

(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2005-524711

(P2005-524711A)

(43) 公表日 平成17年8月18日(2005.8.18)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 49/00	A 6 1 K 49/00 A	4 C 0 6 1
A 6 1 B 1/00	A 6 1 B 1/00 3 0 0 B	4 C 0 8 5
A 6 1 B 5/00	A 6 1 B 5/00 Z	4 C 0 9 6
A 6 1 B 8/12	A 6 1 B 8/12	4 C 1 1 7
// A 6 1 B 5/055	A 6 1 B 5/05 3 8 3	4 C 6 0 1
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁)		

(21) 出願番号	特願2004-502810 (P2004-502810)	(71) 出願人	504412613
(86) (22) 出願日	平成15年5月8日 (2003.5.8)		ウルトラスト・リミテッド・ライアビリテ
(85) 翻訳文提出日	平成17年1月11日 (2005.1.11)		ィ・カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/004834		U L T R A S T L L C
(87) 国際公開番号	W02003/094710		アメリカ合衆国11572ニューヨーク州
(87) 国際公開日	平成15年11月20日 (2003.11.20)		オーシャンサイド、バルサム・ストリート
(31) 優先権主張番号	60/378, 640		1 0 7 番
(32) 優先日	平成14年5月9日 (2002.5.9)	(74) 代理人	100081422
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	60/428, 145	(74) 代理人	100106518
(32) 優先日	平成14年11月21日 (2002.11.21)		弁理士 松谷 道子
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100116311
			弁理士 元山 忠行
		(74) 代理人	100122301
			弁理士 富田 憲史
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 コントラストの強調のための、または超音波、内視鏡および他の医療検査に有用な媒質

(57) 【要約】

本発明は、超音波、内視鏡検査、MRI、X-線、ヒステロサルピンゴグラム、CTスキャン、および同様の方法を含む画像化、放射線撮影、可視化、または他の同様の医学的検査におけるコントラストの強調および/または対象の身体または器官の腔の拡張に特に便利な媒質に関する。本発明は、継続的な媒質の漏れが無く、また更なる媒質を継続的にまたは繰り返し注入する必要もなく、コントラストを強調し、および/または身体または器官の腔を拡張する。該媒質は、固体、半固体、ゲル、粘性液体またはその他の何れであっても、最初は十分な粘性または粘稠性を有し、方法が完了するのに一般的に必要な時間、身体または器官の腔中に維持され、次いで、好ましくは液化化または粘性の喪失により該腔から容易に除去または排泄されるように設計されている。画像化および放射線撮影検査の場合、該媒質はコントラストを強調し、該腔を拡張し得る。該相または粘性の変化は、時間経過、温度またはpHの変化、他の物質の添加、または他の誘因のような種々の要因により生じ、組成物を液化化するか、でなければ該腔から該組成物を容易に除去または排泄し得る。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

身体または器官の腔の医用画像化に使用するための医用画像化組成物であって、画像強調、粘性シフト媒質を含み、該組成物は身体または器官の腔への導入時または導入後、該画像化法の完了に十分な時間の間、該組成物が該腔内の所定の位置に実質的に保持されるのに十分な初期粘性もしくは粘稠性を有している、その後該組成物の粘性または粘稠性は十分に低下し該腔から容易に排泄または除去される。

【請求項 2】

媒質が、腔超音波検査での使用に適当な組成物となる特性を有する、請求項 1 の組成物。

10

【請求項 3】

媒質は、組成物の特に温度変化に応じて液状化するかまたは粘性を低下する、請求項 1 の組成物。

【請求項 4】

媒質が、陰性コントラストの強調を提供する、請求項 2 の組成物。

【請求項 5】

媒質が、陽性コントラストの強調を提供する、請求項 3 の組成物。

【請求項 6】

身体または器官の腔に用いる医用画像法に使用するための医用画像組成物(画像強調性の粘性シフト媒質を含む)であって、媒質が、

20

(a)身体または器官の腔に導入時または導入後、最初は固体、半固体、またはゲルであり、それ故、該媒質は、該画像法の間、継続的にまたは頻繁に投与される必要はなく、

(b)次いで、一定時間後、液状化するかまたは粘性が低下し、それによって該腔から容易に排泄または除去される、

該組成物。

【請求項 7】

媒質が、腔超音波検査での使用に適当な組成物となる特性を有する、請求項 6 の組成物。

【請求項 8】

媒質は、組成物の特に温度変化に応じて液状化するかまたは粘性を低下する、請求項 6 の組成物。

30

【請求項 9】

媒質が、陰性コントラストを強調する、請求項 7 の組成物。

【請求項 10】

媒質が、陽性コントラストを強調する、請求項 8 の組成物。

【請求項 11】

身体または器官の腔に用いる医用画像法に使用するための医用画像化組成物であって、画像強調媒質を含み、該媒質が、

(a)十分な粘性を有しており、それ故、該媒質は、該画像法の間、継続的または頻回投与の必要はなく、そして

40

(b)画像法が完了するのに十分な時間の後、該腔から容易に排泄または除去される、該組成物。

【請求項 12】

媒質が、一定時間、導入時の初期粘性を供し、後に温度変化に応じて異なる粘性を供するポリマーを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 13】

ポリマーの粘性は温度上昇と共に減少する、請求項 12 の組成物。

【請求項 14】

組成物は更に 1 以上のアジュバントまたは治療剤を含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 15】

50

アジュバントまたは治療剤には、抗感染性剤または放射線不透過剤が含まれる、請求項 14 の組成物。

【請求項 16】

身体または器官の腔に医用画像法を行う方法であって、(a)請求項 1 の組成物を該腔中に入れること、(b)該画像法を行うこと、および次いで(c)該腔から該組成物を除去または排泄させることを含む該方法。

【請求項 17】

腔超音波検査を行う方法であって、(a)請求項 1 の組成物を子宮中に入れること、(b)該検査を行うこと、および次いで(c)子宮から該組成物を除去または排泄させることを含む該方法。

【請求項 18】

腔超音波検査を行う方法であって、(a)請求項 3 の組成物を子宮中に入れること、(b)該検査を行うこと、および次いで(c)子宮から該組成物を除去または排泄させることを含む該方法。

【請求項 19】

腔超音波検査を行う方法であって、(a)請求項 4 の組成物を子宮中に入れること、(b)該検査を行うこと、および次いで(c)子宮から該組成物を除去または排泄させることを含む該方法。

【請求項 20】

身体または器官の腔に医用画像法を行う方法であって、(a)請求項 6 の組成物を該腔中に入れること、(b)該画像法を行うこと、および次いで(c)該腔から該組成物を除去または排泄させることを含む該方法。

【請求項 21】

腔超音波検査を行う方法であって、(a)請求項 6 の組成物を子宮中に入れること、(b)該検査を行うこと、および次いで(c)子宮から該組成物を除去または排泄させることを含む該方法。

【請求項 22】

腔超音波検査を行う方法であって、(a)請求項 8 の組成物を子宮中に入れること、(b)該検査を行うこと、および次いで(c)子宮から該組成物を除去または排泄させることを含む該方法。

【請求項 23】

腔超音波検査を行う方法であって、(a)請求項 9 の組成物を子宮中に入れること、(b)該検査を行うこと、および次いで(c)子宮から該組成物を除去または排泄させることを含む該方法。

【請求項 24】

身体または器官の腔に医用画像法を行う方法であって、(a)請求項 11 の組成物を該腔中に入れること、(b)該画像法を行うこと、および次いで(c)該腔から該組成物を除去または排泄させることを含む該方法。

【請求項 25】

身体または器官の腔に用いる医用画像法に使用するための組成物の製造における画像強調媒質の使用であって、該媒質が、
(a)身体または器官の腔への導入時または導入後は初期粘性を有しており、それ故、該媒質は、継続的または頻回投与される必要はなく、そして
(b)次いで、画像法の遂行に十分な時間の経過後、液状化するかまたは粘性が低下し、該腔から排泄または容易に除去される、
該画像強調媒質の使用。

【請求項 26】

身体または器官の腔に用いる医用画像法に使用するための組成物の製造における画像強調媒質の使用であって、該媒質が、
(a)身体または器官の腔に導入時または導入後、最初は固体、半固体、またはゲルであり

10

20

30

40

50

、それ故、該媒質は、継続的にまたは頻繁に投与される必要はなく、そして
(b)次いで、一定時間後、液状化するかまたは粘性が低下し、該腔から排泄または容易に除去される、
該画像強調媒質の使用。

【請求項 27】

身体または器官の腔に用いる医用画像法に使用するための画像強調組成物の製造における画像強調媒質の使用であって、該媒質が、

(a)最初は十分な粘性があり、それ故、その方法の間に継続的にまたは頻繁に該媒質を投与する必要はなく、

(b)次いで、該方法の正常な完了に必要な十分な時間後、該腔から容易に排泄または除去される、

該画像強調媒質の使用。

【請求項 28】

身体または器官の腔に用いる医用画像法に使用するための薬剤であって、該薬剤は画像強調媒質であり、該媒質は、

(a)身体または器官の腔に導入時または導入後、最初は粘性があり、それ故、その方法の間に継続的にまたは頻繁に該媒質を投与する必要はなく、

(b)次いで、該方法の実施に必要な十分な時間の経過後、液状化するかまたは粘性が低下し、該腔から排泄または容易に除去される、

該薬剤。

【請求項 29】

身体または器官の腔に用いる医用画像法に使用するための薬剤であって、該薬剤は画像強調媒質であり、該媒質は、

(a)身体または器官の腔に導入時または導入後、最初は固体、半固体、またはゲルであり、それ故、該媒質は、その方法の間に継続的にまたは頻繁に投与される必要はなく、そして

