

(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2008-526786
(P2008-526786A)

(43) 公表日 平成20年7月24日(2008.7.24)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
A61K 31/02 (2006.01)	A 61 K 31/02	4 C 076	
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 5	4 C 206
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00		
A61P 35/04 (2006.01)	A 61 P 35/04		
A61K 9/50 (2006.01)	A 61 K 9/50		

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-549782 (P2007-549782)	(71) 出願人	507232087 チョンチン・ハイフ (エイチアイエフユー ・テクノロジー・カンパニー・リミテッド 中華人民共和国、チョンチン 40112 1、ユベイ・ディストリクト、レンヘ・タ ウン、チンソン・ロード 1
(86) (22) 出願日	平成17年9月2日 (2005.9.2)	(74) 代理人	100058479 弁理士 鈴江 武彦
(85) 翻訳文提出日	平成19年8月9日 (2007.8.9)	(74) 代理人	100091351 弁理士 河野 哲
(86) 國際出願番号	PCT/CN2005/001391	(74) 代理人	100088683 弁理士 中村 誠
(87) 國際公開番号	W02006/072200	(74) 代理人	100108855 弁理士 蔵田 昌俊
(87) 國際公開日	平成18年7月13日 (2006.7.13)		
(31) 優先権主張番号	200510000343.9		
(32) 優先日	平成17年1月10日 (2005.1.10)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】高密度焦点式超音波療法のためのフッ化炭化水素乳濁液増強剤およびその使用

(57) 【要約】

HIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液の補助剤は、治療の際に標的領域におけるエネルギー蓄積を増大することができ、フィルム形成物質にてカプセル化される核から成る不連続相および水性培地から成る連続相を含み、ここにおいて、不連続相は連続相中に十分に分散しており；不連続相の粒子サイズは0.1-2 μmであり；補助剤中のフィルム形成物質の量は0.1-100g/Lであり；使用される核物質は、38-100で液体-気体相転移を行う液体であり、5-200mL/Lの量で補助剤に取り込まれる。HIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液の補助剤は、標的領域の音響環境を著しく向上させ、HIFU療法の際に標的組織のエネルギー蓄積を増大させ、および結果的に、臨床的HIFUの際に腫瘍細胞に対する障害の効果を有意に改善する能力をもつ。および、そのような補助剤のHIFU療法における使用。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

高密度焦点式超音波(HIFU)療法のための増強剤であって、ここにおいて、該増強剤は、膜形成物質によってカプセル化された核物質を含む不連続相および水性培地を含む連続相を含み、該不連続相は、該連続相中に均一に分散しており、および該不連続相の粒子サイズは、0.1-2 μm の範囲であり；該増強剤中の該膜形成物質の量は、0.1-100 g/Lであり；該核物質は、38-100 で液体-気体相転移する液体を含み、および該増強剤中の該核物質の量は5-200mL/Lである増強剤。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の増強剤であって、前記不連続相が、0.1-1 μm の範囲の粒子サイズを有する増強剤。 10

【請求項 3】

請求項 2 に記載の増強剤であって、前記不連続相が、0.1-0.5 μm の範囲の粒子サイズを有する増強剤。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の増強剤であって、前記膜形成物質が、ホスホリピン、コレステロールおよび糖脂質から成る群から選択される1以上の物質である増強剤。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の増強剤であって、前記膜形成物質が、3-sn-ホスファチジルコリン、1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスファチジルグリセロールナトリウム塩、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルコリン、1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスファチジン酸ナトリウム、1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリンおよび水素化ホスファチジルセリンから成る群から選択されるホスホリピンを含む増強剤。 20

【請求項 6】

請求項 1 に記載の増強剤であって、該増強剤中の前記膜形成物質の量が1-50 g/Lである増強剤。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の増強剤であって、該増強剤中の前記膜形成物質の量が5-20 g/Lである増強剤。 30

