

(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2014-523263

(P2014-523263A)

(43) 公表日 平成26年9月11日 (2014.9.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 9/007 (2006.01)	A 6 1 F 9/00 5 2 0	4 C 6 0 1
A 6 1 B 8/10 (2006.01)	A 6 1 B 8/10	
A 6 1 B 8/06 (2006.01)	A 6 1 B 8/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2014-511616 (P2014-511616)	(71) 出願人	308013333
(86) (22) 出願日	平成24年5月21日 (2012.5.21)		ドヘニー アイ インスティテュート
(85) 翻訳文提出日	平成26年1月17日 (2014.1.17)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 90
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/038900		033 ロサンゼルス サン パブロ ス
(87) 国際公開番号	W02012/162272		トリート 1450
(87) 国際公開日	平成24年11月29日 (2012.11.29)	(74) 代理人	110001173
(31) 優先権主張番号	61/488,505		特許業務法人川口国際特許事務所
(32) 優先日	平成23年5月20日 (2011.5.20)	(72) 発明者	フマユーン, マーク・エス
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・912
(31) 優先権主張番号	61/577,525		06、グレンデイル、スリーピー・ホロウ
(32) 優先日	平成23年12月19日 (2011.12.19)		・プレイス・2757
(33) 優先権主張国	米国 (US)	F ターム (参考)	4C601 DD03 DD13 DE06 FF12 FF20
			GA09 GA40 GB04 GB14 GB44
			GC02 GC03 GC10

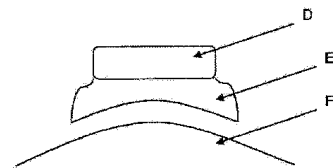
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼球用超音波プローブ

(57) 【要約】

治療および/または診断に適用する、眼球用超音波のためのデバイス、システムおよび方法が提供される。一態様において、形および周波数に基づいて、眼に使用するために独自に構成されている眼球用プローブが開示されている。眼球用プローブは、超音波エネルギーに加えて、センサー機能、光学機能または他の機能を備えた多機能性であり得る。

Figure 12c:



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ハウジングおよび前記ハウジング内に含有されるトランスデューサ素子を含む眼球用超音波プローブであって、トランスデューサ素子が、約 10 MHz 未満の周波数を有する超音波エネルギーをもたらす、眼球用超音波プローブ。

【請求項 2】

超音波エネルギーが、約 5 MHz 未満の周波数を有する、請求項 1 に記載の眼球用超音波プローブ。

【請求項 3】

眼球外用プローブである、請求項 1 に記載の眼球用超音波プローブ。

10

【請求項 4】

眼球内用プローブである、請求項 1 に記載の眼球用超音波プローブ。

【請求項 5】

自己保持型である、請求項 1 に記載の眼球用超音波プローブ。

【請求項 6】

固定手段をさらに含む、請求項 1 に記載の眼球用超音波プローブ。

【請求項 7】

ハウジングが、ディスク、半円、三日月、くさびまたは輪の形である、請求項 1 に記載の眼球用超音波プローブ。

【請求項 8】

20

ハウジングが、遠位端を有する細長い形であり、前記遠位端が、ディスク、半円、三日月、くさびまたは輪の形であるプローブヘッドを含む、請求項 1 に記載の眼球用超音波プローブ。

【請求項 8】

センサーをさらに含む、請求項 1 に記載の眼球用超音波プローブ。

【請求項 9】

光学部品をさらに含む、請求項 1 に記載の眼球用超音波プローブ。

【請求項 10】

光学部品がレーザーである、請求項 9 に記載の眼球用プローブ。

【請求項 11】

30

ハウジングおよび前記ハウジング内に含有されるトランスデューサ素子を含む眼球用プローブであって、前記ハウジングが細長くまたは平たく、ならびに前記平たいハウジングまたは細長いハウジングの遠位端が、ディスク、半円、三日月、くさびまたは輪の形である、眼球用プローブ。

【請求項 12】

自己保持型である、請求項 11 に記載の眼球用プローブ。

【請求項 13】

固定手段をさらに含む、請求項 11 に記載の眼球用プローブ。

【請求項 14】

センサーをさらに含む、請求項 11 に記載の眼球用プローブ。

40

【請求項 15】

光学部品をさらに含む、請求項 11 に記載の眼球用プローブ。

【請求項 16】

光学部品がレーザーである、請求項 15 に記載の眼球用プローブ。

【請求項 17】

超音波エネルギーを眼に送達するためのシステムであって、眼球用超音波プローブおよびプロセッサを含み、前記眼球用超音波プローブが、約 1 から約 10 MHz までの周波数を有する超音波エネルギーをもたらす、システム。

【請求項 18】

眼の血流の疾患または障害を治療するための方法であって、閉塞を軽減または除去する

50

ために、微細気泡を網膜血管内の前記閉塞に供給することおよび本発明の眼球用超音波プローブを使用して、超音波エネルギーを眼に適用することを含み、前記超音波エネルギーが、約 1 から約 10 MHz までの周波数を有する、方法。

【請求項 19】

疾患または障害が、網膜静脈閉塞症である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

微細気泡が、約 1 から約 10 ミクロンまでの直径を有する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

超音波プローブが、ディスク、半円、三日月、くさびまたは輪の形である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 22】

超音波プローブが、ディスク、半円、三日月、くさびまたは輪の形であるプローブヘッドを含む遠位端を有する細長い形である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 23】

観察手段を使用して、微細気泡または超音波エネルギーの適用前、適用中または適用後の閉塞を観察することをさらに含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 24】

1 つ以上の追加の治療を、眼に施すことをさらに含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

眼の血流の疾患または障害を治療するための方法であって、閉塞を軽減または除去するために、微細気泡を網膜血管内の前記閉塞に供給することおよび本発明の眼球用超音波プローブを使用して、超音波エネルギーを眼に適用することを含み、前記微細気泡が、約 1 ミクロンから約 10 ミクロンまでの直径を有する、方法。

20

【請求項 26】

超音波エネルギーが、約 1 から約 10 MHz までの周波数を有する、請求項 25 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2011 年 5 月 20 日に提出された米国仮特許出願第 61/488,505 号、発明の名称「Ocular Ultrasound Probe」および 2011 年 12 月 19 日に提出された米国仮特許出願第 61/577,525 号、発明の名称「Ocular Ultrasound Prob」の優先権を主張する。これらの出願は両方とも、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

本発明は、治療および / または診断に適用する、眼球用超音波のためのデバイス、システムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0003】

眼が適切に機能するには、血管系からの栄養を必要とする。血流が途絶えると、視力の低下を招き、失明に至る可能性もある。さまざまな疾患および障害が、眼の血流に途絶を引き起こすことがある。

40

【0004】

網膜静脈閉塞症 (RVO) は、血餅が網膜組織内の静脈内の循環を緩徐にするかまたは停止させる状態である。主に 2 つのタイプの RVO が存在する。網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) は、網膜の大静脈の閉塞に伴って生じる。網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) は、網膜の分枝静脈の閉塞に伴って生じる。RVO は、2 番目によく見られる網膜血管疾患であり、世界的にも、失明の重要な原因である。米国単独では、RVO の新たな症例が、毎年 150,000 例発生する。

