の3部分ゲル型を概略的に示す図(その3)である。 10

【図10A】型の上部部分の形状が、型によって生成されるヒドロゲル結合体の遠位表面の形状を決定する方式を示す、図7の3部分ゲル型の上部部分を概略的に示す図(その1)である。

【図10B】型の上部部分の形状が、型によって生成されるヒドロゲル結合体の遠位表面の形状を決定する方式を示す、図7の3部分ゲル型の上部部分を概略的に示す図(その2)である。 20

【図11A】図7の3部分ゲル型の上部部分に対する変更が、型によって生成されるヒドロゲル結合体の遠位表面の形状にどのような影響を与えるかを概略的に示す図(その1)である。

【図11B】図7の3部分ゲル型の上部部分に対する変更が、型によって生成されるヒドロゲル結合体の遠位表面の形状にどのような影響を与えるかを概略的に示す図(その2)である。 20

【図11C】図7の3部分ゲル型の上部部分に対する変更が、型によって生成されるヒドロゲル結合体の遠位表面の形状にどのような影響を与えるかを概略的に示す図(その3)である。

【図11D】図7の3部分ゲル型の上部部分に対する変更が、型によって生成されるヒドロゲル結合体の遠位表面の形状にどのような影響を与えるかを概略的に示す図(その4)である。 30

【図12A】探査子の上に取り付けられた音響変換器に結合された、本発明によるヒドロゲル結合体を概略的に示す図である。

【図12B】HIFUを患者の皮膚層の上の対象位置に送達するために使用される図12Aのヒドロゲル結合体、音響変換器、及び探査子を概略的に示す図である。

【図12C】音響変換器の焦点領域が、HIFUを真皮下対象に送達するために、患者の皮膚層の下の対象まで延びるように選択された長さを有する、本発明による、図12A及び図12Bの探査子及び音響変換器と、異なるヒドロゲル結合体とを概略的に示す図である。

【図13A】音響変換器、ヒドロゲル結合体、及び制約ハウジングを含む探査子の分解図を概略的に示す図である。

【図13B】ヒドロゲル結合体が制約ハウジングによって音響変換器に結合されている、図13Aの探査子を概略的に示す図である。 40

【図13C】音響変換器に電圧が印加されるとき、図13Bの探査子によって達成されるビーム特性を概略的に示す図である。

【図14A】図13Aの探査子、異なるヒドロゲル結合体及び異なる制約ハウジングの分解図を概略的に示す図である。

【図14B】異なるヒドロゲル結合体が異なる制約ハウジングを使用して音響変換器に固定されている、図14Aの探査子を概略的に示す図である。

【図15A】ヒドロゲル結合体が、ヒドロゲル結合体の遠位表面の外側限界が対象に重なる表面と接触するとき、音響変換器の焦点領域が所望の対象と重なるように選択された長さを有する、本発明による、音響変換器及びヒドロゲル結合体を概略的に示す図である。 50

【図 15 B】各ヒドロゲル結合体の遠位表面の外側限界が、音響変換器の焦点領域から異なる量だけずれるように、各異なるヒドロゲルが異なる長さを有する、本発明によるヒドロゲル結合体を概略的に示す図（その 1）である。

【図 15 C】各ヒドロゲル結合体の遠位表面の外側限界が、音響変換器の焦点領域から異なる量だけずれるように、各異なるヒドロゲルが異なる長さを有する、本発明によるヒドロゲル結合体を概略的に示す図（その 2）である。

【図 15 D】各ヒドロゲル結合体の遠位表面の外側限界が、音響変換器の焦点領域から異なる量だけずれるように、各異なるヒドロゲルが異なる長さを有する、本発明によるヒドロゲル結合体を概略的に示す図（その 3）である。

【図 15 E】各ヒドロゲル結合体の遠位表面の外側限界が、音響変換器の焦点領域から異なる量だけずれるように、各異なるヒドロゲルが異なる長さを有する、本発明によるヒドロゲル結合体を概略的に示す図（その 4）である。

【図 15 F】各ヒドロゲル結合体の遠位表面の外側限界が、音響変換器の焦点領域から異なる量だけずれるように、各異なるヒドロゲルが異なる長さを有する、本発明によるヒドロゲル結合体を概略的に示す図（その 5）である。

【図 15 G】各ヒドロゲル結合体の遠位表面の外側限界が、音響変換器の焦点領域から異なる量だけずれるように、各異なるヒドロゲルが異なる長さを有する、本発明によるヒドロゲル結合体を概略的に示す図（その 6）である。

【図 16】この段階において、ヒドロゲル結合体が、異なる長さのヒドロゲル結合体の画像との比較に使用されたときの画像を示す、図 1 の 3 . 5 M H z 球状凸変換器によって生成される超音波場の複数のシュリーレン画像を表す図である。

【図 17 A】外部流体チャネルが、ヒドロゲル結合体の先端を水和させるために使用される、ヒドロゲル結合体及び外部流体チャネルを概略的に示す図である。

【図 17 B】ヒドロゲル結合体、制約ハウジング及び制約ハウジングに取り付けられた外部流体チャネルを概略的に示す図である。

【図 17 C】内部流体チャネルを有するヒドロゲル結合体を概略的に示す図である。

【図 18 A】薬剤がヒドロゲル結合体内に分散されているヒドロゲル結合体を概略的に示す図である。

【図 18 B】音響ビームが薬剤をヒドロゲル結合体の外部に駆動する様子を示す、ヒドロゲル結合体を通過する音響ビームに応答する図 18 A のヒドロゲル結合体を概略的に示す図である。