【請求項 8】

請求項 1 に記載の増強剤であって、前記核物質が、C₅-C₆アルカンおよびC₅-C₁₂フッ化炭化水素から成る群から選択される1以上の物質である増強剤。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の増強剤であって、前記核物質が、ペルフルオロペンタンおよびジヒドロデカフルオロペンタンから成る群から選択される増強剤。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の増強剤であって、該増強剤中の前記核物質の量が10-100 mL/Lである増強剤。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の増強剤であって、該増強剤中の前記核物質の量が20-80 mL/Lである増強剤。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の増強剤であって、前記水性培地が、蒸留水、生理食塩水またはグルコース溶液を含む増強剤。

【請求項 13】

請求項 1 から請求項 12 の何れか1項に記載の増強剤であって、該増強剤が5-150 g/Lの量で乳化剤を含み、該乳化剤が、エチレングリコールモノ-C₁₆₋₁₈-脂肪酸エステル、ジエチレングリコールモノ-C₁₆₋₁₈-脂肪酸エステル、ジエチレングリコールジ-C₁₆₋₁₈-脂肪酸エステル、トリエチレングリコールモノ-C₁₆₋₁₈-脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エス 40

10

20

30

40

50

テル、ポリソルベート、ポリエチレングリコールモノラウリン酸塩、ポリオキシエチレンラウリン酸塩、3-sn-ホスファチジルコリン、ポリエチレン酸化物/ポリプロピレン酸化物/エチレングリコール非イオン性プロックコポリマー、フッ素性界面活性剤(fluorosurfactant)およびコール酸から成る群から選択される増強剤。

【請求項 14】

請求項 1 から請求項 12 の何れか1項に記載の増強剤であって、該増強剤が、カルボキシメチルセルロースナトリウムを含む安定化剤を含み；該増強剤中の該カルボキシメチルセルロースナトリウムの量が0.01-10 g/Lである増強剤。

【請求項 15】

請求項 1 から請求項 12 の何れか 1 項に記載の増強剤であって、該増強剤が、グリセリンを含む安定化剤を含み；該増強剤中の該グリセリンの量が5-100 g/Lである増強剤。

10

【請求項 16】

HIFU療法の際の標的部位における音響エネルギーの蓄積を増大させる方法であって：

患者の標的部位にHIFU療法を適用する0-30分前に、請求項 1 から請求項 15 の何れか1項に記載の増強剤の有効投与量を、持続的および急速IV注入または大量注射にて患者に静脈内投与することを含む方法。

【請求項 17】

HIFU療法のための増強剤を作製するために使用される、フッ化炭化水素乳濁剤超音波コントラスト剤の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬および医学的治療の分野に関し、特に超音波療法の分野に関し、およびより詳しくはHIFU療法の際に標的部位における音響エネルギーの蓄積を増大させることができるHIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液増強剤、ならびにその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

高密度焦点式超音波療法(HIFU)は、腫瘍およびその他の疾病を治療するための新規な技術として、臨床応用において、すでに認識されている。HIFUは、焦点に持続的で高密度の超音波エネルギーを提供する、焦点式超音波を利用してあり、即効性の温熱効果(65-100

30

)、空洞化効果、機械的効果および音響化学効果をもたらし、選択的に焦点に凝固性壞死を引き起こし、腫瘍の増殖、浸潤および転移を予防する。

【0003】

体内への超音波の伝達の際、伝達距離が増大するにつれて、音響エネルギーが指數関数的に減弱することが実証された(Baoqin Liu et al., Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2002, 18(8):565-568)。加えて、軟部組織での超音波の伝達の際、エネルギーは、組織の吸収、散乱、屈折、回折等が原因で減弱し、とりわけ組織の吸収および散乱にエネルギー消失の主な原因があるとされている(Ruo Feng and Zhibiao Wang as editors in chief, Practical Ultrasound Therapeutics, Science and Technology Reference Publisher of China, Beijing, 2002.14)。それゆえ、HIFU療法が、根が深くサイズの大きい腫瘍の治療に使用される場合、標的に伝達される音響エネルギーは相対的に低くなることが予想される。従って、音響エネルギーの減弱化によって、治療効果は低下し、治療時間が長引くことが予想される。

40

【0004】

もちろん、治療効果を上げるために治療用変換器(therapeutic transducer)の伝達パワーを増大させることができるもの、超音波の伝達の経路にある正常組織が高密度焦点式超音波により燃やされる傾向は、より強まる。