【0005】

50

RVOのための種々の薬理学的および非薬理学的治療が探究されてきた。薬理学的治療は、全身性/硝子体内血栓溶解薬、硝子体内トリウムシノロン(SCORE:網膜静脈閉塞症のための標準ケア対コルチコステロイド; Ozurdex、Allergan)および硝子体内抗-VEGF(ベバシズマブ、ラニビズマブ、ペガブタニブを含む。BRVOのための非薬理学的治療は、制限された鞘操作(limited sheath manipulation)、黄斑部レーザーおよび鞘切開術を含む。CRVOのための非薬理学的治療は、レーザー/外科的網脈絡膜吻合術、後部強膜輪鞘切開術(posterior scleral ring sheathotomy)、撓側眼神経切離術および網膜静脈カニューレを含む。RVO治療への外科的アプローチは、技術的に難しいが、成功した場合には、意義深い結果を生み出す。

10

【0006】

Fawzi他による米国特許出願公開第2009/0030323号、発明の名称「Ultrasonnd and Microbubbles in Ocular Diagnostics and Therapies」は、網膜血管内の閉塞域の位置を突き止めるためにおよび損傷を引き起こしている血餅を壊すために、造影超音波を適用するための方法、システムおよび技術を記載した。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許出願公開第2009/0030323号明細書

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

眼の血流が途絶えることによって引き起こされる、RVOを含む疾患および障害のための改良された治療が依然として必要とされている。

【0009】

(発明の要旨)

【課題を解決するための手段】

【0010】

本明細書において開示されているのは、治療および/または診断に適用する、眼球用超音波のためのデバイス、システムおよび方法である。一態様において、本発明は、本明細書において記載されているような、眼球外または眼球内使用のために構成され得る眼球用超音波プローブである。

30

【0011】

第一の実施形態において、本発明は、ハウジングおよびハウジング内に含有されるトランスデューサ素子を含む眼球用超音波プローブであって、トランスデューサ素子が、約10MHz未満の周波数の超音波源を備えるプローブである。特定の実施形態において、超音波周波数は、約5MHz未満である。

【0012】

第二の実施形態において、本発明は、ハウジングおよびハウジング内に含有されるトランスデューサ素子を含む眼球用超音波プローブであって、超音波エネルギーの適用および超音波エネルギーが適用される部位の観察が同時に可能になるように構成されているプローブである。

40

【0013】

第三の実施形態において、本発明は、使用中、すなわち超音波エネルギーの適用中に、自己保持型またはもともと自己保持型である眼球用超音波プローブである。特定の実施形態において、自己保持型の眼球用超音波プローブは、固定手段をさらに含む。詳細な実施形態において、固定手段は、接着物またはストラップである。

【0014】

第四の実施形態において、本発明は、水晶体への超音波エネルギーの送達を有利に限定

50

しながら、眼に超音波エネルギーを適用することができるように構成されている眼球用超音波プローブである。

【0015】

眼球用超音波プローブの構成は、使用の条件に従ってさまざまであってよい。一実施形態において、本発明は、ディスク、半円、三日月、くさびまたは輪の形をしたハウジングまたはプローブヘッドを含む眼球用超音波プローブである。特定の実施形態において、眼球用プローブは、超音波浴とともに使用するために構成されている。

【0016】

眼球用超音波プローブは、場合によって、プローブが患者の眼と接触しているかどうかを、使用者が判断することを可能にするためのセンサーをさらに含み得る。センサーは、別の表面との接触を決定するのに使用することで知られている任意の適したセンサーであってよい。一実施形態において、センサーは、患者との接触点での圧力または抵抗を、感知または測定することができる。特定の実施形態において、センサー手段は、機械的バネまたは電氣的バネである。

【0017】

本発明の眼球用超音波プローブは、場合によって、光学部品をさらに含み得る。一実施形態において、光学部品は、画像化部品である。別の実施形態において、光学部品は、レーザーである。

【0018】

眼球用超音波プローブは、場合によって、RFID部品、例えば、RFIDタグまたはRFIDリーダーをさらに含み得る。

【0019】

第五の態様において、本発明は、眼球用超音波プローブおよびプロセッサを含む、超音波エネルギーを眼に送達するためのシステムである。

【0020】

第六の態様において、本発明は、眼の血流の疾患または障害を治療するための方法であって、閉塞を軽減または除去するために、微細気泡を網膜血管内の閉塞に供給することおよび本発明の眼球用超音波プローブを使用して、超音波エネルギーを眼に適用することを含む方法である。

【0021】

一実施形態において、疾患または障害は、網膜静脈閉塞症である。

【0022】

場合によって、方法は、微細気泡または超音波エネルギーの適用前、適用中または適用後の閉塞を観察することをさらに含む。

【0023】

場合によって、方法は、1つ以上の追加の治療を、眼に施すことをさらに含む。

【0024】

本開示の態様は、事実上例証とみなされるべきであり、限定とみなされるべきではない添付の図面と一緒に読むと、以下の説明から、より十分に理解される。図面は必ずしも一定の縮尺ではなく、その代わりに強調されているのは本開示の原理である。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】網膜静脈の虚脱および硬化を示す図である。

【図2】血栓を取り除くための、超音波を使用した微細気泡の空洞化を示す図である。(出典: Cerevas t Therapeutics, Inc.)

【図3】網膜血管中における微細気泡の流れを示す超音波画像である。

【図4】ウサギにおけるフルオレセイン血管造影からの画像であり、網膜血管の正常な灌流(上列)、光血栓症(中央列)および超音波分解治療後の再灌流(下列)を示す画像である。

【図5】微細気泡支援超音波を用いて処置された網膜血管の血管造影を示す画像である。

【図 6】微細気泡支援超音波を用いて処置された網膜血管の血管造影を示す画像である。

【図 7】網膜のドップラー画像を示す図である。

【図 8】平均静脈血速度を描くグラフである。

【図 9】微細気泡支援超音波を用いた処置後の網膜酸素の正常化を描くグラフである。

【図 10】微細気泡支援超音波を用いた処置後の光コヒーレンストモグラフィを示す画像である。

【図 11】微細気泡支援超音波を用いて処置された網膜血管の血管造影を示す画像である。

【図 12 a】閉じた眼瞼に置かれていることを示す、例示的なディスク形の眼球外用超音波プローブ (A) を示す図である。

【図 12 b】ある特定の例示的な実施形態に従って、例示的な眼球用超音波プローブおよびパネセンサーを示す図である。

【図 12 c】ある特定の例示的な実施形態に従って、例示的な超音波プローブ、浴およびヒト対象を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0026】

ある特定の実施形態が図面に描かれているが、当業者であれば、描かれている実施形態が例証するためのものであり、示されているものの変化例および本明細書に記載されている他の実施形態が、本開示の範囲内で想像および実行され得ることを認識している。