【図 18 C】薬剤を先端に送り込むために使用される随意選択の流体チャネルを示す、薬剤がヒドロゲル結合体の先端にほぼ隣接して位置しているヒドロゲル結合体を概略的に示す図である。

【図 19】少なくとも 1 つのヒドロゲル結合体を含み、制約ハウジング、命令、及びヒドロゲル結合体を音響変換器と結合するための結合ゲルの 1 つ又は複数を随意選択として含むことが可能である、本発明によるキットを概略的に示す図である。

【図 20】ヒドロゲル結合体が、H I F U の適用において破損又は融解しないように十分頑強でなければならない、本発明の一実施態様によるヒドロゲル結合体を使用するために使用される論理ステップのシーケンスのフローチャートを示す図である。

【図 21】ヒドロゲル結合体が、音響変換器の焦点領域が対象に近接することを保証する長さを有する、本発明の他の実施態様によるヒドロゲル結合体を使用するために使用される論理ステップのシーケンスのフローチャートを示す図である。

【図 22】音響変換器の焦点領域が、対象に近接することを保証する長さを有するヒドロゲル結合体を生成するために使用される論理ステップのシーケンスのフローチャートを示す図である。

【図 23】容器及び型ボリュームを有し、かつ重合中にヒドロゲル材料の収縮に対処する型を使用してヒドロゲル結合体を生成するために使用される論理ステップのシーケンスのフローチャートを示す図である。