【0005】

さらに、現在のところ、HIFU技術を超音波の伝達経路が肋骨で遮断されている肝臓腫瘍に臨床的に応用する場合、標的部位のエネルギー蓄積の増大、治療時間の短縮および治療

50

効果の改善を目的として、通常肋骨を除去している。従って、HIFU療法の非侵襲性は保証されておらず、このことは、患者および医者にとって望ましくないことである。

【0006】

上記の問題は、不都合にも、臨床的実施のための技術としてのHIFU治療の使用を制限してきた。それゆえ、標的部位におけるエネルギー蓄積を増大すること、音響経路にある周辺の正常細胞にダメージを与えることなく根が深い腫瘍を効率的に治療すること、および肋骨を除去することなく肋骨により遮断されている肝臓腫瘍を治療することに関する技術的問題は、早急に解決する必要がある。

【発明の概要】

【0007】

本発明の目的の1つは、HIFU療法の際に標的部位の音響エネルギー蓄積を増強することができる、HIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液増強剤を提供することである。

【0008】

本発明の別の目的は、HIFU療法のための本発明によるフッ化炭化水素乳濁液増強剤を使用して、HIFU療法の際に標的部位の音響エネルギー蓄積を増強する方法を提供することである。

【0009】

本発明のさらなる目的は、HIFU療法の有効性を増大させるために、HIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液増強剤の使用を提供することである。

【0010】

上記の目的を達成するため、一実施態様において、本発明はHIFU療法のための増強剤を提供する。本発明による増強剤は、生物学的身体に投与された後HIFUによる治療を行う標的部位における音響エネルギーの吸収を増大させることができる物質であり、すなわち、HIFU療法の際に組織の単位体積当りの標的組織(腫瘍および非腫瘍組織)の病変(lesion)を引き起こすのに要する音響エネルギーを減少させるために使用することができる物質である。本発明において、HIFU療法のための増強剤として使用される物質の種類は、フッ化炭化水素乳濁液であって、標的組織の音響環境を変化させ、標的部位における音響エネルギーの吸収および蓄積を促進することが可能な物質である限り、特に限定されない。

【0011】

ここにおいて使用される「病変(lesion)」という用語は、腫瘍または正常組織の生理学的状態の実質的な変化を意味し、一般に腫瘍または正常組織の凝固壊死(coagulative necrosis)を意味する。エネルギー効率係数(EEF)は、組織の単位体積当りの標的組織の病変を引き起こすために要する音響エネルギーを数量化するために使用することができる。EEFは、 $EEF = P_t/V$ (単位: J/mm^3)という式によって表され、組織の単位体積当りの腫瘍または正常組織の病変を引き起こすために要する音響エネルギーを意味し、ここにおいて、 P は、HIFU変換器の集束係数を意味し、変換器の超音波エネルギー集束能力を反映するものであって、ここでは $P = 0.7$ であり; V はHIFU電源の全音響パワー(単位: W)を意味し、 t はHIFU療法の全時間(単位: s)を意味し; および V はHIFUに誘導された病変の体積(単位: mm^3)を意味する。投与後に標的組織のEEFを大きく減少させる物質は、本発明によるHIFU療法のための増強剤としての使用により適している。

【0012】

HIFU療法のための増強剤は、投与後、標的組織のEEFを大きく減少させる。結果として、増強剤の投与前に測定した標的組織のEEF(すなわち $EEF_{(基準値)}$)と、増強剤の投与後に測定した標的組織のEEF(すなわち $EEF_{(測定値)}$)との割合は、1より大きく、好ましくは2より大きく、より好ましくは4を超える。割合の上限は、特に限定されておらず、より高い割合であることが好ましい。

【0013】

特に、本発明によるHIFU療法のための増強剤は、膜形成物質によってカプセル化された核を含む不連続相、および水性培地を含む連続相を含む。不連続相は、連続相に均一に分散しており、不連続相の粒子サイズは、 $0.1-2\mu m$ 、好ましくは $0.1-1\mu m$ およびより好まし