(b)次いで、一定時間後、液状化するかまたは粘性が低下し、該腔から排泄または容易に除去される、

該薬剤。

【請求項 30】

身体または器官の腔に用いる医用画像法に使用するための薬剤であって、該薬剤は画像強調媒質であり、該媒質は、

(a)十分な粘性があり、それ故、継続的にまたは頻繁に該媒質を投与する必要はなく、

(b)その方法を正常に完了するのに必要な十分な時間後、該腔から容易に排泄または除去される、

該薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、超音波、内視鏡検査、MRI、X-線、CTスキャン、および同様の方法(「医用画像法」と総称)を含む画像化、放射線撮影、可視化、またはその他の同様の医学的な試験および手法におけるコントラスト強化または拡張(身体または器官の「仮想化された」腔に用いる)に特に有用な媒質に関する。本発明は、コントラストを強調し、および/または身体または器官の腔を拡張し(通常は仮想的に)、かつ、該媒質は継続的に漏れることがないか、または継続的、反復的、または一定頻度で、漏れたコントラスト組成物を充填する必要もない。該媒質は、該手法を為すために一般的に十分な時間、身体または器官の腔中に保持され、次いで、液状化しまたは粘性低下し該腔から除去または排泄(expulsion)を容易にするのに十分な初発濃度(固体、半固体、ゲル、または粘性液の何れであっても)となるように設計される。画像化および放射線撮影試験では、該媒質は、コントラストを

10

20

30

40

50

強調し、および該腔を拡張し得る。可視化試験では、該媒質は、典型的に、光学的に透明であり得、内視鏡映像に必要な拡張を供する。

【0002】

本発明はまた、その有用な媒質を用いる、画像化、放射線撮影、可視化、または他の同様の医学的な試験を構成する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

超音波および内視鏡検査は、種々の体腔内またはその近辺に位置する種々の器官の医療検査にしばしば用いられている。例えば、子宮の超音波画像は容易に撮ることができる。体外受精(IVF)での卵回収を容易にするように本来的に設計した新規経腔プローブにより、子宮超音波画像の画質および有用性が更に向上すれた。この改良点は、腔に挿入した該プローブと分析対象の該器官、この場合は子宮、とが近接することから可能となる高周波-高解像度の超音波プローブより直接得られるものである。

10

【0004】

子宮の超音波画像が用いられる臨床上の状況は主に2つのカテゴリーに別けられる。妊娠中、超音波は胎児の成長および健在か否かを調べるのに非常によく使用される。そして、妊娠していない女性では、超音波は、特に、出血異常(機能性子宮出血(dysfunctional uterine bleeding)、または「DUB」)、腹痛、および不妊のような発症した症状を調べる際の子宮筋腫またはポリープなどの子宮の病状の確認に用いられる。

【0005】

20

妊娠中の子宮および妊娠していない子宮のそれぞれの超音波画像で顕著な違いは、妊娠中の子宮内に存在する羊水の有無である。妊娠中、子宮内の液体(羊水)は、超音波画像の解像度を顕著に向上する、際立ったコントラスト強調物として機能する。羊水により得られるコントラスト強調の影響を最も受ける構造は、中枢神経系構造のような、液体内相のすぐ近くに位置する該構造である。

【0006】

妊娠中の超音波画像に特有の利点およびコントラスト強調物としての羊水の役割が判明したことから、複数の研究者は、妊娠していない子宮の検査にもこれらの利点を見出そうとした。それ故、妊娠していない子宮の超音波画像の解像度についても同様に向上するために、研究者らは、音波透過性または音波非透過性の液体を子宮腔に注入し、画像において陰性(黒)または陽性(白)のコントラストの強調をそれぞれ得ようとした。

30

【0007】

最も一般的には、超音波検査の間、子宮が拡張するように適当な圧力を維持するべく、0.9%塩化ナトリウム(NaCl、または生理食塩水)溶液(陰性コントラストを供する音波透過性溶液)10-40ミリリットルをゆっくり、そして継続的にまたは反復して子宮腔に注入する。これは、通常、胚移植用に設計したプラスチックカテーテル、または種々の他のカテーテルモデルで為し得る。その液体は継続的にまたは反復して注入されなければならない。なぜなら、蓋なし容器(open container)中の液体に圧力を幾分かけたときのように、この場合には子宮頸および/またはファロピウス管から該液体が継続的に漏れ出すからである。カテーテルに、該管ではなく子宮頸端での漏れを防止するために膨張可能なバルーンまたは他のシーリング機構が備え付けられ場合もある。

40

【0008】

今日、子宮超音波手法において液体注入を含む手法は、最も一般的には「ソノヒステログラフィー」として称せられるが、他の名称も知られており、その名前にはヒステロサルピング-コントラストソノグラフィー(HyCoSY)、サリンヒステロソノグラフィーなどが

る。

【0009】

原理は単純であるが、超音波コントラスト強調物としての子宮内注入物NaClまたは他の溶液の使用は複雑であり、実際に煩雑である。検鏡を所定の位置に置き、NaClシリンジと連結した子宮内カテーテルを、子宮頸管を介し子宮に最初に導入しなければならない。次

50

いで、該カテーテルを子宮中に保持しつつ該検鏡を取り除く必要がある。腔内超音波プローブ(intra-vaginal ultrasound probe)を入れるためである。最終的に、該プローブを片手で腔に挿入する。このとき該カテーテルがはずれないように注意する。一方、反対の手で該カテーテルおよび該シリンジを持ち、プランジャーを押し子宮内に液体を流し始める。それ故、超音波発生機(ultrasound machine)を調節し、そして画像文書を保存するための「第三の手」が必要となる。

【0010】

超音波検査を行う間に子宮腔を経てコントラスト液を継続的に送り込む必要があることから(該液が継続的に漏れるため)、検査領域(検診台を含む)において便利が悪く面倒な該液のたまりが生じ、これもまた患者の苦痛の要因となり得る。言うまでもなく、ソノヒステログラフィーは、殆どの婦人科医にとっては時間のかかる手法であるといえ、非常に具合が悪く苦痛となることが確実な場合にのみ仕方なく使用される傾向がある。これらの事実上の困難性にもかかわらず、ソノヒステログラフィーにより得られる超音波画像の画質を向上することは重要であり、それによって子宮筋腫およびポリープのような子宮の病状、他には、通常の超音波では検査不可能または困難である病状を正確に診断することが可能となる。

【0011】

コントラスト強調超音波により子宮内の病状のより良い画像が提供される。例えば、図1から4参照。図1A、2A、3Aおよび4Aは、4人の患者それぞれにおける、子宮における単なる超音波の結果を示す。図1B、2B、3Bおよび4Bは、同一の4人の患者それぞれにおいて、本発明の媒質を用い超音波のコントラストを強調した結果を示す。本発明により成し遂げられるコントラストおよび視認性の実質的な強調は、以下に述べる本発明の利便性および利点を得ることのできない典型的なソノヒステログラフィーによって得られる程度と同程度である。

【0012】

多くの研究において、子宮内コントラスト媒質の添加により通常の子宮ソノグラフィーを超える改良が為されている。特に、豊富なデータから、子宮の通常の超音波の結果および能力と比べると、子宮内病状の確認にサリンソノヒステログラフィーの陽性および陰性の予測値が優れていることが判った。ソノヒステログラフィーによって容易に確認される該病状には、粘膜下筋腫および子宮内膜ポリープが含まれ、その二つに共通するのは機能性子宮出血の要因となることである。また、多くの学術的研究により判明した多くの臨床的価値にもかかわらず、ソノヒステログラフィーの使用は実際のところ、比較的限定されており、それは、該手順は困難であり時間がかかるという特性によるものである。これら現実的な理由により、ソノヒステログラフィーは、通常、日々、婦人科で使用されているというわけではない。

【0013】

サリンソノヒステログラフィーの変形型では、子宮腔で低音波発生(hypoechogenic)(「黒色」)ではなく高音波発生(hyperechogenic)(「白色」)をさせるため、通常の生理食塩水のような音波透過性(sono-transparent)溶液の代わりに、Echovist(登録商標)-200、Albunex(登録商標)、または同様な製品のような音波非透過性(sono-opaque)溶液が使用される。生理食塩水のような「黒色」の低音波発生性製品を超える価値を有する「白色」の高音波発生性コントラストが検討された。

【0014】

高音波発生(「白色」)媒質を使用するヒステロソノグラフィーでは、使用製品(Echovistおよび同様の製品)は、血管内注射用および心臓超音波のコントラスト強調用に設計された。そして、産科および婦人科での使用は追加的なものであった。それらは全て液体であり、ちょうどNaClまたは他の「黒色」の高音波発生性製品のように該手順を通して注入する必要がある。高音波発生(または陽性コントラスト)の手法において要求される1つの利点は、ファロピウス管、特にそれに近接する部分での画像化に陰性コントラストソノヒステログラフィー(生理食塩水など)を使用するとコントラストは相対的に消失するのに対し