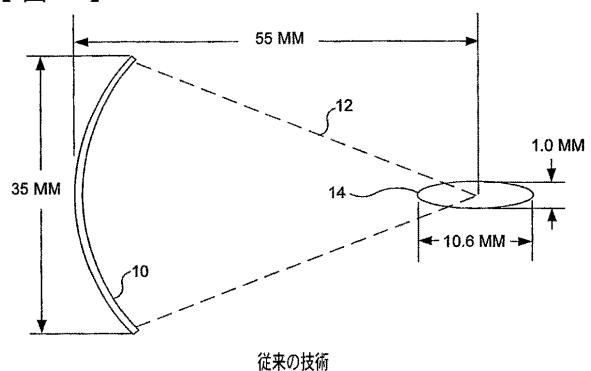
10

20

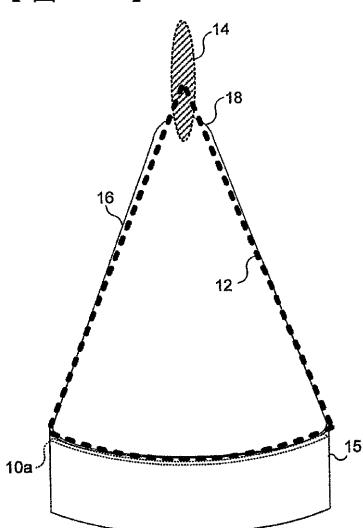
30

40

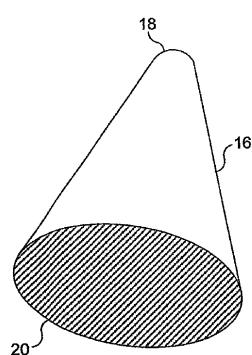
【図 1】



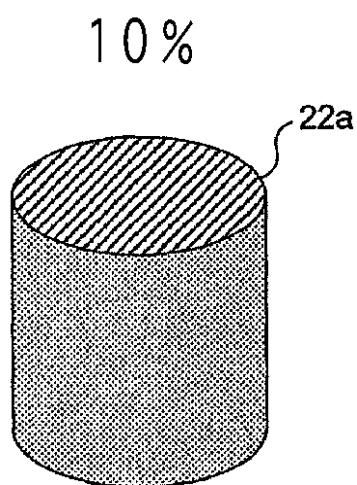
【図 2 B】



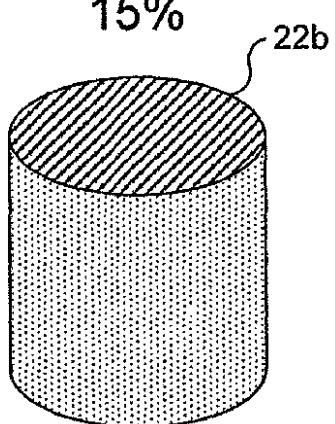
【図 2 A】



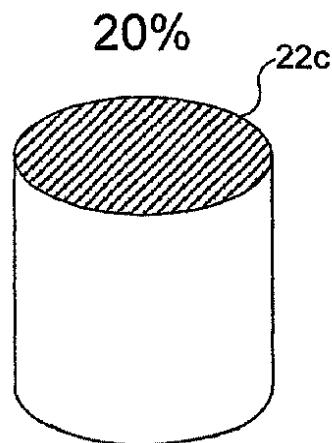
【図 3 A】



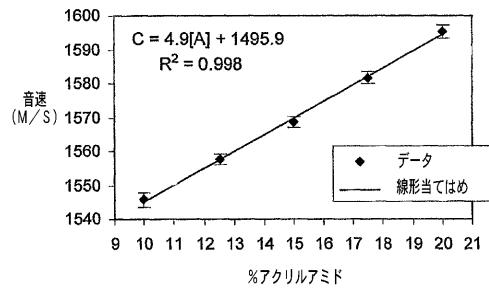
【図 3 B】



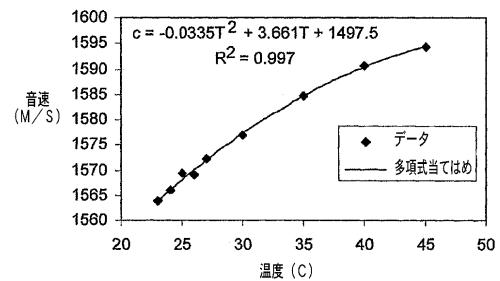
【図3C】



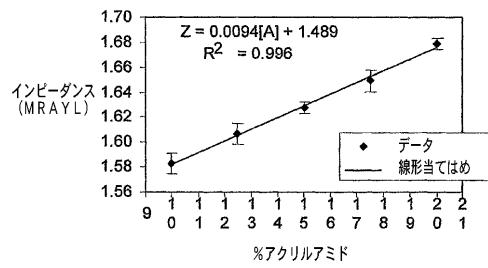
【図4A】



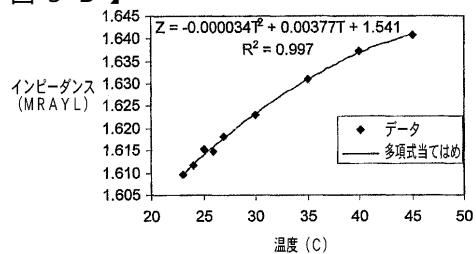
【図4B】



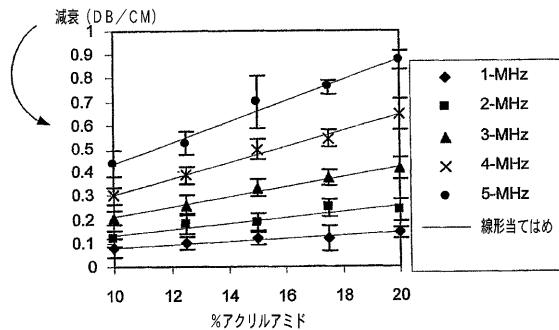
【図5A】



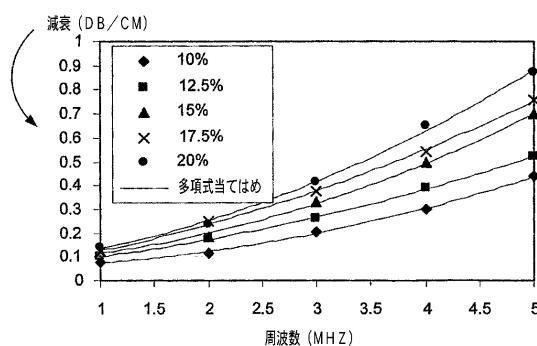
【図5B】



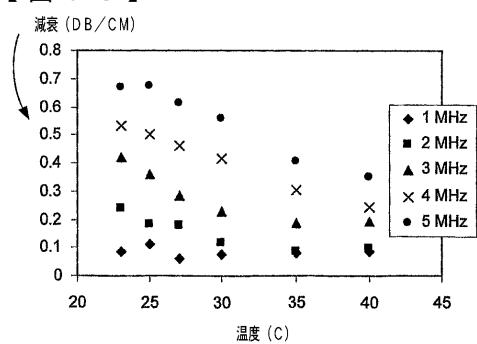
【図6A】



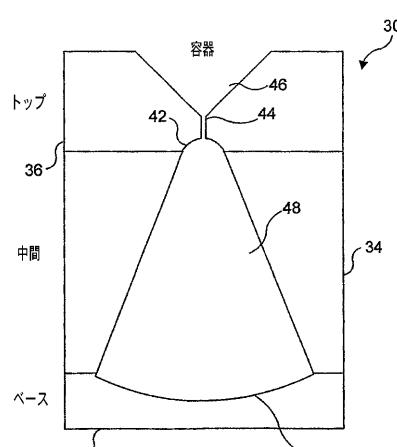
【図6B】



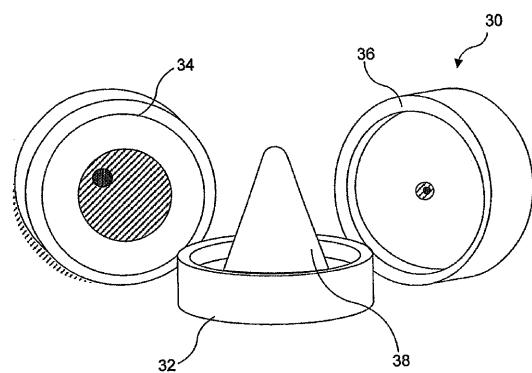
【図6C】



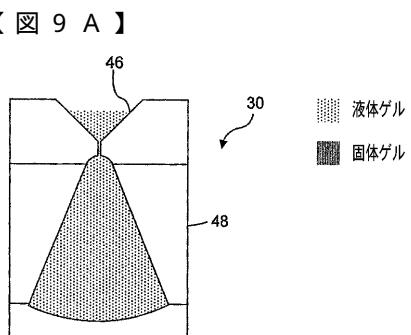
【図8】



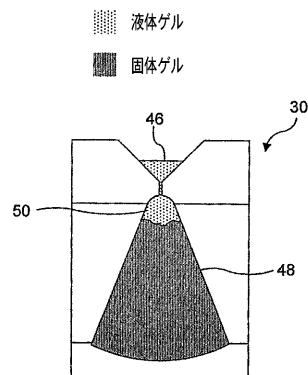
【図7】