10

20

30

40

50

くは0.1-0.5 μmの範囲である；増強剤中の膜形成物質の量は、0.1-100 g/L、好ましくは1-50 g/L、およびより好ましくは5-20 g/Lである；核は、38-100 で液体-気体相転移する液体（すなわち、HIFU療法の際に動物体内またはヒト体内で気体に変わることができる液体）を含み、増強剤中の核の物質の量は、5-200ml/L、好ましくは10-100ml/L、およびより好ましくは20-80ml/Lである。

【0014】

本発明の上記の実施態様において、膜形成物質は以下のものを含む：脂質、例えば、3-sn-ホスファチジルコリン、1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスファチジルグリセロールナトリウム塩、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルコリン、1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスファチジン酸ナトリウム、1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリンおよび水素化ホスファチジルセリン、コレステロール、および糖脂質；炭水化物、例えば、グルコース、フルクトース、スクロース、デンプンおよびそれらの分解生成物を含む；タンパク質、例えば、アルブミン、グロブリン、フィブリノーゲン、フィブリン、ヘモグロビン、および植物タンパク質の分解生成物等。

10

【0015】

本発明によるHIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液増強剤の膜形成物質は、好ましくは、例えば脂質といった、生体適合性および分解性医用材料であって、増強剤が、静脈内に注射され、血液循環を通してなめらかに輸送され、その後、細網内皮細胞に富むヒトの身体の組織によってすばやく捕食されるようなものである。それゆえ、大部分の増強剤が、一定時間ヒトの身体の組織に蓄積でき、標的組織の音響状態を有意に変化させる。従って、組織の超音波吸収容量が有意に増大し、HIFU療法の際の標的細胞の音響エネルギー蓄積が増大し、および最終的に、腫瘍細胞を除去し得る臨床的HIFU療法についての有効性は大きく改善されるだろう。

20

【0016】

本発明による上記の実施態様において、38-100 で液体-気体相転移する液体は、C₅-C₆アルカン、例えばn-ペンタンおよびi-ペンタン、ならびにC₅-C₁₂ フッ化炭化水素等を含む（中国特許No. ZL94191564（出願番号CN1068230C）の65-70ページ参照）。

【0017】

本発明による上記の実施態様において、水性培地は、蒸留水、生理食塩水またはグルコース溶液である。グルコース溶液の濃度は、50% (w/v) 以下とすることができます。しかし、グルコース溶液は、糖尿病患者におけるHIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液増強剤の水性培地として使用することはできない。

30

【0018】

好ましい実施態様において、増強剤は、乳化剤を含んでよい。乳化剤は、典型的に、エチレングリコールモノ-C₁₆₋₁₈-脂肪酸エステル、ジエチレングリコールモノ-C₁₆₋₁₈-脂肪酸エステル、ジエチレングリコールジ-C₁₆₋₁₈-脂肪酸エステル、トリエチレングリコールモノ-C₁₆₋₁₈-脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル(スパン(Span)タイプ)乳化剤、ポリソルベート(ツイーン(Tween)タイプ)乳化剤、ポリエチレングリコールモノラウリン酸塩ベース乳化剤、ポリオキシエチレンラウリン酸塩ベース乳化剤、3-sn-ホスファチジルコリン(レシチン)、コール酸等から成る群から選択される。増強剤の乳化剤の量は5-150 g/Lである。さらに、増強剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)、カルボキシメチルセルロースカリウム、カルボキシエチルセルロースナトリウム、カルボキシエチルセルロースカリウム、カルボキシプロピルセルロースナトリウム、カルボキシプロピルセルロースカリウム、グリセリン等といった安定化剤を含んでもよい。増強剤に含まれるCMC-Naの量は、0.01-10 g/L、好ましくは0.05-0.6 g/L、およびより好ましくは0.1-0.3 g/Lである。増強剤に含まれるグリセリンの量は、5-100 g/Lである。

40

【0019】

より好ましい実施態様において、増強剤の安定性を増大させるために、増強剤は、pH7.0-9.0に、好ましくは7.5-8.5に調整される。無機もしくは有機酸または塩基を、増強剤の