【0027】

本明細書において開示されているのは、治療および診断に適用する、眼球用超音波のためのデバイス、システムおよび方法である。

【0028】

超音波プローブ

眼球に使用するために構成されている超音波プローブが、本明細書において提供される。眼球用超音波プローブは、眼球外用超音波プローブまたは眼球内用超音波プローブであり得、いずれの場合にも、ハウジングおよびハウジング内に含有されるトランスデューサ素子を含む。

【0029】

トランスデューサ素子は、プローブの超音波要素を提供する。典型的には、トランスデューサは、電気エネルギーを超音波エネルギーに、超音波エネルギーを電気エネルギーに変換する、圧電性材料または単結晶材料である。圧電性材料は、セラミック、ポリマーまたは複合材料であり得る。詳細な実施形態において、トランスデューサ素子は、ジルコン酸チタン酸鉛 (PZT) である。

【0030】

本発明の眼球用超音波プローブに使用するためのトランスデューサは、形、サイズおよび/またはプローブハウジング内の方向定位を含む構造がさまざまであってよい。PZT トランスデューサは、特に、これらの能力に基づいて、成形されることが望ましい。本発明の一実施形態において、トランスデューサ素子の形は、ハウジングの形によってさまざまである。トランスデューサの構造はまた、超音波プローブの形に基づいてさまざまであってよく、直線型、水平型または垂直型である可能性がある。

【0031】

眼球用プローブは、単一のトランスデューサ素子または複数のトランスデューサ素子を含む得る。複数のトランスデューサが単一のプローブ内に利用される場合、トランスデューサは、ケーシング内に、規則正しくまたは不規則に間隔が置かれ得る。特定の実施形態において、複数のトランスデューサは、直線型アレイに構成される。

【0032】

能動素子の厚さは、トランスデューサの周波数、すなわち、1秒間に完成される周波の数を決定し、これは典型的には、キロヘルツ (KHz) またはメガヘルツ (MHz) で表される。一般に、薄い材料は高い周波数を有するが、厚い材料は低い周波数を有する。低

10

20

30

40

50

い周波数は、より長い波長と関連し、一般に、材料において、より深く透過する。特定の実施形態において、本発明の眼球用超音波プローブは、約 20 μm 未満、約 15 μm 未満、約 10 μm 未満または約 5 μm 未満の厚さを有する P Z T トランスデューサ素子を有する。

【0033】

一実施形態において、本発明の眼球用超音波プローブは、約 1 から約 20 MHz までの範囲の周波数を発生する。特定の実施形態において、眼球用超音波プローブは、約 1 から約 10 MHz までの周波数を発生する。別の特定の実施形態において、眼球用超音波プローブは、約 9、約 8、約 7、約 6、約 5、約 4、約 3、約 2 または約 1 MHz 未満の周波数を発生する。詳細な実施形態において、眼球用超音波プローブは、約 5 MHz 未満の周波数を発生する。特定の実施形態において、周波数は、約 10 MHz 未満であり、メカニカルインデックス (MI) は、約 0.5 より小さい。

10

【0034】

超音波は、一般に、集束方式または指向方式で適用され得、集束は、特定の点における力学的波の収束を指す。強度、持続時間および共振周波数は、例えば、画像診断に使用する、これに対して治療的に使用するなど、所望の特定の結果に従って変更され得る。

【0035】

眼球用プローブの構成は、ハウジングの形、トランスデューサの形、ハウジング内に含有される任意の追加の部品およびこれらの方向定位ならびに超音波システム内の 1 つ以上の追加の部品へのハウジングの外部接続をさまざまに指し、使用の条件によって決定される。

20

【0036】

ハウジングの形はさまざまであってよい。例示的な実施形態において、ハウジングは、一般に、近位端および遠位端を有する細長い形を有する。この細長い実施形態において、トランスデューサは、一般に、プローブヘッドと称される、プローブの遠位端（すなわち、患者の眼に最も接近した所）に配置される。プローブヘッドは、トランスデューサから患者の体、すなわち、眼における標的位置へと超音波エネルギーを方向付けるように構成されている。ヘッド部分は、ディスクもしくは円形、半円形、三日月形、三角形／くさび形または輪／円環形であり得る。ハンドル／グリップ部分は、ハウジングの近位端に位置し、使用者がケーシングを把握して、超音波プローブを治療部位に近接した場所に置くことができるように構築され得る。ハンドル／グリップ部分は、入および切を含めた、プローブを操作するための、パラメータを変える電気スイッチを含むことができる。無線ではない実施形態において、データおよび電力を転送するためのコードは、典型的には、超音波プローブの近位端から伸びている。

30

【0037】

別の実施形態において、眼球用プローブは、細長くはなく、比較的平たい。平たいまたは比較的平たいという用語は、上部の面、底部の面および側壁を有する超音波プローブであって、底部および上部の面が側壁の高さを超える幅を有するプローブを記載するのに使用される。底部の面は、超音波の適用中に、患者に最も近接している表面を指し、すなわち、その面から、ハウジング内に含有されるトランスデューサ素子によって発生中の超音波エネルギーが送信される。この実施形態によると、平たいまたは比較的平たいプローブハウジングは、ディスクもしくは円形、半円形、三日月形、三角形／くさび形または輪／円環形であり得る。

40

【0038】

特定の実施形態において、眼球用プローブは、患者の体の外部表面に、例えば、治療される患者の眉または閉じた眼瞼に置くために構成されている眼球外用プローブである。プローブは、細長くても平たくてもよい。プローブが細長い場合、プローブヘッドは、外部体表面に置くために構成される。プローブが平たい場合、ハウジング自体は、外部表面に置くために構成される。図 12 (A) は、患者の閉じた眼瞼に置かれた、ディスク形の超音波プローブを示す。

50

【 0 0 3 9 】

別の実施形態において、超音波プローブは、眼球内使用、すなわち、眼の内部における使用のために構成される。使用が、内部または外部である場合、超音波プローブ（または必要に応じて、プローブと組み合わせて使用される浴）の形は、眼表面または眼窩の形／輪郭によって決定される。プローブハウジングが細長い場合、プローブヘッドの形は、眼表面または眼窩によって決定される。プローブが平たいまたは比較的平たい場合、ハウジングの形は、眼表面または眼窩によって決定される。例示的な超音波プローブは、コンタクトレンズに類似した半球形を有することができる。例示的な超音波プローブは、眼表面の部分を覆うことができ、コンタクトレンズが装着されるのと同じ／類似の位置に置くことができる。超音波プローブは、眼表面に沿って、種々の位置に動かすことができることも企図される。別の特定の実施形態において、超音波プローブは、眼窩に使用するために構成されている。例えば、超音波プローブは、眼表面のほとんどまたはすべてを覆うことができる。例示的な超音波プローブは、患者の眼瞼にぴったり適合する外輪を含む。