10

20

30

40

50

て、該部分でのコントラスト画像が強調されるという点である。

【0015】

しかし、陽性コントラストソノヒステログラフィーは卵管の開通性を確認するのに使用し得ると今日の医師の多くが認識しているものの、従来のヒステロサルピンググラフィー(HSG)(X線を使用する検査)が未だに卵管の構造を研究する上での主だった方法となっている。得られる卵管画像の画質が優れているからである。卵管の開通性の検査では陽性コントラストヒステロソノグラフィーよりもHSGのほうが一般的に優れていることは認めるが、陽性コントラストヒステロソノグラフィーは卵管機能性(蠕動性萎縮)の研究で重要な役割をすると我々は考える。

【0016】

その関心の高さにもかかわらず、陽性コントラストソノヒステログラフィーは、陰性ソノヒステログラフィーと同様、煩わしい「第三の手」を必要とする手法であり、コントラスト液体の注入、超音波プローブの保持、および超音波発生機の必要な調節を同時に行う必要が多分にある。Echovist-200のような陽性コントラスト製剤は、注入可能な液体製剤であるため、その製品は、典型的にまた、検査の間、継続的にまたは定期的に注入される必要がある。それ故、これらの方法でもまた子宮腔中にカテーテルを保持して、媒質を継続的にまたは頻繁に再充填する必要がある、通常、好ましくない水のようなものを検診台に漏洩する結果となる。

【0017】

超音波法とは異なり子宮鏡検査法は、コントラスト画像というより直接可視化することを目的とする、子宮の内視鏡検査である。従って、その方法では、典型的に、コントラスト強調剤を使用する必要はないが、それでも、子宮(でなければ仮想腔、すなわち、「潰れた」、そしてそれ故、可視化困難であるもの)を拡張する「画像容易化」媒質として使用される。このタイプの方法は有用ではあるが重大な欠点があり、それによって、その使用が広まっていない。これらの欠点とは、該検査を行っている間、患者に痛みと苦痛を与えること、検査の度毎に高価な装置を再滅菌する必要があることである。

【0018】

子宮鏡検査の間、子宮鏡は子宮口を通し子宮腔に導入される。子宮鏡検査において手技は麻酔下で行われ、その麻酔は通常、全身麻酔であるが、脊髄麻酔または局所麻酔(子宮頸部分)でもよい。該方法では、比較的大きな装置、外科手術用子宮鏡を挿入するため約7から9mmの子宮頸部の拡張が必要である。NaCl溶液、リンゲル液、またはグリシン溶液のような溶液(モノポーラー凝固を考える場合)、またはCO₂のような気体の継続的な注入が、継続的な腔の拡張に必要であり、出血の洗浄に必要である。

【0019】

ある状況では、子宮鏡使用手技においてHyscon(商標)のような濃度の高い溶液を注入する。粘性があり、生理食塩水よりも僅かに濃度が高いものの、Hysconはそれ自体、圧力なしに該腔を拡張するわけではない。そして、Hysconは非常に漏れ出しやすく、そのため、その方法でも継続的または定期的な注入が必要となる。

【0020】

子宮鏡は、必要ならば、小規模の外科的装置を該子宮鏡を介し挿入しポリープ、子宮内膜下子宮筋腫および癒着組織(癒着症)のような異常構造を切除および除去するか、または電気凝固またはレーザービームを用いそれらを焼き払う方法に典型的に用いられる。従って、子宮鏡手術は大がかりになりやすい。

【0021】

オフィスヒステロスコピー(office hysteroscopy)は、診断目的にのみ用いられる簡単なものである。オフィスヒステロスコピーに使用する装置のサイズは比較的小さい(直径3-5mm)ため、医師は子宮頸管の拡張および麻酔を避けることができる。にもかかわらず、その方法には痛みおよび苦痛が伴い、そのため、この形式の方法は未だに幾分制限される。子宮内視鏡手術ににおいての場合と同様、子宮腔を拡張させそれにより可視化するため、溶液または気体を検査の間を通して注入しなければならない。もちろん、注入自体(圧

10

20

30

40

50

力により行われる)、および漏れた液体により典型的に生じた混乱は、患者の苦痛の更なる原因となる。

【 0 0 2 2 】

そのため、(1)陰性または陽性子宮内コントラスト強調物の超音波コントラスト強調特性を提供する製品であって、子宮腔を僅かに拡張することにより、超音波検査の間に継続的に液体を灌流することが必要となる漏れを生じさせずにコントラスト中間相(contrast interphase)が得られるもの、または(2)光学的に透明であり、かつ、子宮鏡検査法に必要な拡張を提供する(該媒質の継続的な灌流に大きな装置は必要ではない)製品、またはその両方を提供する製品は、本分野の両態様において非常に大きな利点となるだろう。かかる製品があれば、内視鏡による方法は厄介なものでも、不快でもなく、面倒でもなく、そしてより便利で効率的なものとなるだろう。

10

【 0 0 2 3 】

かかる製品は、ゲルのような粘性を有するか、そうでなくとも検査中、子宮内注入後に子宮腔に保持され得るようなものであるべきである。これにより、医師は、注入後に検鏡および子宮内カテーテルを取り除くことができ、該検査中に該製品を継続的に注入することなく自由に超音波または子宮鏡検査法を行うことができる。更なる利点は、得られる画像には子宮内カテーテルにより生ずる画像の乱れがないという点である。理想的な製品は次いで、適当な時間後液状化、あるいは他の態様にて除去が容易となり、それによって、永続的に残存するわけではなく、むしろ超音波検査の完了後子宮腔から排泄されるべきである。粘性ゲルの粘性を残す物質が子宮内に残存するのは、生殖の妨げとなる可能性があり、好ましくない。

20

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用する「画像を強調する」媒質とは、例えば、超音波または内視鏡検査のような方法の際に身体または器官の腔を拡張させることにより、および/または超音波検査のような画像化方法の際にコントラストを改善することにより、医療検査の際にコントラストおよび/または直接的な可視化を向上または容易にする媒質を意味する。従って、コントラスト強調も本明細書では、コントラスト画像を単に向上または改善するという純粋な意味よりも広い意味で使用する。代わりに、我々は、該コントラストを文字通り強調することにより、または検査する表面の拡張を容易にすることにより、それら何れかによるかまたはそれら両方により、一般的に画像化、放射線撮影、可視化、または他の同様の技術を向上または容易にすることをいうのに該用語を文章中で適宜使用する。

30

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用するとき、「相変化する」または「相シフトする」媒質とは、医療検査の際に身体または器官の腔内では最初は多くが固体または半固体であるが、その後、多くが液体に変化またはシフトし該腔からの除去または排泄しやすくなる(好ましくは該方法が完了した後)ものである。対照的に、「粘性変化する」または「粘性シフトする」媒質とは、医療検査の際、身体または器官の腔に使用するときには、より粘性があるが、その後、粘性は低くなり、該腔から除去または排泄しやすくなる(好ましくは該方法が完了した後)ものである。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用するとき、「固体」、「半固体」または「ゲル」状態または相である媒質とは、物理的に十分に安定(すなわち、液体または気体状というよりもむしろ比較的、固体であるかまたは粘性がある)であり、医療検査の際には継続的または頻繁に充填する必要が典型的になく身体または器官の腔内に実質的に残存するものである。

40

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用するとき、医療検査を行うのに「十分な時間」とは、典型的には、少なくとも数分、一般的には約3から10分、および好ましくは約5から7分のオーダーである。その十分な時間、本発明の組成物が所定のところにある間に、方法は通常完了する。液状化または粘性が減少するかどうか、次いで該組成物が身体または器官の腔から漏れるか否か、または迅速におよび容易に除かれるか否か。一般的に、該腔では、該腔内に最初

50

に置いてから約 7 から 20 分以内、好ましくは約 10 から 15 分以内で該組成物は殆どなくなる。

【0028】

本明細書で使用するとき、「医用画像」とは、評価、診断、観察、治療などを含む種々の目的にて、特定の関心事または症状のため、または単に予防のために用いられる、身体もしくは器官の腔または隣接組織を検査する画像化、放射線撮影、可視化、または他の同様の方法をいう。その方法には、例えば、超音波、内視鏡検査、MRI、X-線、ヒステロサルピンググラム(HSG)、CT(コンピューター断層撮影)スキャン(何れも「医用画像法」)が含まれる。同様に、医用画像組成物または媒質とは、その医用画像法での使用を目的とするものである。

10

【発明の開示】

【0029】

本発明は、身体または器官の腔に用いる医用画像法で使用する医用画像組成物に関する。該組成物には、画像強調、粘性シフト媒質が含まれ、それは、身体または器官の腔への導入時または導入後画像法が完了するのに十分な時間、該腔内の所定の位置に実質的に保持されるのに十分な初期粘性または粘稠性を有する。有利なことに、該組成物ではまた、その後、該身体または器官の腔から容易に該媒質が排泄または除去されるように粘性または粘稠性が十分に減少する。

【0030】

本発明の 1 つの実施態様では、媒質は身体または器官の腔への導入時または導入後最初は固体、半固体、またはゲルである。そのため、該媒質を、画像法の間、継続的にまたは頻繁に投与する必要はない。この実施態様では、該媒質は、一定時間後、典型的には液状化するかまたは粘性が低下し、それによって腔から容易に排泄または除去し得る。

20

【0031】

本発明の特定の実施態様では、媒質は特有の性質を有するように設計されており、その性質によって該媒質は腔の超音波検査での使用に適した組成物となる。

【0032】

更なる実施態様では、媒質は、組成物の特定の温度変化に応じて液状化するか粘性が減少するように設計されている。

【0033】

媒質には、1 以上のポリマーおよび所望により 1 以上のアジュバントまたは治療剤が含まれ得る。使用する該アジュバントまたは治療剤には、典型的に抗感染性剤または放射線不透過性剤が含まれる。