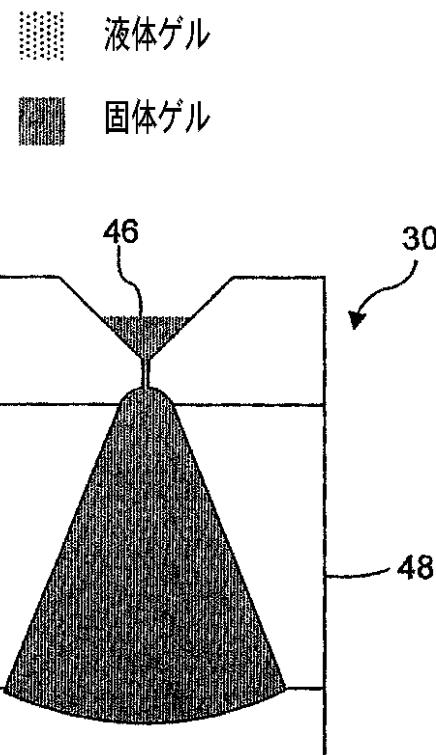
【図9A】



【図9B】



【図9C】

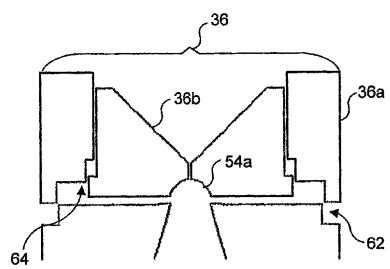


■ 液体ゲル  
■ 固体ゲル

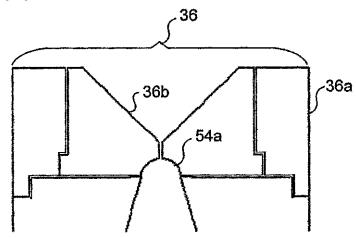
■ 液体ゲル

■ 固体ゲル

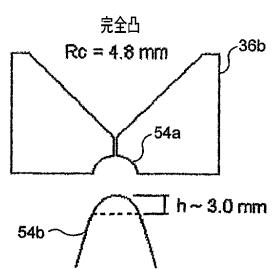
【図 10 A】



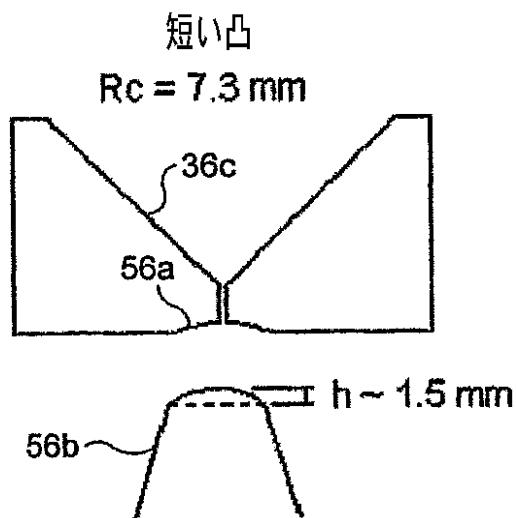
【図 10 B】



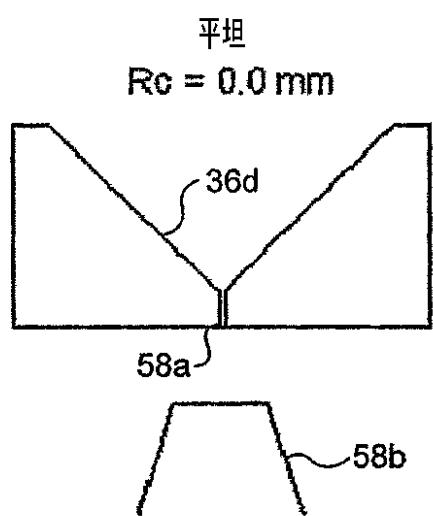
【図 11 A】



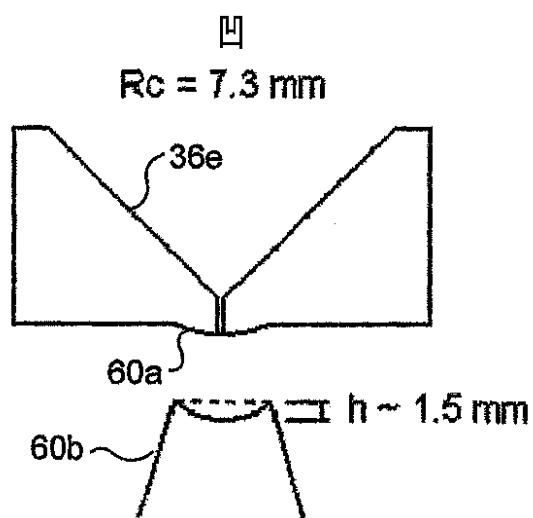
【図 11 B】



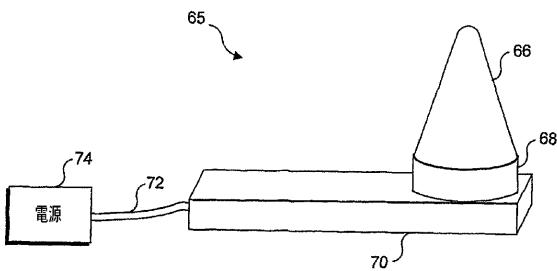
【図 11 C】



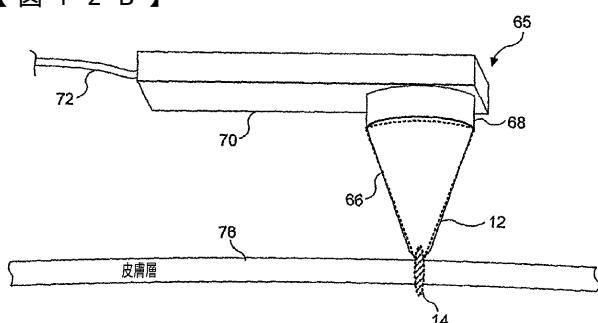
【図 1 1 D】



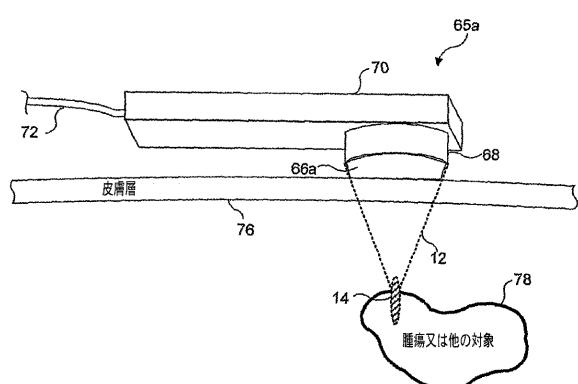
【図 1 2 A】



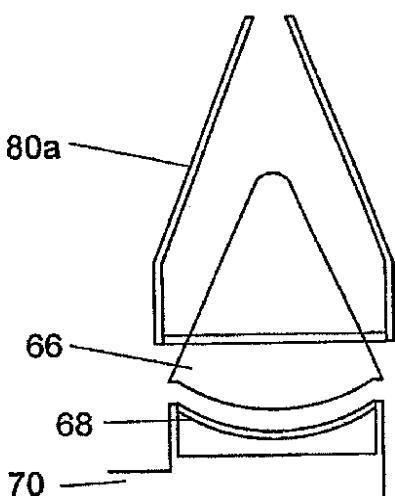
【図 1 2 B】



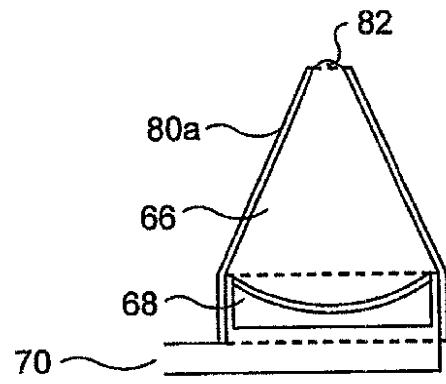
【図 1 2 C】



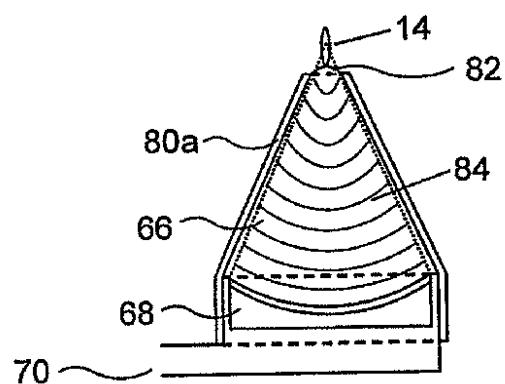
【図 1 3 A】



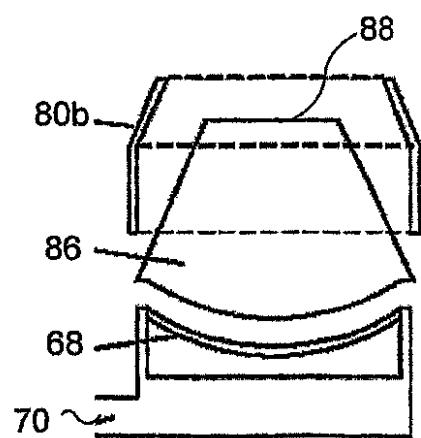
【図 13 B】



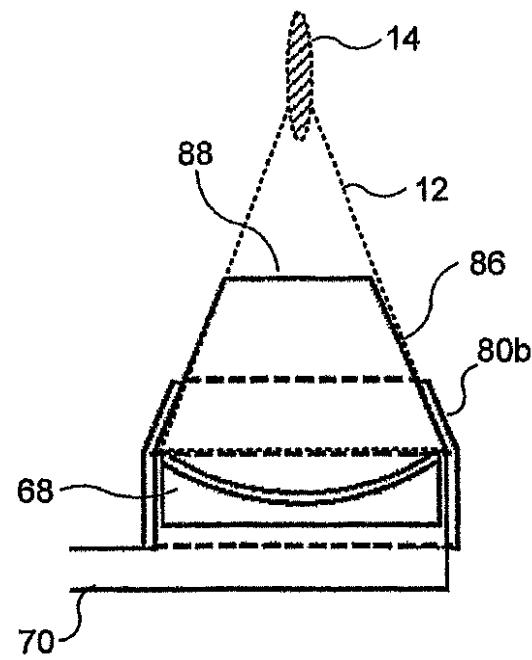
【図 13 C】



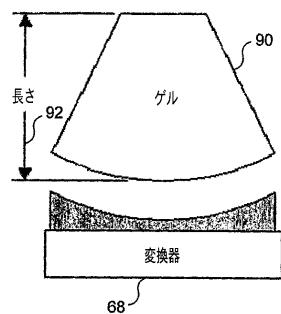
【図 14 A】