10

【 0 0 4 0 】

一実施形態において、眼球用超音波プローブは、有利には、使用者が超音波エネルギーの適用および同観察、すなわち、超音波エネルギーが方向付けられている標的部位の観察を同時に行うことを可能にする。例示的な実施形態において、超音波プローブは、超音波技師または使用者が、超音波の適用中または超音波プローブが、顕微鏡もしくは他の観察機器を使用した超音波適用のための場所にある間に、眼を観察することができるように構成されている。特定の実施形態において、超音波プローブは、使用者が、顕微鏡または他の観察機器を使用した超音波治療中に、患者の眼を詳しく調べることができる、半円形、円環形、三日月形またはくさび形を有する。

20

【 0 0 4 1 】

別の実施形態において、眼球用超音波プローブは、有利には、水晶体への超音波エネルギーの送達を限定しながら、超音波エネルギーを眼に送達することができる。すなわち、プローブの形は、水晶体を避けながら、超音波エネルギーを眼の内部の標的部位に送達することができるようなものである。例えば、円環形プローブは、円環面のオープンセンター部分が、患者の眼の固有のレンズを取り囲み、これによって、超音波エネルギーに曝されないようにするように、患者の眼に置くことができる。

【 0 0 4 2 】

本発明の一態様によると、眼球用超音波プローブは、自己保持型またはもともと自己保持型であり、自己保持型は、超音波が適用されている間に、使用者がプローブを適当な位置で握る必要が全くなしに、または他のことで必要とされる長期の間に、使用の部位の位置に固定された状態であり続ける能力を指す。この自己保持型プローブは、眼球外または眼球内用プローブであり得、ハウジングの構造のためにおよび／または1つ以上の固定手段の使用のために、手助けなしのまたは比較的手助けなしの保持が可能である。

30

【 0 0 4 3 】

一実施形態において、超音波プローブは、有利には、方法が実施されるように、使用者または技師が、超音波プローブを握る必要を制限するかまたは取り除くように構成されている。使用中にプローブを握る必要は、標準的なプローブによって必要とされる期間中（例えば、約60分、約45分、約30分、約15分、約10分または約5分未満）完全に除去されるかまたはある程度まで減じられる。例えば、例示的な超音波プローブは、固定手段または付着デバイスを使用して、標的、すなわち、患者の眼に近接して置くことができる。例えば、付着デバイスは、使用者または患者のいずれもが、適用中に、超音波プローブを適所に置くまたは握ることが必要とされないように、超音波プローブを保持し得る。特定の実施形態において、固定手段は、プローブおよび／または患者の表面に適用される接着物である。接着物は、例えば、単層または複層接着物であり得る。接着物は、単回使用／付着が可能であり得、または接着物は、超音波プローブの再配置の際に再び封じられ得る。代替の実施形態において、付着デバイスは、超音波プローブを標的位置に接して、物理的に適所に固定するために、患者によって身に付けられている装置またはデバイス

40

50

を含むことができる。例示的な付着デバイスは、超音波プローブを患者の眼の適所に固定するためのストラップまたはヘルメットを含むことができる。例えば、付着デバイスは、弾性帯もしくは布帯によって患者の頭部の周囲に取り付けられる眼帯（「海賊眼帯」）に類似してまたは接着ガーゼ包帯として構成され得る。

【0044】

例示的な自己保持型の超音波プローブは、ドーナツ形、ディスク形、半円形、三日月形、くさび形または輪／円環形であり得る。

【0045】

一実施形態において、本発明は、自己保持する能力がプローブハウジングの構造または形によって提供されまたは1つ以上の固定手段をさらに含む、自己保持型の眼球外用プローブである。固定手段は、（プローブまたは患者または両方に適用される。）接着物またはストラップを含むがこれらに限定されない、任意の適した手段であり得る。特定の実施形態において、眼球外用プローブは平たく、患者によって身に着けられている場合に、プローブを患者の眉または閉じた眼瞼に置く海賊眼帯タイプの固定手段の内部に適合する。

【0046】

例示的な実施形態において、自己保持型の超音波プローブは、角膜に類似し、患者の眼の表面に置かれ、患者の眼瞼にまたは患者の眼瞼の近くに適合するための輪郭を示し得る眼球内用プローブである。例示的な自己保持型の眼球内用超音波プローブは、コンタクトレンズに類似した半球形を有することができる。例示的な超音波プローブは、眼表面の部分を覆うことができ、コンタクトレンズが置かれるのと同じ／類似の位置に置くことができる。超音波プローブは、眼表面に沿って、種々の位置に動かすことができることも企図される。別の特定の実施形態において、超音波プローブは、眼窩に使用するために構成されている。例えば、超音波プローブは、眼表面のほとんどまたはすべてを覆うことができる。例示的な超音波プローブは、患者の眼瞼にぴったり適合する外輪を含む。一実施形態において、自己保持型の眼球内用超音波プローブは、患者の眼瞼が閉じられている場合に操作可能である。

【0047】

超音波プローブは、単独でまたは水浴もしくはゲル浴などの浴と組み合わせて使用され得る。超音波プローブは、浴または浴内の支えに取り付けられ得、いずれの場合にも、特にこの方法のために構成され得る。浴を使用することによって、音波検査者が患者の眼の正面に超音波を集束させることができる。例えば、特定の実施形態において、超音波プローブが、1 MHzなどの低周波数で機能している場合、身体構造上、患者の眼の正面、例えば、小柱網（角膜の基部の周囲に位置する眼における組織であり、眼のための排水管をもたらす。）に集束させることが困難となることがある。浴を使用することによって、超音波プローブと標的組織／構造との間の距離が増加し、これによって、超音波を標的組織／構造に集束させることができる。特定の実施形態において、例示的な超音波プローブは、前眼の構造のために、浴と併せて使用することができる。特定の実施形態において、例示的な超音波プローブは、緑内障の治療のために、浴と併せて使用することができる。例示的な浴は、コンタクトレンズに類似した眼窩に置かれるように構成されている。図12Cにおいて説明されている別の例示的な実施形態は、超音波プローブ（D）を浴（E）に取り付けることができ、次いで、眼（F）に接触して置かれることを示す。超音波プローブは、浴に（例えば、組立て式によって）または単に浴内の支えに取り付けられ得る。

【0048】

例示的な実施形態において、超音波プローブは、超音波部品（例えば、トランスデューサ）および光学部品の両方を含むことができる。光学部品は、画像化部品または治療部品であることができる。光学部品は、例えば、光源を含むことができる。この光源は、当業者に知られている任意のものであってよく、光ファイバー、発光ダイオード（LED）、キセノンアークランプ、ハロゲン電球、レーザーなどを含むが、これらに限定されない。特定の実施形態において、超音波プローブは、患者の体の上において発光するための内蔵式光ファイバーを有する。一実施形態において、光源は、可視光スペクトルの範囲の波長