30

【0034】

本発明はまた、身体または器官の腔に医用画像法を行う方法に関係する。ある実施態様では、該方法は、(a)本発明の組成物を子宮のような腔中に入れること、(b)該画像法を行うこと、そして(c)該腔から該組成物を除去または排泄させることを含む。

【0035】

本発明は、更に、身体または器官の腔に用いる医用画像法に使用する画像強調組成物の製造における本発明の媒質の使用に関係する。使用する該媒質は、典型的に十分な粘性を有しており、そのため、該方法の間、継続的にまたは頻繁に投与する必要がないが、該方法を正常に完了するのに十分な時間経過後に該腔から容易に排泄または除去される。

40

【0036】

これらの実施態様のうちの何れかにおいて、最初の粘性または固体、固体状、またはゲル状態は、媒質のポリマーまたは他の成分を使用することにより部分的または全体的に生じ得る。

【0037】

本発明の媒質は、僅かな圧力で身体または器官の腔を拡張させ、医用画像化に付随する、更なる該媒質の継続的注入を行うことなく該腔を医用画像化し得る。良好な画質が、該媒質が液状化するまで(それは、画像が悪くなるか該媒質が失われることにより検査状態

50

が悪くなる時点である)、典型的に得ることが可能である。該媒質は、継続的な注入の必要が全くなく子宮腔を全体的に検査するのに十分な時間を得ることを目的とするが、より長時間、該検査を行うことが必要ならば、第二または更なる追加的な適用を一般的に行い得る。

【0038】

図面の簡単な説明

図1Aおよび1Bは、それぞれ、患者#1に行った通常の超音波検査および本発明を使用した超音波検査を示す。図1Bは、図1Aでは見られない子宮内膜ポリープ(10)の陽性結果を示す。組織学的にポリープの存在を確認した。

【0039】

図2Aおよび2Bは、それぞれ、患者#2に行った通常の超音波検査および本発明を使用した超音波検査を示す。図2Bは、図2Aでは見られない子宮内膜ポリープまたは子宮筋腫(11)を示す陽性結果を示す。組織学的にポリープの存在を確認した。

【0040】

図3Aおよび3Bは、それぞれ、患者#3に行った通常の超音波検査および本発明を使用した超音波検査を示す。図3Bは、図3Aでは見られない子宮内膜ポリープ(10)を示唆する陽性結果を示す。組織学的にポリープの存在を確認した。

【0041】

図4Aおよび4Bは、それぞれ、患者#4に行った通常の超音波検査および本発明を使用した超音波検査を示す。図4Bは、図4Aでは見られない子宮内膜ポリープまたは子宮筋腫(11)を示唆する陽性結果を示す。組織学的にポリープの存在を確認した。

【0042】

図5および6は、本発明を使用した他の2人の患者の子宮鏡検査の結果を示す。図5は子宮ポリープ(12)を示し、図6は子宮の癒着または癒痕(13)を示す。両方の結果とも、その後外科的子宮鏡検査法により確認した。

【0043】

本発明の詳細な説明

本発明は、身体または器官の腔の、検査、評価、診断、治療、観察、および検診などの目的の医用画像法で媒質として使用する便利の良いコントラスト強調組成物を提供する。該腔が、空っぽであるが拡張および開いてはおらず、空っぽのバルーンと同様に潰れ、折り込まれる傾向にあるという点で典型的に「仮想的な腔」である。

【0044】

その方法には、例えば、超音波検査、内視鏡検査、MRI、X-線、ヒステロサルピンググラム(HSG)、CTスキャンが含まれる。特定の方法を確実に行え、該方法に相当となるように、媒質は、生理食塩水または同様の注入物のコントラスト強調特性を供し得る。該コントラストを強調する効果は、例えば生理食塩水または同様の溶液により生ずる「黒色」の中間相、またはEchovistのような高音波発生溶液により生ずる「白色」の中間相から得ることができる。何れの場合においても、コントラスト剤により生ずる中間相は、様々な濃さの灰色で表示される周囲の構造とは異なる。コントラスト強調が望ましいか否かにかかわらず、該媒質はまた、該方法の間に著しい漏れがなくまたは継続的または定期的な再充填の必要がなく所定の位置にとどまる能力を有する一方、該方法が完了するのに十分な時間経過後に相または粘性が変化するか、またはその他の態様にて完了時に身体または器官の腔から簡単にそして容易に排泄されまたは除去される能力を有し得る。

【0045】

媒質を注入するための圧力が下がると患者の苦痛は和らぐ。本発明の媒質は、子宮頸部およびチューブからの継続的な漏れに打ち勝つ必要がないため、典型的により低圧でおよび従来技術の媒質よりも圧力を掛ける時間が短くて注入され得る一方、身体または器官の腔は十分に拡張し得る。この圧力の低下および加圧時間の短縮化は患者の苦痛を最少限にするのに役立つ。更に、該方法において該チューブを介して骨盤腔中へ大量に漏れる(spillage)ことがなくなり、更に、本発明を使用する方法によって苦痛は除かれることになる

10

20

30

40

50

。

【0046】

本発明は、観察、診断、治療または他の目的の何れかを目的とする、以下に限らないが、x線、超音波、CTスキャンまたはMRIのような従来の「画像化」法、HSGまたはCTスキャンのような放射線撮影検査、または内視鏡のような直接の可視化技術を含む種々のタイプの医用画像法に有用となる。

【0047】

上記考察のように、妊婦に行う超音波検査の場合、羊水が子宮内コントラスト強調物としての役割をし、陰性または「黒色の」音波面領域(sonic interface)を供することとなる。妊娠していない子宮では、子宮腔にはコントラスト面領域(contrasting interface)が無く、潰れることにより生じた子宮の折り目、および小さな空隙により容易に可視化することができない。詳細な画像を得ることができない。それ故、正常および病態画像(ポリープ、または粘膜下筋腫など)がしばしば不鮮明となり、最終的な診断ができない。

【0048】

ヒステロソノグラフィーは妊婦における超音波検査と似ており、良好な画質が得られる。しかし、ヒステロソノグラフィーは煩わしく、時間がかかり、そして不便であり、典型的に2人以上で実施する必要がある。本発明では、ヒステロソノグラフィーにおいて鍵となる利点を供し、これら主たる問題点をさけるべく創意工夫した。

【0049】

高音波発生(「白色」)媒質を用いるヒステロソノグラフィーは、子宮の病状および卵管の構造(開通性)の検査に推奨されている。使用する製品(Echovist、および同様の製品)は、腔内注射および心臓超音波検査でのコントラスト強調用に設計されたものである。産科および婦人科でのその使用は追加的なものであった。これらの製品は液体であり、ちょうどNaCl溶液のようにその手順により注入する必要がある。

【0050】

経験上、これらの製品は、ポリープおよび粘膜下筋腫のような子宮内の病状の確認ではNaClより優れているわけではないことがわかった。医師の中には、シャドーイング効果が生じやすいため生理食塩水のほうが望ましいと考えるものもいる。しかし、卵管検査では、白色コントラストは、生理食塩水溶液のような陰性(「黒色」)媒質よりも幾分優れていた。そうは言うものの、卵管解剖学的検査でのこれらの製品の価値には疑問が残る。未だHSG(x線)のほうが優れているためである。我々は、「白色」製品を卵管機能の試験に使用し得ることを証明し得ると考える。

【0051】

本発明の特定の実施態様では、相シフト子宮コントラスト媒質(PSCM)を用いており、ヒステロソノグラフィーで得られる子宮画像の画質に匹敵する一方、通常の腔超音波検査の使用は簡単となり、非常に容易となる。例えば、以下の実施例1参照。通常の卵移植カテーテルを子宮内に挿入するとき、該媒質は濃厚であり、適度に腔を拡張する。使用する特定のPSCM(水の音波特性を有する)は、陰性または「黒色」のコントラストを供し、子宮内膜ポリープおよび/または粘膜下筋腫のような腔内で突き出た構造を鮮明に可視化する。相シフト特性を有していることから、該PSCMは後にそれ自体の温度が上昇し体温に到達し液状化する。一旦、液体になると、子宮の拡張は終了し、該PSCMは排泄される。

【0052】

それ故、本発明の特定の実施態様は、「白色」または「黒色」コントラスト強調特性を有する、子宮超音波検査法用の水性ゲルであり得る。該ゲルは、超音波検査の間、子宮腔にとどまることができる。所定の時間、一般的に約3-10分で、該ゲルは液状化し、子宮の蠕動により該子宮腔から排泄される。この排泄は、ヒステロソノグラフィーのような、従来技術において生理食塩水の注入によって、子宮からまだ漏れ出していなかった残りを排泄させるのに似ている。

【0053】

ある実施態様において、時限的な粘性は温度に依存する。例えば、室温またはそれより

10

20

30

40

50

低い温度のその組成物は、子宮に挿入されたとき、体温(粘性を喪失する温度)に到達するまで初期の高い粘性を有しており、その温度によって液体となり、容易に排泄される。これにより、通常の子宮内人工授精(intrauterine insemination)(IUI)に必要な清浄手順および予防措置および全ての子宮内手順を用い、該IUIで受精卵輸送に使用する簡単なプラスチックカテーテルに似たものを用い子宮内膜腔(endometrial cavity)中に約2-7ccの子宮ゲルを注入することができる。