50

pH値の調整に使用してよい。

【0020】

加えて、本発明によるHIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液増強剤に、特定の腫瘍組織または焦点を標的とさせるために、腫瘍特異的抗体といった、腫瘍組織または焦点に特異的親和性を有する物質を、増強剤に添加してよい。

【0021】

超音波イメージング(ultrasound imaging)に広く使用されるフッ化炭化水素乳濁液超音波コントラスト剤(contrast agents)は、本発明によるHIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液増強剤として使用してよい。従って、別の側面において、本発明は、HIFU療法のための増強剤の作製のためのフッ化炭化水素乳濁液超音波コントラスト剤の使用を提供する。

10

【0022】

別の実施態様において、本発明は、HIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液増強剤を作製する方法を提供する。方法は、以下のことを含む：

(1) 0.1-100g/Lの膜形成物質および5-200g/Lの核物質を得るために、膜形成物質および核物質の重量を測定し混合し、予め決めていた体積になるまで混合物に水性培地を添加し、および混合物を攪拌し荒い乳濁液を形成する；

(2) 工程(1)にて作製された荒い乳濁液を、高圧ホモジナイザーにて乳化する(中国特許No. CN1068230Cの実施例19を参照)。好ましくは、荒い乳濁液は、2度乳化される。

20

【0023】

本発明によるHIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液増強剤を作製する方法において、混合物は、好ましくは、上記工程(1)においてアイスバス中で攪拌され分散され、より好ましくは、膜形成物質および核物質を混合するときに、乳化剤および/または安定化剤を添加してよい。

【0024】

本発明はさらに、HIFU療法の際に標的部位のエネルギー蓄積を増大させる方法に向けられており、ここにおいて、該方法は、患者にHIFU療法を適用する0-30分前に、本発明によるフッ化炭化水素乳濁液増強剤の有効投与量を、持続的および急速IV注入または大量注射にて患者に静脈内投与することを含む。上述した有効量は、腫瘍の種類、患者の体重、腫瘍の位置、腫瘍の体積等によって異なる。しかしながら、医師または薬剤師は、異なる患者に対する適した投与量を容易に決定することができる。例えば、投与量は、0.005-0.1ml/kg、好ましくは0.01-0.05ml/kgの範囲から選択することができる。

30

【発明の詳細な説明】

【0025】

実施例1

以下の材料を混合し、最終体積1000 mlとした：3% (w/v) の乳濁剤Pluronic F-68 (Sigma Companyから購入)、0.5% (w/v) の卵黄レシチン (Shanghai Chemical Reagent Companyから購入)、5% (v/v) のペルフルオロペンタン (Sigma Companyから購入) および蒸留水。混合物を、氷上でインキュベートし、せん断し(sheared)、および10000 rpmで5分間分散させて、荒い乳濁液を得た。荒い乳濁液を、4℃で2回、高圧ホモジナイザーで乳化した。生成される乳濁剤を、1 μmのろ過膜でろ過することで、1 μm未満の粒子サイズを有する乳濁剤を得た。最終的な乳濁液を分け、15 mlのバイアルに入れ、その後Co₆₀を20KGYで10時間照射した。乳濁剤は、10⁹/mlの粒子濃度となり、冷蔵して貯蔵した。

40

【0026】

実施例2

以下の材料を混合し、最終体積1000 mlとした：6% (w/v) の乳濁剤Pluronic F-68 (Sigma Companyから購入)、1% (w/v) の卵黄レシチン (Shanghai Chemical Reagent Companyから購入)、10% (v/v) のペルフルオロペンタン (Sigma Companyから購入) および生理食塩水。混合物を、氷上でインキュベートし、せん断し(sheared)、および10000 rpmで5分間

50

分散させて、荒い乳濁液を得た。荒い乳濁液を、4で2回、高圧ホモジナイザーで乳化した。生成される乳濁剤を、1μmのろ過膜でろ過することで、1μm未満の粒子サイズを有する乳濁剤を得た。最終的な乳濁液を分け、15mlのバイアルに入れ、その後Co₆₀を20KGYで10時間照射した。乳濁剤は、10⁹/mlの粒子濃度となり、冷蔵して貯蔵した。