10

20

30

40

50

を有するエネルギーを発する。他の実施形態において、光源は、可視光スペクトルの範囲外の波長を有するエネルギーを発する。例示的な超音波プローブは、トランスデューサおよび光学部品のための別個のコンパートメントまたはハウジングを有し得る。代替の実施形態において、トランスデューサおよび光学部品は、単一の単位で収容される。一実施形態において、超音波プローブは、超音波適用中に、人体部分を同時に視覚化することができるように設計される。一実施形態において、超音波プローブは、超音波を顕微鏡および/またはデジタル観察システムとともに使用することができるように、超音波と光学的観察とを組み合わせる。一実施形態において、超音波は、光コヒーレンストモグラフィ（OCT）において使用するために構成されている。

【0049】

例示的な実施形態において、超音波プローブは、眼球用ではない用途に使用するために構成されている。例えば、プローブは、超音波または超音波撮像能力が所望される、体の他の領域に使用され得る。特定の実施形態において、本明細書においてさらに記載されているように、超音波プローブは、血餅または閉塞の存在を診断するために、超音波エネルギーを提供する。特定の実施形態において、本明細書においてさらに記載されているように、超音波プローブは、微細気泡造影剤において、慣性のまたは不安定な空洞化を活性化するかまたは創り出すために、超音波エネルギーを提供する。別の特定の実施形態において、超音波プローブは、微細気泡造影剤において、慣性のまたは不安定な空洞化を活性化するかまたは創り出すために、超音波エネルギーを提供し、超音波分解が網膜の血流および網膜の構造に及ぼす効果を同時に観察することができる光学的観察を提供する。一例では、本明細書において記載されている超音波プローブを使用して、眼の血流がモニターされ得、出血などの副作用が確認され得る。別の特定の実施形態において、超音波プローブは、微細気泡造影剤における慣性のまたは不安定な空洞化および超音波分解が水晶体超音波吸引に及ぼす（超音波を用いるヒト水晶体の破壊）効果の同時観察を創り出すために、超音波および光学的観察を提供する。別の特定の実施形態において、超音波プローブは、超音波エネルギーが、造影剤または薬物もしくは色素標識を含有する微細気泡の慣性のまたは不安定な空洞化を活性化することができるかまたは創り出すために、超音波を提供する。別の特定の実施形態において、超音波プローブは、超音波エネルギーが、造影剤または薬物もしくは色素標識を含有する微細気泡の慣性のまたは不安定な空洞化を活性化することができるかまたは創り出すために超音波を提供し、超音波分解が眼の中への薬物および/または色素の放出に及ぼす効果を同時に観察することができる光学的観察を提供する。別の特定の実施形態において、超音波プローブは、微細気泡造影剤/色素剤（例えば、プロトポルフィリン）において、慣性のまたは不安定な空洞化を創り出すために、超音波（および場合によって、光学的観察）を、場合によって、色素を励起させるためのレーザーを同時適用して提供する。一実施形態において、超音波プローブは、眼球内レンズ計算の正確な測定および網膜などの眼球内構造ならびに腫瘍などの病理学的構造の正確な測定を可能にする。1つの特定の実施形態において、光学測定は、干渉法である。一実施形態において、超音波プローブは、超音波診断および超音波治療をレーザー診断およびレーザー治療と組み合わせることができるために、超音波とレーザーなどの光学測定とを組み合わせる。

【0050】

1つの例示的な実施形態によると、本超音波プローブは、取り外し可能な、使い捨てのおよび/または滅菌可能な先端/覆い表面を有する。先端/覆い表面は、前もってパッケージされ得る。一実施形態において、超音波プローブおよび/または取り外し可能な先端/覆い表面は、先端/覆いを超音波プローブに取り付けるためのツールとともにパッケージされる。

【0051】

一実施形態において、超音波プローブは、プローブが眼、例えば、眼瞼または眼表面と接触しているかどうかを、超音波器機または使用者が判断することを可能にするためのセンサーを含む。センサーは、患者と接触した場合に、プローブでの圧力または抵抗を、感

10

20

30

40

50

知または測定するためのデバイスを含むが限定されない、任意の適したセンサーであり得る。特定の実施形態において、センサーは、患者との接触点での圧力または抵抗を測定するための機械的バネまたは電気的バネを含む。例示的なセンサーは、トランスデューサを含む超音波プローブの部分における、ハウジングの周囲に位置する機械的バネまたは電気的バネを含む。例示的な実施形態において、センサーは、付着デバイスの内部に位置する機械的バネまたは電気的バネを含む。一実施形態において、バネは、加圧されて、機械的にまたは電氣的に眼、例えば、眼瞼または眼表面との接触を確認する輪形のバネである。例示的なセンサーは、超音波プローブ（Ｂ）およびバネ（Ｃ）を含めて、図１２（Ｂ）において説明されている。代替の実施形態において、超音波プローブは、超音波プローブまたは付着デバイスが、患者との接触によって引き起こされる、プローブまたは付着デバイスの表面における電場の変化を検出するためのセンサーを含むように、静電容量センサーを含むことができる。

10

20

30

40

50

【００５２】

一実施形態において、デバイスは、超音波システムをもたらすために、独立して立っているか追加の部品に接続されているかのいずれかである超音波プローブである。追加の部品は、例えば、増幅器、プロセッサ、ディスプレイデバイスおよびキーボードおよび／または他の入出力デバイスを含み得る。一実施形態において、超音波プローブは、追加の部品に無線で接続されている。特定の実施形態において、超音波プローブは、電力およびデータのための、超音波器機への無線通信のための、ブルートゥースモジュールまたは他の適した短距離用無線デバイスを含む。

【００５３】

別の実施形態において、本発明は、超音波エネルギーを眼に送達するためのシステムであって、超音波プローブおよびプロセッサを含むシステムである。追加の部品は、超音波プローブから放出される周波数、振幅または振動の持続時間を変更するためのトランスデューサコントローラ、ディスプレイ、入力機能（例えば、キーボード）、情報記憶デバイスおよび／またはプリンターを含んでいてもよい。

【００５４】

超音波プローブを含む、システムまたはシステムの任意の部品は、無線周波数認識（ＲＦＩＤ）技術を、場合によって使用し得る。詳細な実施形態において、超音波プローブは、例えば、超音波器機または医薬品のバイアル上に存在するＲＦＩＤタグを読み取ることができるＲＦＩＤリーダーを有し得る。別の実施形態において、超音波プローブは、ＲＦＩＤタグを有し得、ＲＦＩＤリーダーは、超音波リーダーから遠く離れた、超音波システムの別の部品の中に存在し得る。特定の実施形態において、超音波プローブは、トランスデューサおよび／またはハウジング上のＲＦＩＤまたは他の類似のマーキングが超音波器機によって認識される場合もしくはトランスデューサおよび／またはハウジングのＲＦＩＤおよび超音波プローブとともに使用される他の任意の関連部品（例えば、薬物バイアル、超音波ゲル）上のＲＦＩＤが両方とも超音波器機によって認識される場合に活性化される。

【００５５】

使用方法

本発明のデバイスおよびシステムは、当業者に理解されているように、さまざまな治療および診断適用に使用することができる。ある特定の実施形態において、デバイスおよび方法は、治療および／または診断適用に望ましい２重の機能性を提供する。