【0054】

超音波検査法では、カテーテルおよび検鏡を取り除き、そして超音波検査を膣および腹部超音波検査の全てにおいて通常通りに行う。子宮ゲルは、十分な時間、超音波検査が完了するまで粘性を有しており、その一方、従来、複雑な「第三の手」が必要なヒステロソノグラフィー法のみによって得られていたコントラスト強調と同様の強調が利点となる。

10

【0055】

子宮鏡検査法では、同一タイプの媒質が典型的に使用され得るが、一般的にコントラスト強調を供する必要はない。代わりに、その媒質は通常光学的に透明であり得る。

【0056】

子宮鏡検査法では、子宮腔の内部の様子を直接可視化する。該方法では、子宮は人為的に拡張させる必要がある。子宮の潰れた、折りたたまれた壁ではなく全体像を得るためである。使用される装置(子宮鏡)は、照明を提供し子宮腔内を可視化する光ファイバースystemと、該腔を拡張するのに十分な圧力の溶液または気体を注入する機構とが組み合わされており、それにより子宮壁を見ることができる。子宮頸管への挿入に伴う苦痛を最小限にするため、診断目的にのみに制限されるオフィスヒステロスコピーを用い装置を小型化する。しかし、小型化は、現在の子宮鏡の複雑さ故に、特に注入装置と光学システムとを組み合わせる必要があるために制限される。これら工学的制限が要因となって、オフィスヒステロスコピーでは未だに相当に痛みを伴い、そのため、その通常のおよび頻繁な使用の障害となっている。

20

【0057】

子宮鏡を小型化し該方法による痛みを和らげようとする試みによって、コンタクトヒステロスコピー(contact hysteroscopy)が開発された。コンタクトヒステロスコピーは、子宮腔を拡張させることなく頸管内および子宮内膜の粘膜を直接可視化することからなり、そのため、該腔の全体像が得られるということはない。この場合、単一のガラスカラム(注入装置を有する鞘はない)を搭載した硬質なスコープは、頸管内および子宮内膜の粘膜を直接可視化する。光学増幅システムを用いて観察した場合、該粘膜(頸管内および子宮内膜)の組織学的診断がある程度可能となる。このため、コンタクトヒステロスコピーは、癌、出血の組織学的要因のスクリーニングに用いられ、また子宮内膜日付診断(functional dating)に用いられる可能性もある。しかし、子宮腔は拡張していないため、コンタクトヒステロスコピーでは、子宮内膜ポリープまたは粘膜下筋腫(外科的な除去を必要とする機能不全性子宮出血(DUB)で最もよくある解剖学的要因)に必要な全体像は得られない。

30

【0058】

子宮腔の内視鏡検査において、拡張させるための液体または気体を注入する必要性を除くべく、光学的に透明な、相シフト媒質(PSM)を使用し得る。その新規媒質は例えば室温では十分粘性があり、内視鏡検査において子宮腔を拡張する特性を有する。数分の後、体温に到達すると液状化し、子宮腔から自然に排泄される。

40

【0059】

かかる一時的なゲル相、または他の有用媒質の粘性は上に説明したように熱感受性であるか、別の態様にて一定時間後に液体組成物に変化し得る。好ましくは、該媒質は、半固体または固体(ゲルのような)から液体に変化する相または粘性シフト特性を有している。該媒質の物理的特性のうちの該変化の特性(および該変化のタイミングおよびきっかけ)は1以上の要因に依存し得る。例えば、形態変化のきっかけとなり得る要因は、pH、温度、剪断力(shear)または圧力の変化、更なる物質(例えば、塩、溶媒、酸性物質または塩基

50

性物質)の存在、電位の適用、または単なる時間の経過のような種々の状態に基づき得る。一旦、該媒質が液状化すると、その変化した特性により、相シフト過程の完了によって任意の液体のように排泄される。

【0060】

媒質の特定組成物に依存して、その媒質は、超音波画像における陰性(黒色)または陽性(白色)の何れかのコントラスト付加物を提供し得る。該媒質の相シフトまたは粘性シフト特性は、子宮のような身体または器官の仮想腔の超音波画像または内視鏡検査用の画像強調物としての使用に好ましい。

【0061】

本発明の熱感受性または他の一時的な粘性は、医薬組成物に有用な特定成分の特定のゲル形成特性に由来し得るものである。例えば、カルボマー934P、またはカルボマー974Pのような特定のポリマーは、「一時的な」粘性を供する本発明の方法に有用となり得る。これらポリマーまたは他の成分は、例えば、低温では粘性のある組成物中において一時的に粘性があるが体温またはそれに近い温度になると液状化する製剤、または僅かな時間粘性でありその後液状化する製剤の提供に有用であることが判る。更に、望ましいならば、例えば、抗感染性剤、放射線不透過性剤、粒状性を低下する薬剤または他に該組成物の見た目をよくする薬剤、または保存剤のような、他の製剤またはアジュバントもまた該組成物に加えられ得る。

【0062】

もちろん、本発明は、当業者に容易に理解できるようにより広く応用可能である。例えば、他の身体または器官(腔または子宮腔以外)の超音波または内視鏡検査もまた、本発明の使用によって容易になるだろう。同様に、X線またはMRIのような他の医用画像法もまた、本発明の使用によって利益が得られ得る。

【0063】

加えて、一時的な粘性または固体性は本発明の殆どの実施態様で重要となるが、該組成物の液状化または更には変換のための厳密な機構または手段自体は重要ではない。該媒質は投与時当初は粘性があり、次いで比較的短時間および予測可能な時間内に液状化するが、でなければ該方法が完了するのに十分な時間経過後容易に除去される限りにおいて、液状化または他の相もしくは粘稠度への変換は、例えば、上記考察したように温度変化によって、または単に一定時間経過後に、または他の薬剤の添加によって生じ得る。もちろん、本発明は、要求通り所定の場所にとどまるのに十分な粘性がある組成物であれば、該組成物の粘性または粘稠性が変化することなく排泄または除去され得る組成物を用いても実施可能である。

【0064】

本発明が子宮鏡検査法による使用を提供または支持する利点としては、特に以下のものが含まれる：

1. 溶液または気体の継続的な注入の必要のない子宮鏡検査法；
2. 注入装置(チューブ、さや等)がない、より小さな直径の子宮鏡装置の開発、プラスチックまたは他の物質の使用が可能となり、使い捨て装置の開発が容易とされ得る。これら新規な簡単なオフィスヒステロスコープ(office hysteroscope)(使い捨てかまたは使い捨てではない)は、ビューイングカメラ(viewing camera)に連結し、その後、インスタントビューイング(instant viewing)し、そして画像または連続画像を記録し得る。

【0065】

該媒質はまた、体腔中への導入前に固体または半固体であるものでも、または体腔中へ導入されることにより固体または半固体にシフトし得るものであってもよい。該媒質はまた、導入前またはその後は半固体または固体であるが、相シフトを生じ該媒質を液状化する要因となる他の物質(例えば、塩、酸性または塩基性の物質、または溶媒)の導入によって相シフトし得るものであってもよい。

【0066】

望ましい相または粘性の特性を供する該媒質組成物に有用な成分には、以下に限らない

10

20

30

40

50

が、ポリマー(カルボマー、メチルセルロース、ゼラチン、糖、ペクチン、デンプン、高分子量ポリエチレングリコールなど)、およびコロイドクレイ(colloidal clays)(ベントナイトまたはトラガカントゴム)が含まれる。揺変性混合物はまた、該媒質と同じぐらいに有用となり得ると考えられる。その無機物質の混合物は拡張剤として使用し得、可視化しやすくする。

【0067】

理想的には、画像強調製品は、子宮粘膜および生殖体にとって可能な限り非毒性のものである。該製品の変形型は、超音波検査法のような画像法での使用のため、「陰性」および「陽性」コントラスト強調特性を有するよう開発されるべきである。

【0068】

陰性コントラスト強調物は、典型的に、子宮内膜下子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、および子宮癒着および奇形のような子宮腔中で突き出る、子宮の病状(しばしば機能不全性子宮出血または不妊症の要因となるようである)を確認するのに最も適している。陽性コントラスト強調物は典型的に画像化、例えば、ファロピウス管の画像化に有用となる。陰性および陽性コントラスト強調物の使用は、特定の状況下で行い得るならば、連続的に、または組み合わせて、二重コントラスト画像化に役立ち得る。

【0069】

陽性コントラスト製品の臨床適用の可能性は、Echovistのような従来の陽性超音波コントラスト強調物において提案されている使用よりも広範となる。Echovistは卵管の解剖学的所見を可視化するのに使用されるのであるが、我々の陽性超音波コントラスト強調物はまた、卵管の生理の研究、例えば、性周期中期における初期の逆行収縮(retrograde contractility)(すなわち、膣、子宮頸から基底部分/卵管へ)による精子輸送の研究に有用となるだろうと考えている。または、陽性コントラスト強調物を使用すれば、子宮蠕動による子宮内容物の排泄が正常であり本来の順方向(子宮頸方向)であるべき月経時の子宮収縮の研究に用いられるだろう。子宮超音波コントラスト強調物の他の変形型は、性周期の中期における子宮およびファロピウス管方向への精子の正常な移動を検査する際の膣から卵管への輸送の研究用として設計され得る。もちろん、別の用途もまた当業者にとっては自明である。

【0070】

同様に、溶液または気体を継続的に注入する必要のないオフィスヒステロスコープを行える可能性により、現在のものよりも遙かに小さい装置の開発のような、当分野における新しい可能性が開かれた。その方法の際に伴う痛みおよび苦痛が、検査件数が増えない主な理由であるため、非常に小さい装置が使えるかもしれないという可能性は重要である。現在、約半分の大きさの装置(直径)を使用して、注入システムと注入管と光ファイバーを分離する同軸鞘を収容するものを作成している。