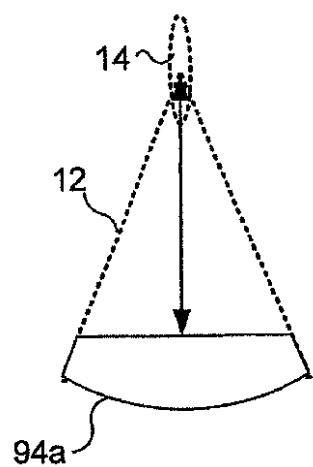
【図 14 B】



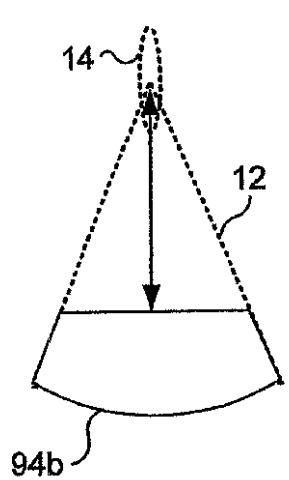
【図 15 A】



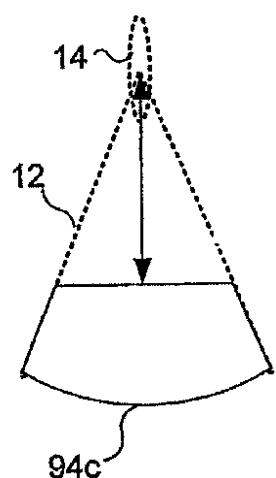
【図 15 B】



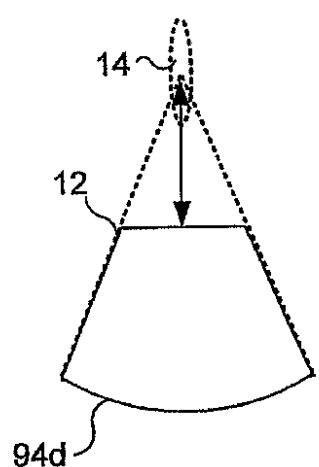
【図 15 C】



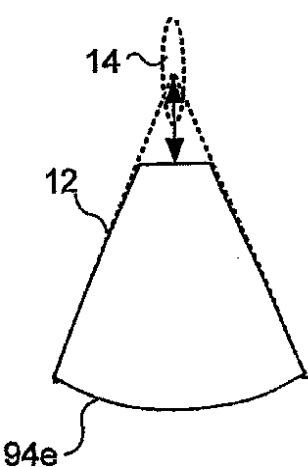
【図 15 D】



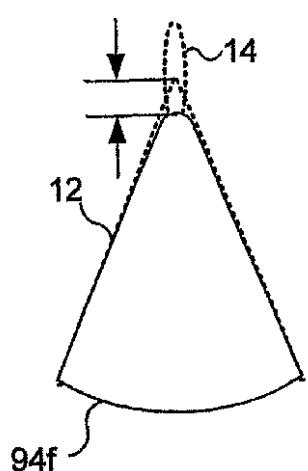
【図15E】



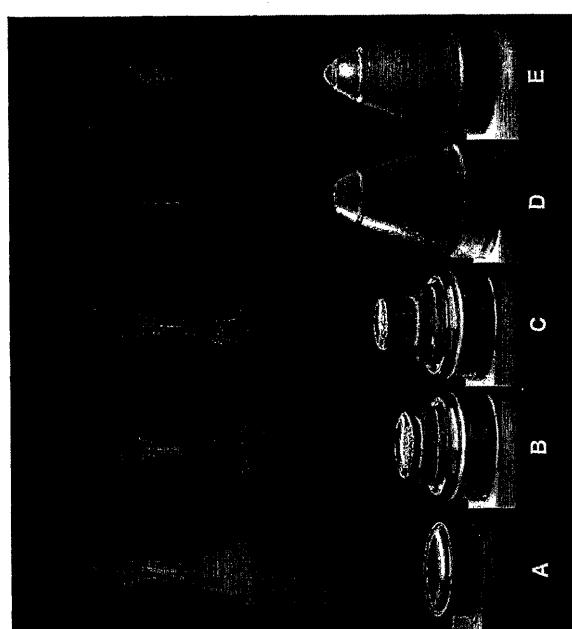
【図15F】



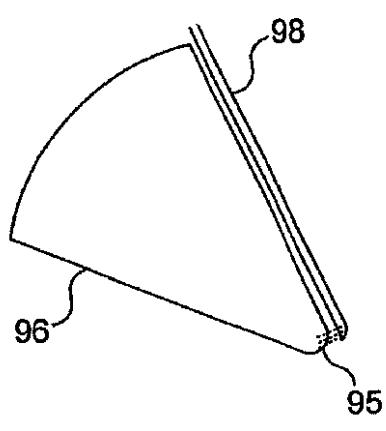
【図15G】



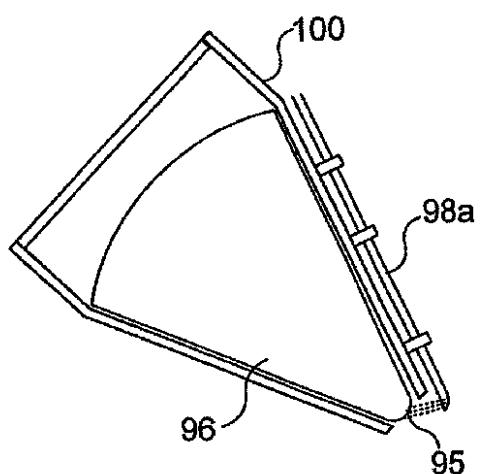
【図16】



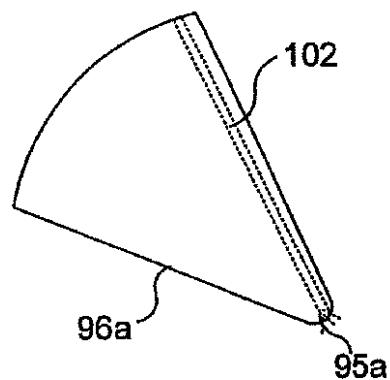
【図 17 A】



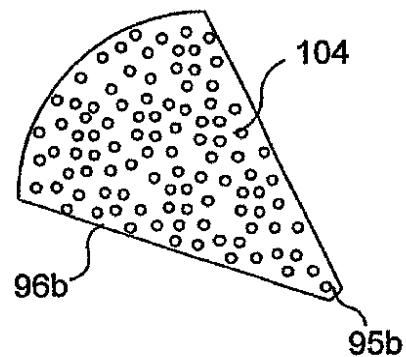
【図 17 B】



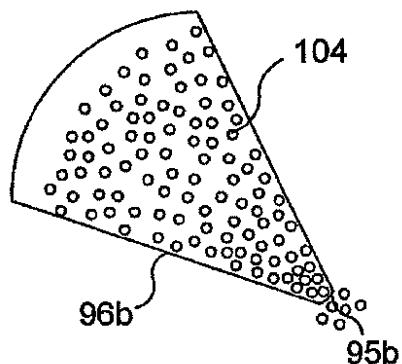
【図 17 C】



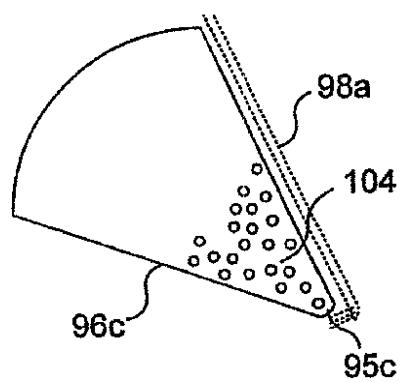
【図 18 A】



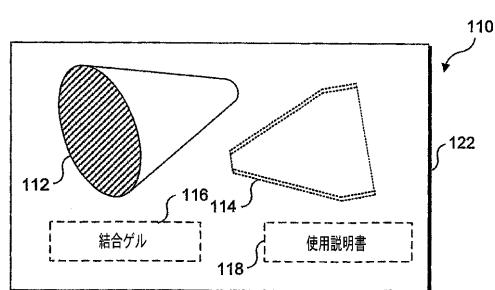
【図 18 B】



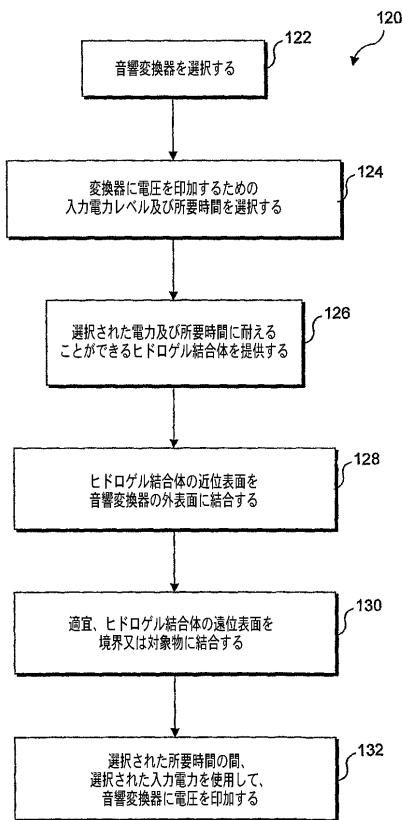
【図 18 C】



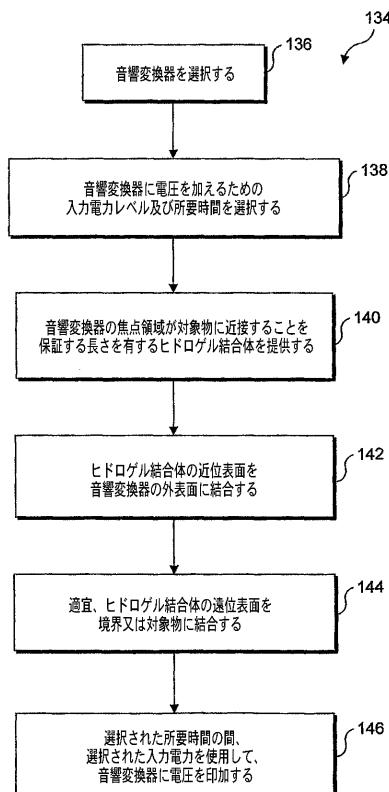
【図 19】



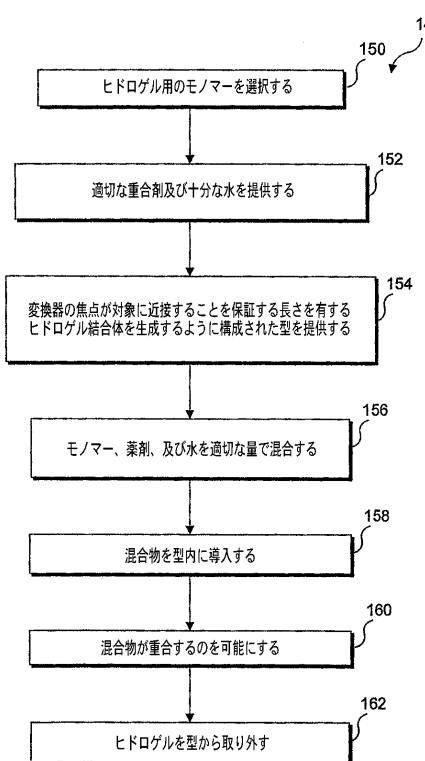
【図 20】