【００５６】

例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に開示されている眼球用超音波プローブまたはシステムを使用して、超音波エネルギーを眼に適用することによって、網膜静脈閉塞症などの眼の疾患または障害を診断する方法である。

【００５７】

別の実施形態において、本発明は、本発明の眼球用超音波プローブを使用して、網膜静脈閉塞症などの眼の疾患または障害を治療する方法である。特定の実施形態において、方

法は、治療有効量の微細気泡造影剤を患者に投与することおよび本明細書に開示されている超音波プローブまたはシステムを使用して、超音波エネルギーを眼に適用することを含み、超音波エネルギーが、約10MHz未満または約5MHz未満の超音波周波数で適用される。詳細な実施形態において、超音波エネルギーは、約10、約9、約8、約7、約6、約5、約4、約3、約2または約1MHzで適用され、メカニカルインデックス(MI)は、約0.5である。

【0058】

特定の実施形態において、超音波プローブは、微細気泡造影剤において、慣性のまたは不安定な空洞化を活性化するかまたは創り出すために、および場合によって、そのような超音波分解が網膜の血流および網膜の構造に及ぼす効果の同時観察を可能にするために使用することができる。一例では、本明細書において記載されている方法を使用して、眼の血流がモニターされ得、出血などの副作用が確認され得る。

10

【0059】

微細気泡は、極めて小さい、気体が満たされた脂質または脂肪であり、血流中に注入することができる気泡であり、これらは刺激されない限り、不活性のままである。微細気泡に方向付けられた超音波エネルギーまたは波は、微細気泡に振動を起こさせ、血流内に特有の反響を返させ、このことが、血管と周囲組織との間の劇的な差または高い「コントラスト」を生み出し、ひいては、臨床医が制限された血流の領域を視覚化することが可能となる。特殊ドップラー超音波は、血流の速度および量を測定するものであり、血餅によって引き起こされる閉塞の範囲および重症度をさらに正確に指摘することができる。一実施形態において、視覚化は、プローブの光学的な側面を利用して、さらに高められる。特定の実施形態において、方法は、直径約1から約10ミクロンまでを有する微細気泡を利用する。

20

【0060】

光学的視覚化の追加でさらに高められた造影超音波は、網膜血管内の閉塞域の位置を突き止めることを可能にするのみならず、損傷を引き起こしている血餅を壊すためにも使用することができる。いくつかの例において、超音波自体の振動効果は、血餅を取り除くに十分であり得る。他の例において、微細気泡は、音響エネルギーによって破裂し、血餅は、機械的に破砕される。損傷されている領域を確認し、治療することに加えて、超音波は、治療が血管に及ぼす効果をモニターするためのベースラインとして働き得る初期画像を生み出す。この初期画像は、プローブの光学的な側面を利用して、さらに高められ得る。

30

【0061】

一実施形態において、本発明は、網膜静脈閉塞症などの眼の疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする患者において、治療有効量の微細気泡造影剤を患者に投与することおよび本明細書に開示されている超音波プローブまたは超音波を使用して、超音波エネルギーを眼に適用することによる方法である。微細気泡は、例えば、静脈注射、眼球内注射または眼球外投与を含む、任意の適した方法によって患者に投与され得る。特定の実施形態において、微細気泡は、体循環の中に静脈注射によって送達される。別の特定の実施形態において、微細気泡は、カテーテルを通じて網膜血管内に送達される。別の特定の実施形態において、微細気泡は、眼球内注射によって送達される。その上さらなる実施形態において、微細気泡は、眼の表面上に気体の微細気泡懸濁液を含有する流体または液体の液滴を置くことによって、患者に投与される。

40

【0062】

超音波エネルギーは、全般にまたは集束方式または指向方式で適用することができる。強度、持続時間および共振周波数は、例えば、画像診断に使用する、これに対して治療的に使用するなど、所望の特定の結果に従って変更され得る。特定の実施形態において、周波数は、約1から約10MHzであり、メカニカルインデックスは、約0.5より小さい。詳細な実施形態において、周波数は、約9から、約8、約7、約6、約5、約4、約3、約2または約1MHzである。詳細な実施形態において、周波数は、約5MHz未満で

50

ある。

【0063】

数分から数時間までの範囲の期間後に、眼は、顕微鏡を使用して検査され、次いで必要であれば治療が継続され、またはそれが治療の最終目標を満たしている場合には、治療が中止される。治療の最終目標は、閉塞された血管中の還流またはレンズの破壊または眼圧（IOP）の低下を設定することができる。処置の終了時に、静脈注射ラインのみならず、超音波プローブも取り除かれる。

【0064】

場合によって、治療の方法は、治療領域を観察することを含む。治療領域は、治療前、治療中（すなわち、超音波エネルギーまたは他の治療の適用と同時に）または治療後に観察され得る。治療前または治療中に治療領域を観察することは、使用者が最適な方式で治療を進めることができ得るのに対して、治療後の観察は、使用者が治療の有効性を決定することができる。 10

【0065】

一実施形態において、方法は、人体部分の同時視覚化または画像化を含む。例えば、使用者は、超音波画像を使用して、患者の体の部分を視覚化すると同時に、開示されている光学素子を使用して、患者の体の部分を視覚化し得る。

【0066】

一実施形態において、超音波プローブは、外科手術または臨床検査中に、体の部分の中心に置かれる（例えば、外科手術または臨床検査中に、円環／輪形プローブまたはコンタクトレンズ形プローブを眼の上に置かれる。）。 20

【0067】

場合によって、治療の方法は、1つ以上の追加の治療ステップを含む。特定の実施形態において、方法はまた、本明細書に開示されている超音波プローブまたはシステムを使用して、レーザーエネルギーを眼に適用することを含む。特定の実施形態において、方法は、光音響、光励起または光凝固のうちの1つ以上を提供するために、レーザーエネルギーを眼に適用することを含む。

【0068】

一実施形態において、方法は、診断および治療を組み合わせる。特定の実施形態において、本発明は、網膜静脈閉塞症などの眼の疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする患者において、眼の血管内の閉塞域を確認するために、本明細書に開示されている超音波プローブまたはシステムを使用して、超音波エネルギーを眼に適用することによる方法である。 30

【0069】

一実施形態において、超音波プローブは、眼球内レンズ計算を正確に測定するためにおよび網膜などの眼球内構造ならびに腫瘍などの病理学的構造を正確に測定するために使用することができる。

【0070】

特定の実施形態において、超音波プローブは、微細気泡造影剤において、慣性のまたは不安定な空洞化を活性化するかまたは創り出すために、および場合によって、そのような超音波分解が網膜の血流および網膜の構造に及ぼす効果の同時観察を可能にするために使用することができる。一例では、本明細書において記載されている方法を使用して、眼の血流がモニターされ得、出血などの副作用が確認され得る。 40