【0071】

子宮鏡検査法が連続的な注入システム(溶液または気体)を必要としないならば、子宮腔を可視化する革新的な新規技術オプションの開発ははるかに容易となる。システムは、プラスチックの光ファイバーのみを装置(患者から別患者に使う際に再度滅菌する必要のある高価で使い捨てできない装置ではなく、安価で使い捨てできる子宮内装置または付加装置となり得る)に使用することにより開発され得る。これらのより小さい装置は、子宮内人工授精に使用される現在のプラスチックカテーテルの大きさにまで近づけ得、子宮腔を該媒質で満たした後に該装置を該子宮腔中に痛みなしに導入できる。その利点により、例えば、ポリープまたは子宮内膜下子宮筋腫のような、よくある子宮内の病状を検査するか、または不妊性の女性において可能性ある子宮内膜異形(ポリープなど)の検査をするための診断・診査で、より日常的にその方法を用いることができる。

【0072】

故に、拡張させるための溶液または気体を継続的にまたは頻繁に注入する必要もなく子宮鏡検査法を行える発明は、実に痛みを緩和しそれ故日常的に使用されることから、子宮鏡検査法を根底から変えてしまう可能性がある。更には、新規で、かなり簡単でより小さ

10

20

30

40

50

く、使い捨て可能な装置であって、更なる便利および利点を得られる該装置を開発できる可能性がある。

【0073】

図1から6は、超音波および子宮鏡検査法において、本発明を使用した結果である。図1A、2A、3A、および4Aは、4人の患者に行った通常の超音波(コントラスト媒質なし)の画像である。図1B、2B、3B、および4Bは、同一患者の画像であって、本発明を使用したヒステロソノグラフィーで得られた画像である。それぞれの場合において、本発明の使用により、従来のヒステロソノグラフィーの困難性および不便さもなく、通常の超音波検査では観察されなかったポリープまたは子宮筋腫が見られた。

【0074】

そして図5および6は、本発明を使用した子宮鏡検査法を2人の患者に行った際に得られた画像である。これらの方法により、通常、子宮鏡検査法が原因となる困難性、苦痛および不便さもなく、従来の子宮鏡検査と同一の鮮明さで重篤な生理的異常が見られた。

【実施例】

【0075】

サンプル製剤は以下のように調製し得る。カルボマー934P 3gを室温で純水900ml中に加え、その間、その水は攪拌する。全ての該カルボマーが該水中に混ざると、ソルビトール10gを添加し、それによって粒状化を抑制し得る。適当量の純水(総体積1000mlとなるように)および塩化ナトリウム(得られた生成物を等張性および等浸透性(isosmolar)とするため)を混合物に加える。次いで、生じる粘質物を、15-30分間、低い剪断力で迅速に混合する。該混合物を、泡が割れるような攪拌はせずに、30分間静置させる。水酸化ナトリウムでpH7.4となるように調整する。該混合物を脱気する。

【0076】

以下の実施例1および2は、市場で入手可能な類似の組成物を使用した試験である。Lacryvisc(商標)は、Alconにより製造される眼用のゲルであり、0.3%カルボマー934P、ソルビトール、水酸化ナトリウム(pH緩衝液)、塩化ベンザルコニウム(保存料)および純水が含まれる。Lacryviscを華氏約35-40度に冷却し、その後、これらの手順を行うべく子宮に注入した。しかし、一般的に、(1)使用前に冷却する必要が無く、(2)最後に滅菌され、それ故、保存料が不要である製剤を使用するのが好ましいであろう。

【0077】

実施例1：コントラスト超音波 - 患者53名

設計 - 実施可能性の予備的研究を不妊症の女性および機能性子宮出血を伴う女性に行った。

【0078】

材料および方法 - 不妊性(n=27)またはDUB(n=26)であるとして医者にかかっている53名の女性について調査した。従来の膣超音波検査を行った後、全員にコントラスト超音波検査を受けてもらった。このために、陰性(黒色)の相シフト子宮コントラスト媒質(PSCM)3-7ccを、3.5Fr ydman胎芽輸送カテーテルを用い子宮腔に注入した。次いで、子宮カテーテルを取り除き、更なる膣超音波検査を行った。

【0079】

結果 - 該女性全てにおいて、子宮腔中の「黒色」面領域(interface)は3.5mm厚以上となったまま、子宮腔は3分以上拡張した。患者全てにおいて、子宮の拡張および媒質は10分後に消失した。DUBの女性26名のうち21名がコントラスト超音波により子宮内の病状が見られ、その後、子宮鏡検査法および組織学的方法により確認された。そのうち14名が、従来の膣超音波検査では決定的な診断ができなかった。

【0080】

考察 - 本発明のゲルを用いる検査は痛みを伴わなかった。患者は苦痛を訴えることはなく、痛みを伴う薬物療法の必要もなかった。

【0081】

結論 - これにより、一定時間、子宮腔を適度に拡張する新規PSCMの開発によって音波 -

10

20

30

40

50

透過性(「黒色」)中間相が得られることがわかる。これによって、「コントラスト超音波」映像が得られ、ポリープおよび子宮筋腫のような子宮内構造の陽性診断が非常に向上する。PSCMを使用する子宮のコントラスト超音波により子宮超音波検査法が根底から変わり得る。使用の容易性および一般的な経腔超音波検査の容易性が維持されつつ、ヒステロソノグラフィーと同一の画質が得られるからである。

【0082】

実施例2：子宮腔の内視鏡映像 - 患者7名

設計 - 光学的に透明な相シフト媒質(「PSM」)を用いる実施可能性の予備的研究を、外科的子宮鏡検査を受ける予定のある女性で行う。

【0083】

材料および方法 - PSM試験は、7名の女性に、予定している外科的子宮鏡検査の直前に行った。患者の子宮頸が拡張した後、通常の胎芽輸送カテーテルを用い、子宮腔にPSM 7-10ccを注入した。該胎芽輸送カテーテルを除いた後、従来の子宮鏡を導入し、注入システムを連結することなく内視鏡検査を行った。直接の可視化が完了した後、拡張溶液の注入を用い、従来の子宮鏡検査法を行った。

【0084】

結果 - 挿入時にPSMの粘性により僅かに拡張した子宮腔を、全体的内視鏡検査法で容易に検査できた。PSMの粘性によってまた、子宮粘膜から出血した血液(映像をぼやけさせる)とは混ざらない。ポリープおよび突き出た粘膜下筋腫が、1人および3人、それぞれ確認された。思いもよらず子宮癒着が1人確認された。残る2人は、開通性の病状は見られなかった。徐々にPSMの温度が上昇し、通常体温にまで到達すると(3分を超えた後)、粘性および子宮腔の拡張は無くなり、それ故、内視鏡による該腔の更なる映像化はできなくなった。その後、全ての場合において、従来の子宮鏡検査法によって内視鏡検査の調査結果を確認した。

【0085】

考察 - 全体的な子宮腔の映像が検査を通して良好であり、病状は全ての場合で陽性であった。調査結果を記録するため全ての症例の写真を撮った。直後に行った後の子宮鏡検査法により確認した。我々が知る限りでは、これは、溶液または気体の注入または拡張を行うことなく、全体的(コンタクトではない)子宮鏡検査法を行った最初の例である。

【0086】

結論 - これらの結果により、拡張する液体または気体の注入を行う必要なしに子宮腔の内視鏡映像を得るためのPSMの使用可能性が確認される。この革新には、子宮のオフィス内視鏡検査(office endoscopy)の根底を変えてしまう可能性がある。

【0087】

原型型媒質は、子宮頸拡張(該媒質の望ましくない排泄を最小化する)および麻酔なしで行うオフィスヒステロスコピーで試験する。

【0088】

実施例3：陽性および陰性コントラスト子宮ゲル

陰性コントラストゲルにより、子宮超音波のコントラストの強調の使用に特に好適である。その陰性媒質は、粘膜下筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜癒着(瘢痕)、子宮奇形、および子宮内膜に反映される(endometrial repercussion)および/または超音波検査にて現れる全ての子宮の病状の診断が容易となる。該陰性ゲルにより、一方または両方のファロピウス管の一部または全てを画像化し得ることも可能である。

【0089】

経口避妊などにより子宮がプロゲステロンまたはプロゲスチンにさらされると、プロゲステロンおよびプロゲスチンによる子宮弛緩性のため、ゲルの存在は長引くようである。そして子宮および卵管の他の型の画像化(例えば、MRIおよびCTスキャンによるものを含む)の陰性コントラストの強調について、更なる可能性ある適用が探索されるだろう。

【0090】

陽性コントラスト媒質もまた有用である。陽性コントラスト製剤では、その陽性超音波コントラスト特性は、校正した気体バブルまたはマイクロスフェア、マクロポリサッカライド/デンプンなどのような音波屈折性粒子から生ずるようである。

【0091】

Echovistのような他の陽性超音波コントラスト製品を用いる場合、本発明の陽性コントラスト熱感受性ゲルは、ファロピウス管の近隣部分の可視化に特に有用となるだろう。また、今ある製品とは対照的に、我々の陽性コントラスト子宮コントラストゲルによってまた、卵管構成単位での収縮性の生理および病態生理の評価が容易となるだろう。例えば、胎芽輸送カテーテルを用い子宮腔に入れた陽性ゲルは、ゲルのエコー発生性を供するために保持されている空気の粒子(air particle)または他の物質の卵管通過を評価することにより、ファロピウス管方向への実際の移動をモニターし得る。種々の試験を行い、精子輸送を評価するために、空気泡または微小粒子の最適な大きさを容易に決定し得る。