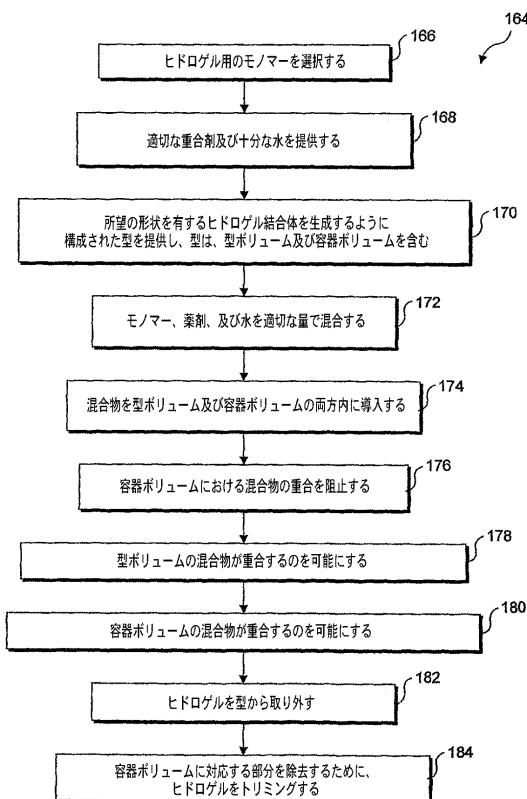
【図21】



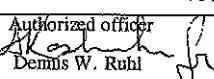
【図22】



【図23】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/16981												
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61B 8/00 US CL : 600/437,439,459 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 600/437,439,459														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)														
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%;">Category *</th> <th style="width: 60%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 30%;">Relevant to claim No.</th> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,522,878 A (Montecalvo et al.) 04 June 1996 (04.06.1996), entire document</td> <td>1-22, 29-40, 45-63, and 65-88</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,039,694 A (Larson et al.) 21 March 2000 (21.03.2000), entire