【0071】

特定の実施形態において、超音波プローブは、薬物もしくは色素標識を含有する微細気泡において、慣性のまたは不安定な空洞化を創り出し、場合によって、そのような超音波分解が眼の中への薬物および／または色素放出に及ぼす効果の同時観察を可能にするために、（眼の脈管構造の内部を含む眼の内部にまたは水晶体物質もしくは小柱網を含む、眼の組織の内部に位置され得る。）微細気泡を活性化するのに使用することができる。一実施形態において、微細気泡は、治療薬を放出するために、コーティングを活性化するかま 50

たは小型の爆発を引き起こす超音波衝撃波を有する治療薬、例えば、薬物でコーティングされ得、または満たされ得る。微細気泡に治療薬を担持すること、病的部位におけるこれらの存在を、超音波および光学的診断モードを使用して視覚化すること、次いで、微細気泡を活性化させて、これらの内容物を、標的病巣／領域において放出することは、眼または体の他の領域を害することなく、閉塞を覆すための強力で有効なやり方である。

【0072】

別の特定の実施形態において、超音波プローブは、微細気泡造影剤において、慣性のまたは不安定な空洞化を創り出すために、および場合によって、そのような超音波分解が水晶体超音波吸引に及ぼす（超音波を用いるヒトの水晶体の破壊）効果の同時観察を可能にするために使用することができる。

10

【0073】

別の特定の実施形態において、超音波プローブは、微細気泡造影剤／色素剤（例えば、プロトポルフィリン）において、慣性のまたは不安定な空洞化を創り出すために、および場合によって、色素を励起させるためのレーザーの同時適用を可能にするために使用することができる。

【0074】

これまでに提示されている実施形態において記載されている例示的な方法および行為は、例証するためのものであり、代替の実施形態において、ある特定の行為は、異なる順序で、互いに平行して、完全に省略されておおよび／または異なる例示的な実施形態との間で組み合わせられて実施することができ、おおよび／またはある特定の追加の行為は、本発明の範囲および精神から逸脱することなく実施することができる。よって、そのような代替の実施形態は、本明細書に記載されている発明に含まれる。

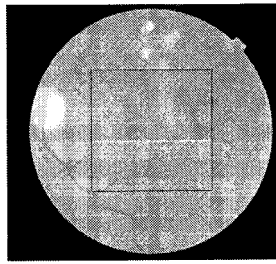
20

【0075】

詳細な実施形態が以上に詳しく記載されているが、記載は単に説明の目的のためのものである。したがって、他に明白に記述されない限り、以上に記載されている多くの態様が、必要とされる、または必須の要素として意図されるものではないことが認識されるべきである。以上に記載されているものに加えて、例示的な実施形態の開示されている態様の改変例およびこの態様に相当する等価な行為は、以下の特許請求の範囲に定義されている本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本開示の利益を得る当業者によって行われる可能性があり、その範囲は、そのような改変例および等価な構造物を包含するために、最も広範な解釈が認められるべきである。

30

【 図 1 】



網膜静脈の虚脱および硬化

FIG. 1

【 図 2 】

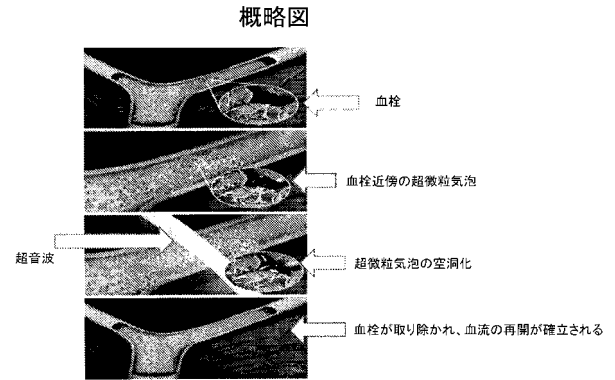


FIG. 2

【 図 3 】

超音波を用いて撮像された、
網膜血管中における超微粒気泡の流れ

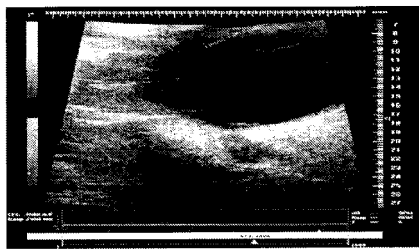
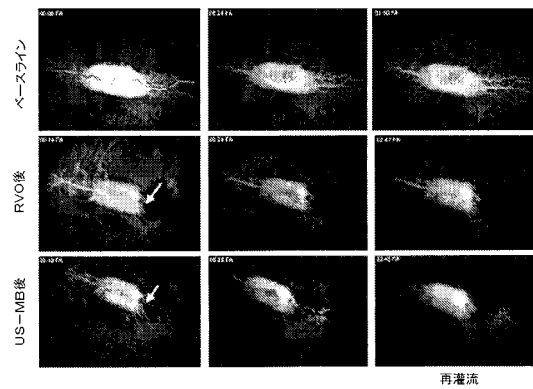


FIG. 3

【 図 4 】

微細気泡におけるFA: 例1

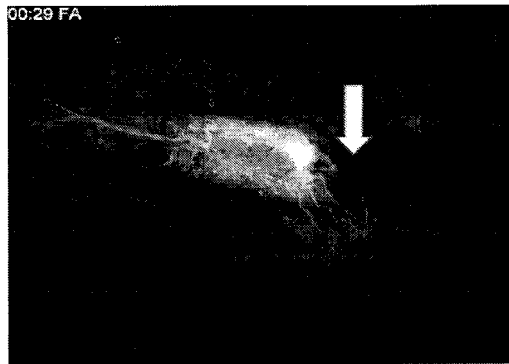


再灌流

FIG. 4

【図 5】

ウサギにおけるレーザー照射後の閉塞された網膜血管を示す血管造影

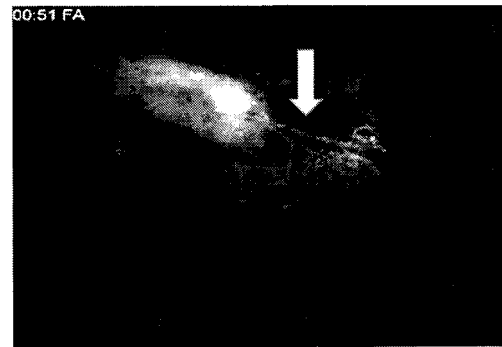


レーザー閉塞後1週間一矢印は網膜血管の明らかな閉塞を示す

FIG. 5

【図 6】

微細気泡支援超音波を用いて、光血栓症を処置したウサギのうちの70%において、網膜静脈の血流が回復した。

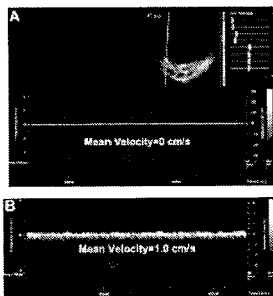


処置後当日一矢印は、前に閉塞された網膜血管における明らかな還流／再灌流を示す

FIG. 6

【図 7】

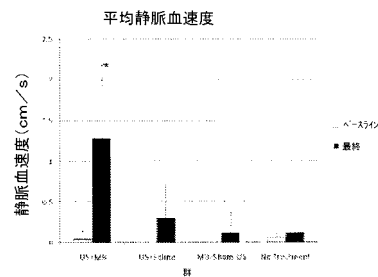
ドップラー画像



US+MB群における網膜のドップラー画像は、網膜表面(A)から測定されるように、記録可能な網膜静脈の血流を全く示さないが、MB-強化US血栓症後、処置された静脈における網膜静脈の血流が回復し、算出された血流平均速度は1.0cm/sである(B)。