10

【0092】

陽性コントラストゲルに関する他の可能性ある応用は明かであろう。その適用には、例えば子宮内容物の逆行輸送の可視化を改善するための種々の陰性コントラストゲル関連型が含まれる。陽性強調コントラストを用いる超音波画像化の可能な応用には、子宮内膜症または月経困難症のような特定の子宮運動異常、およびまだ解明されていない生殖の種々の問題と関連する病状の検査および治療が含まれる。

【0093】

診断用の子宮ゲル(陽性または陰性コントラスト)は、胎芽毒性(embryotoxicity)のないように設計されるであろう。pH、重量オスモル濃度および他の関連の物理的性質を変えた後、媒質の胎芽毒性について、マウスの胎芽系統、必要と考えられるならばヒトの胎芽系統(Swedenで利用可能なもの等)の細胞2つにおいて検査されるだろう。胎芽毒性が無ければ、医師は、子宮収縮機能の検査のような、卵管機能を機能的に検査するために、該子宮ゲルを使用することができる。これには、排卵時の逆行収縮、黄体期の子宮休止(uterine quiescence)、および卵胞期初期(月経)に通常多い排泄性順行収縮の検査が含まれる。該ゲルが妊婦にとって絶対的に安全であるとは言えないならば、生殖に悪影響を与えることのないように妊娠していない女性で使用の安全性を確認する試験が行われるであろう。そのゲルは、何れの方法の使用であっても簡単に安全に製剤化し得ると我々は考える。

20

【0094】

実施例4：子宮超音波検査における本発明の使用に係る最初の所見

媒質の物理的特性(固体、半固体、またはゲル状)により、子宮腔(通常「仮想」腔のみである)が相対的に拡張し、それより、その表面の画像が改善される。該媒質の特性については、実際にはどのように使用するかが重要となる。該固体/半固体の特性により、超音波検査の完了に必要な十分な時間、子宮腔の相対的な拡張が維持される。その後の、該媒質の液化化または他の放出により、その媒質は、月経時の血液のような、なんらかの他の液体のように子宮から自然に排泄される。

30

【0095】

該媒質の超音波検査の特徴(エコー発生性または「陰性コントラスト」を減少させるか、またはエコー発生性または「陽性コントラスト」を強調するか何れか)によって、超音波により様々な濃さの灰色で示される周囲構造(子宮内膜および子宮筋層)とのコントラストが強調される。

40

【0096】

そのため、卵管の画質の向上が以下により得られる：

1. 子宮腔の拡張、その一方、検査に必要な時間、コントラスト媒質は十分に保持される、
2. 子宮腔中において陰性コントラスト媒質(黒色)または陽性コントラスト媒質(白色)を用いた、該コントラストの強調。

【0097】

例えば以下の状況において、子宮検査に本発明を特に適当に使用し得る：

50

1. 子宮ポリープおよび／または粘膜下筋腫のような、子宮腔内に存在する解剖病理学的の確認

2. 卵管の解剖学的病状の確認およびその開通性の検査(特に、「陽性」子宮相シフトコントラスト媒質を用いる)

3. 以下を含む、収縮および子宮内容物排泄の異常パターンに係する子宮および卵管の機能的な病状の確認

a) 精子輸送の欠失および不妊性／低妊性(sub-fertility)と係する卵胞期後期での逆行収縮の異常

b) 子宮内容物(月経による血液)の減少において子宮収縮が重要な役割をする場合の月経時の収縮異常、逆流性出血(retrograde bleeding)および子宮内膜症を生ずるか、またはそれらを伴う可能性がある

4. 子宮腔を拡張させるための液体または気体状溶液(gaseous solution)を継続的または散発的に注入する必要のない子宮鏡検査診断の実施、気体または液体を注入しない真正の非コンタクトヒステロスコピーが行える

5. 超音波以外の子宮画像化、例えば、ヒステロサルピンゴグラム(HSG)、CT(コンピューター断層撮影)スキャンおよびMRIによる画像化の実施。HSGの場合、相シフトコントラスト媒質とX線コントラスト溶液(ヨウ素ベースまたは他のもの)との混合により、医師は、該溶液を吹き込む必要が無くなり、代わりに該溶液を子宮腔に直接入れ得る。

【0098】

実施例5：子宮以外の器官における本発明の使用

例えば以下の状況において、子宮以外の器官の検査に本発明を適当に使用し得る：

1. 子宮およびファロピウス管以外の器官の画像化用のコントラスト強調物(陽性または陰性)として、検査の間、コントラスト強調特性を持続すること

2. 洞のような正常な体腔、または瘻管のような異常なものおよび／または他の集合体(collections)の画像化のための一時的な拡張の提供

3. 超音波で他の体腔を調査するためのコントラスト強調物、およびCTスキャン、MRI、およびX線のような他の形態の医用画像法として

4. 正常な体腔または瘻管のような異常な体腔内で行う内視鏡検査。

【0099】

実施例6：本発明の媒質の他の可能性ある使用

本発明はまた、他の形態のコントラスト媒質と組み合わせて使用し得る。例えば、該媒質は、ヨウ素および他の形態のX線コントラスト剤と組合せ得る。その組合せによって、子宮腔およびファロピウス管のような、身体または器官の腔中での存在が長くなり、外圧源を存続させる必要が無く、気体または液体を注入することも無くその腔は拡張する。

【0100】

本明細書において記載した何れかおよび全ての刊行物および特許出願は、本発明属する分野の当業者の技術レベルを示している。それにより、本明細書に記載の全ての刊行物および特許出願は、引用により本明細書に組み込まれるものとする。

【0101】

本発明は、本明細書に開示および記載の通りの構成に限られるわけではないと理解すべきである。従って、適当な修飾は全て、当業者ならば本明細書で示した開示によって、またはそれらに記載の通常の実験によって容易に行うことができ、該修飾は添付の特許請求の範囲によって決定される本発明の精神および範囲内にあると考える。

【図面の簡単な説明】

【0102】

【図1A】図1Aは、患者#1に行った通常の超音波検査を示す。

【図1B】図1Bは、患者#1に行った本発明を使用した超音波検査を示す。

【図2A】図2Aは、患者#2に行った通常の超音波検査を示す。

【図2B】図2Bは、患者#2に行った本発明を使用した超音波検査を示す。

【図3A】図3Aは、患者#3に行った通常の超音波検査を示す。

10

20

30

40

50

- 【図 3 B】図 3 B は、患者#3に行った本発明を使用した超音波検査を示す。
 【図 4 A】図 4 A は、患者#4に行った通常の超音波検査を示す。
 【図 4 B】図 4 B は、患者#4に行った本発明を使用した超音波検査を示す。
 【図 5】図 5 は、本発明を使用した患者の子宮鏡検査の結果を示す。
 【図 6】図 6 は、本発明を使用した患者の子宮鏡検査の結果を示す。