document</td> <td>1-22, 29-40, 45-63, and 65-88</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,833,647 A (Edwards) 10 November 1998 (10.11.1998), entire document</td> <td>23-28, 41-44, and 64</td> </tr> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 5,522,878 A (Montecalvo et al.) 04 June 1996 (04.06.1996), entire document	1-22, 29-40, 45-63, and 65-88	Y	US 6,039,694 A (Larson et al.) 21 March 2000 (21.03.2000), entire document	1-22, 29-40, 45-63, and 65-88	Y	US 5,833,647 A (Edwards) 10 November 1998 (10.11.1998), entire document	23-28, 41-44, and 64
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	US 5,522,878 A (Montecalvo et al.) 04 June 1996 (04.06.1996), entire document	1-22, 29-40, 45-63, and 65-88												
Y	US 6,039,694 A (Larson et al.) 21 March 2000 (21.03.2000), entire document	1-22, 29-40, 45-63, and 65-88												
Y	US 5,833,647 A (Edwards) 10 November 1998 (10.11.1998), entire document	23-28, 41-44, and 64												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 08 September 2003 (08.09.2003)		Date of mailing of the international search report <b>05 FEB 2004</b>												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer  Dennis W. Ruhl Telephone No. (703) 308-0858												

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 エイドリアン プロコブ

アメリカ合衆国 9 8 1 2 5 ワシントン州 シアトル 3 アベニュー ノースイースト エフ  
- 1 1 1 1 1 3 5 5

(72)発明者 ロイ マーティン

アメリカ合衆国 9 8 2 2 1 ワシントン州 アナコーテス ビズ ポイント レーン 1 3 9 6  
4

(72)発明者 ピーター カチコフスキ

アメリカ合衆国 9 8 1 0 3 - 6 1 4 7 ワシントン州 シアトル ウォーリングフォード アヴ  
エニュー ノース 5 3 1 8

(72)発明者 ミスティー ノーブル

アメリカ合衆国 9 8 1 0 5 ワシントン州 シアトル 1 5 アベニュー ノースイースト ナ  
ンバー 1 0 4 5 2 5 5

F ターム(参考) 4C060 EE03 EE17 EE19 JJ13 JJ23 JJ27

4C084 AA11 MA67 NA14 ZB261

4C601 EE10 FF11 GC03 GC30