FIG. 7

【図 8】



処理工程前および後に測定された平均静脈血速度。US+MB群は、血流の統計的に有意な改善を示した。
* $P < 0.05$ は統計的有意性を有するものとみなす。

FIG. 8

【図 9】

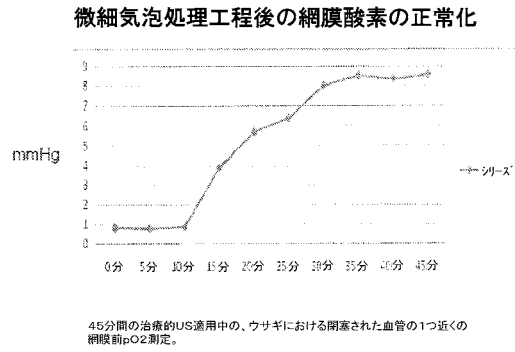
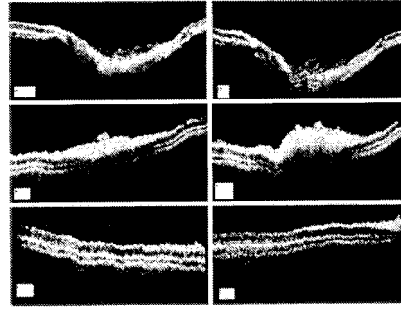


FIG. 9

【図 10】

連続2時間の処理工程後に
網膜損傷が全くないことを示すOCT

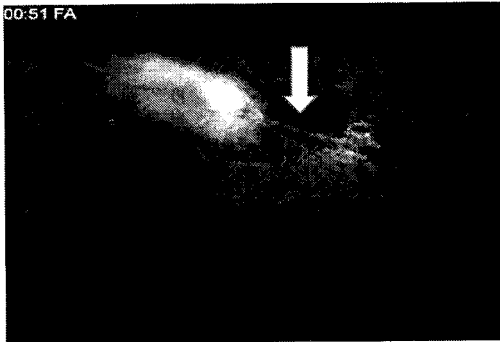


(毒性試験で)120分間のUS+MBに曝された1匹のウサギの右眼のOCT画像。
超音波前スキャン(A、B、C)および超音波後スキャン(D、E、F)は、
この2回のスキャン間で網膜の厚さに顕著な変化がないことを示している。
スキャンは、視神経(A、D)、髄腔(B、E)、および髄腔より下側の周辺網膜(C、F)で行った。

FIG. 10

【図 11】

微細気泡支援超音波を用いて、光血栓症を
処置したウサギのうちの70%において、
網膜静脈の血流が回復した。

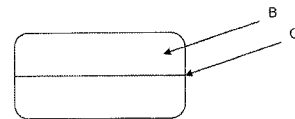


処置後当日一矢印は、前に閉塞された網膜血管における明らかな
還流／再灌流を示す

FIG. 11

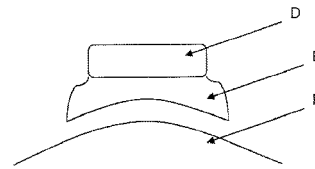
【図 12 b】

Figure 12b:



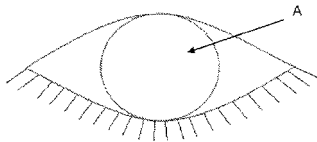
【図 12 c】

Figure 12c:



【図 12 a】

Figure 12a:



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 12/38900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61F 9/007 (2012.01)

USPC - 601/2

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: A61F 9/007 (2012.01)

USPC: 601/2

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

IPC: A61F 9/00, 9/007, 9/008 (2012.01)

USPC: 600/437, 439, 458, 459, 461; 601/2; 606/1, 27, 28, 107, 128

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB), Google (Patents, Scholar); Keywords: eye, ocular\$2, ultrasound, ultrasonic\$4, housing, transducer, prob\$4, extraocular\$2, secur\$4, strap\$4, adhesive, glu\$4, probe, sensor, disc, disk, semicirc\$4, half, circle, crescent, wedge, ring, annular\$4, humayun, mark

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/0262512 A1 (Humayun et al.) 23 October 2008 (23.10.2008) para [0019], [0021], [0024], [0025], [0027], [0034], [0035]; claim 1; Fig. 1, 2B	1, 2, 4, 7, 8a, 9, 10, 17
X	US 3,948,248 A (Zuckerman et al.) 06 April 1976 (06.04.1976) col 5, ln 29-40; col 5, ln 55-58; col 7, ln 51 to col 8, ln 7; col 8, ln 31-34; Fig. 1, 2	1-3, 5-7, 8a, and 8b
A	US 2010/0168762 A1 (Osawa et al.) 01 July 2010 (01.07.2010) para [0036]	1-7, 8a, 8b, 9-10 and 17
A	US 2005/0277802 A1 (Larsen) 15 December 2005 (15.12.2005) para [0046]; Fig. 12	1-7, 8a, 8b, 9-10 and 17
A	US 2010/0280504 A1 (Manzke et al.) 04 November 2010 (04.11.2010) para [0011]	1-7, 8a, 8b, 9-10 and 17
A	US 2008/0319319 A1 (Humayun et al.) 25 December 2008 (25.12.2008) para [0019]-[0027], [0034], [0035]; Fig. 1, 2B	1-7, 8a, 8b, 9-10 and 17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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 application or patent 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

24 September 2012 (24.09.2012)

Date of mailing of the international search report

19 OCT 2012

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. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/38900

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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:

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:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:
1-7, 8a, 8b, 9-10 and 17

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/38900

Box III. Unity of Invention

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I: claims 1-10, 17 directed to an ocular ultrasound probe

Group II: claims 11-16 directed to an ocular probe

Group III: claims 18-26 directed to a method of treating disease or disorder of ocular blood flow

The groups of inventions above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical feature of the Group I claims is a transducer having a frequency less than 10MHz, which is not present in the claims of Group II or III.

The special technical feature of the Group II claims is a shaped elongate housing, which is not present in the claims of Group I or III.

The special technical feature of the Group III claims is the supply of microbubbles, which is not present in the claims of Group I or II.

Groups I-III share the technical feature of an ocular ultrasound probe. This generic feature does not avoid the prior art, as evinced by US 2008/0262512 A1 to Humayun et al (para [0007]-[0010]) which teaches an example of a typical ocular ultrasound probe.

Therefore, the listed inventions lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Note - claim 21 is improperly appended to claim 1. It has been assumed dependent on claim 18 and included in Group III above.

フロントページの続き

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