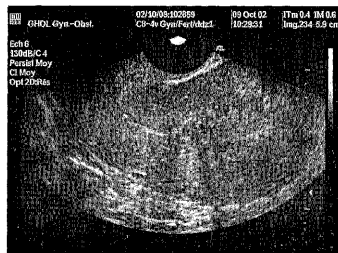


FIGURE 1A

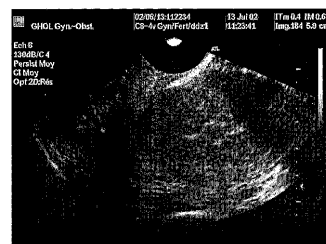


FIGURE 2A

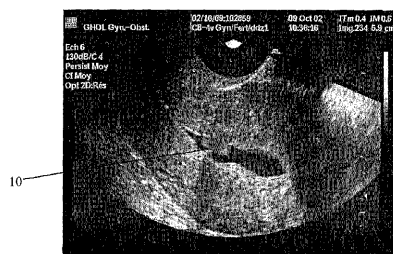


FIGURE 1B

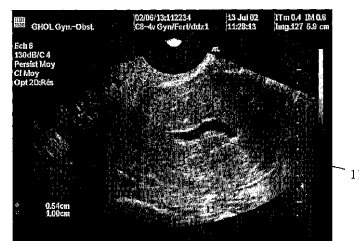


FIGURE 2B

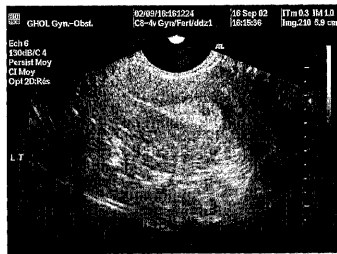


FIGURE 3A



FIGURE 4A

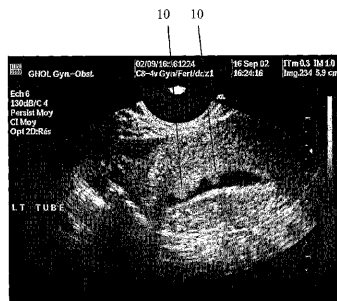


FIGURE 3B

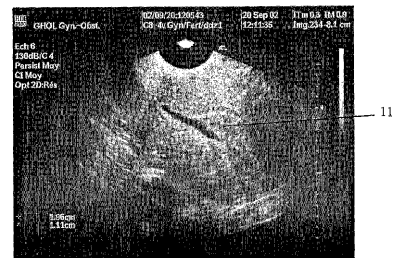


FIGURE 4B

【 図 5 】



FIGURE 5

【 図 6 】

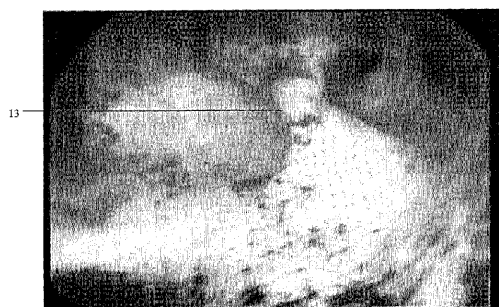


FIGURE 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 03/04834
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K49/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 07417 A (MOLECULAR BIOSYSTEMS INC) 14 April 1994 (1994-04-14)	1-4,6-9, 11-13, 25-30
Y	claims; table A	1-4,6-9, 11-13, 25-30
X	RONCUZZI R ET AL: "EVALUATION OF THE DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF A VISCOSE WATER-SOLUBLE CONTRAST MEDIUM FOR HYSTEROSALPINGOGRAPHIC EXAMINATION IN FEMALE STERILITY" ATTUALITA DI OSTETRICA E GINECOLOGIA, SOCIETA EDITRICE UNIVERSO, ROMA, IT, vol. 14, no. 6, November 1968 (1968-11), pages 605-630, XP008020940 ISSN: 0004-7317 page 605, paragraph 2	1-4,6-9, 11-13, 15,25-30
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but 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 *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 February 2004		Date of mailing of the international search report 09 MAR 2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5815 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Vadot, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/04834

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 034 796 A (AKAIKE TOSHIHIRO ; NIHON SCHERING K K (JP)) 13 September 2000 (2000-09-13) -Page 6 paragraph 23 - Page 7, paragraph 30 page 2, paragraphs 2,5,7 -page 4, paragraph 10; claims; examples 3,4 ---	1-30
X	NL 9 400 762 A (T G WIERSMA) 1 December 1995 (1995-12-01) page 2, line 12,13,17-20 -page 3, line 15,16,29-35; examples ---	1-4,6-9, 11-15, 25-30
X	DE 858 457 C (HERBERT SCHOEN DR; WERNER HAASE KARLSRUHE DR; EGON KRUSE KARLSRUHE DIPL) 8 December 1952 (1952-12-08) examples ---	1,3,6,8, 11-13, 16,20, 24-30
Y	WO 95 08351 A (MOLECULAR BIOSYSTEMS INC) 30 March 1995 (1995-03-30) claims; examples ---	1-4,6-9, 11-13, 25-30
Y	WARREN P S ET AL: "THE LIQUID-FILLED STOMACH - AN ULTRASONIC WINDOW TO THE UPPER ABDOMEN" JOURNAL OF CLINICAL ULTRASOUND, NORMAN HOUSE, DENVER, CO, US, vol. 6, no. 5, 1 October 1978 (1978-10-01), pages 315-320, XP002042204 ISSN: 0091-2751 Materials and methods ---	1-4,6-9, 11-13, 25-30
Y	KNOPP M V ET AL: "EINFLUSS VON VISKOSITAET, KANUELENGROESSE UND TEMPERATUR BEI DER MASCHINELLEN KONTRASTMITTELAPPLIKATION IN DER COMPUTER- UND MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE EFFECTS OF VISCOSITY, CANNULA SIZE AND TEMPERATURE IN MECHANICAL CONTRAST MEDIA ADMINISTRATION IN CT A" ROFO - FORTSCHRITTE AUF DEM GEBIET DER RONTGENSTRAHLEN UND DER BILDGEBENDEN VERFAHREN, THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, vol. 163, no. 3, September 1995 (1995-09), pages 259-264, XP008020943 ISSN: 1438-9029 "Einleitung", last sentence "Ergebnisse", first paragraph "Abbildung 2" "Diskussion" ---	1-4,6-9, 11-13, 25-30

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/04834

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RUBIN D L ET AL: "INFLUENCE OF VISCOSITY ON WIN 39996 AS A CONTRAST AGENT FOR GASTROINTESTINAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING" INVESTIGATIVE RADIOLOGY, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 30, no. 4, April 1995 (1995-04), pages 226-231, XP008020947 Last paragraph of the introduction part Paragraph "Contrast agents" and "Study design" Table 2 Discussion, last paragraph	1-4, 6-9, 11-13, 25-30
A	SHIRK ET AL.: "The use of low-viscosity fluids for hysteroscopy" THE JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF GYNECOLOGIC LAPAROSCOPISTS, vol. 2, no. 1, 1994, pages 11-21, XP008020934 the whole document	
A	OPHIR J ET AL: "CONTRAST AGENTS IN DIAGNOSTIC ULTRASOUND" ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 15, no. 4, 1989, pages 319-333, XP000611239 ISSN: 0301-5629	
A	DAVIES A C ET AL: "THE USE OF A LOW-OSMOLALITY CONTRAST MEDIUM IN HYSTEROSALPINGOGRAPHY: COMPARISON WITH A CONVENTIONAL CONTRAST MEDIUM" CLINICAL RADIOLOGY, LIVINGSTONE, HARLOW, GB, vol. 36, no. 5, September 1985 (1985-09), pages 533-536, XP008020938 ISSN: 0009-9260	
A	HAAGE P ET AL: "GADOLINIUM CONTAINING CONTRAST AGENTS FOR PULMONARY VENTILATION MAGNETIC RESONANCE IMAGING PRELIMINARY RESULTS" INVESTIGATIVE RADIOLOGY, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 37, no. 3, March 2002 (2002-03), pages 120-125, XP008020948	

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/04834

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BROWN M C ET AL: "FOLEY CATHETER TECHNIQUE FOR HYSTEROSALPINGOGRAPHY: POTENTIAL DIAGNOSTIC ERROR" EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 6, no. 3, August 1986 (1986-08), pages 226-227, XP008020937 ISSN: 0720-048X Conclusions -----	
A	EKELUND L ET AL: "COMPARISON BETWEEN TWO RADIOGRAPHIC CONTRAST MEDIA FOR HYSTEROSALPINGOGRAPHY" ACTA OBSTETRICIA AND GYNECOLOGICA SCANDINAVICA, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. 60, no. 4, 1981, pages 393-394, XP008020939 ISSN: 0001-6349 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/04834

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

As a result of the prior review under R. 40.2(e) PCT,
no additional fees are to be refunded.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP 03 04834

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 16-24 are directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body

Continuation of Box I.2

Present claims 1-13,25-30 relate to a product/method defined by reference to a desirable characteristic or property, namely:

- the composition has an initial viscosity sufficient to remain in place within the cavity for a period of time sufficient,
- the composition has subsequent reduced viscosity or consistency that is sufficiently reduced so as to allow the medium to be easily expelled or removed,
- the medium has properties that render the composition suitable for use in vaginal ultrasound examinations,
- the medium liquefies or decreases in viscosity in response to a particular change in temperature
- the medium provides negative contrast enhancement
- the medium provides positive contrast enhancement
- the medium does not need to be continually or frequently administered during the imaging procedure.

The claims cover all products/methods having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products/methods. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product/method by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely page 14 of the description, lines 26-30 and examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a

International Application No. PCT/EP 03 04834

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

International Application No. PCT/EP 03 04834

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-13,16-30

A medical imaging composition for use in medical imaging procedures; use of an image enhancing medium in the manufacture of a composition for use in a medical imaging procedure or in the manufacture of an image enhancing composition for use in a medical imaging procedure; an agent for use in a medical imaging procedure.

2. Claims: 14,15 (all partially)

A medical imaging composition for use in medical imaging procedures, wherein the composition further comprises adjuvants or treating agents such as an anti-infective agent.

3. Claims: 14,15 (all partially)

A medical imaging composition for use in medical imaging procedures, wherein the composition further comprises adjuvants or treating agents such as a radio opaque agent.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/04834

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9407417	A	14-04-1994	AU 5321694 A EP 0669823 A1 WO 9407417 A1 US 5373846 A	26-04-1994 06-09-1995 14-04-1994 20-12-1994
EP 1034796	A	13-09-2000	AU 735018 B2 AU 6311798 A EP 1034796 A1 NZ 500273 A US 6372194 B1 CN 1256634 T WO 9841241 A1	28-06-2001 12-10-1998 13-09-2000 21-12-2001 16-04-2002 14-06-2000 24-09-1998
NL 9400762	A	01-12-1995	NONE	
DE 858457	C	08-12-1952	NONE	
WO 9508351	A	30-03-1995	US 5385147 A CA 2172404 A1 EP 0720487 A1 JP 2918692 B2 JP 8511033 T WO 9508351 A1	31-01-1995 30-03-1995 10-07-1996 12-07-1999 19-11-1996 30-03-1995

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,M W,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,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 ドミニク・ドゥ・ツィーグラ

スイス、ツェーハー - 1 2 9 3 ベルビュー、シュマン・デ・モリー 2 2 番

F ターム(参考) 4C061 AA16 BB01 CC00 DD00 GG11

4C085 HH09 JJ02 KB30 KB41 KB68 LL12

4C096 AA11 AB04 AD19 FC14

4C117 XA01 XB01 XD27 XE43 XE44 XE45 XE46 XR07 XR08 XR09

XR10

4C601 BB02 DD30 DE06 DE07 EE04 EE09 FE07 GC05