【0027】

実施例3-6

本発明によるHIFU療法のためのフルオロカーボン乳濁液増強剤を、材料およびその量を表1に示すとおりにして、実施例1に記載されるのと同じ方法および手順に従って作製した。生成物のパラメーターは表1に示してある。

【表1】

10

表1

	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
核の材料	2% (v/v) ペルフルオロ ペンタン	5% (v/v) ペルフルオロ ヘキサン	10% (v/v) ペルフルオロ ヘキサン	10% (v/v) ジヒドロデカ フルオロペン タン
レシチン	1% (w/v)	2% (w/v)	2% (w/v)	2% (w/v)
グリセリン	1% (w/v)	1% (w/v)	1% (w/v)	1% (w/v)
Pluronic F-68	5% (w/v)	3% (w/v)	5% (w/v)	5% (w/v)
蒸留水添加後の 最終体積	1000ml	1000ml	1000ml	1000ml
PH (c. a.)	6.98	7.01	6.99	7.00
不連続相の 粒子サイズ	0.5~2μm	0.5~2μm	0.1~2μm	1~2μm

20

30

40

50

【0028】

本発明によるHIFU療法のための増強剤の効果は、実施例1で作製したHIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液増強剤とHIFU腫瘍治療システムモデル-JC(HIFU Tumor Therapeutic System Model-JC)との併用によって、以下のように実証される。

【0029】

動物試験I ニュージーランド白ウサギの肝臓の病変の研究

2.21±0.56 kgの体重のニュージーランド白ウサギ(重慶医科大学実験動物センターから提供された)20個体を使用した。実験の前日に、これらのウサギの胸の下部(lower bosom)および中央部を剪毛した。Chongqing Haifu (HIFU) Technology Co. Ltd.にて製造された高密度焦点超音波療法システムモデル-JCを、これらのウサギを照射するために使用した。高密度焦点超音波療法システムモデル-JCは、調節可能発電機、B-モード超音波モニタリングシステム、治療用変換器、機械式作動調節システム、治療台および音響カッティング装置という構成であった。3ppm以下の気体含量である脱気した水の標準的な循環を用いた、システムの治療用変換器(作動周波数1 MHz、直径150 mm、および焦点距離150 mm)は、2.3×2.4×26 mmの焦点領域をつくることが可能であり、および5500W/cm²の平均音響強度を伝達することが可能である。この研究で使用する変換器は、直径150 mmとし、135 mmの焦点距離、1.0 MHzの作動周波数および200Wの音響パワーとした。照射深度は2

0 mmとし、照射期間3秒および5秒間隔の不連続シングルパルス照射(discontinuous single pulse exposure)を適用した。生理食塩水(0.02 ml/kg)を、ウサギ耳辺縁静脈を介してそれぞれのウサギにすばやく送達し、ウサギ肝臓に、60秒後に、対照側としてシングルパルスの照射でHIFUを照射した。実施例1で作製したHIFU療法のための増強剤(0.02 ml/kg)を、ウサギ耳辺縁静脈を介してそれぞれのウサギにすばやく送達し、対照側のものと同一のウサギ肝臓の別の面に、実験側として60秒後にHIFUを照射した。標的部位にグレースケール変化(gray-scale changes)が生じたときに、超音波照射を停止した。グレースケール変化が見られない場合、全照射期間は20秒未満とすべきである。超音波照射の3日後、ウサギを、首を折って屠殺し、その後解剖した。ウサギ肝臓の凝固壊死の体積(V)を測定した。EEFを、 $EEF = Pt/V$ の式に従って算出した。ここにおいて、tは照射時間であり、 $=0.7$ である。EEFの中央値は、対照側で6.0160、実験側で1.2505であった。ウィルコクソン符号付き順位和検定(Wilcoxon signed rank-sum test)では、 $Z=-2.485$ 、および $P=0.013$ であった。この研究の結果は、フルオロカーボン乳濁液は、ウサギ肝臓の病変を引き起こすHIFUの効果を増加させることを示している。実際、対照側のEEFの平均値は、実験側のEEFの平均値の4.81倍に相当する。

10

【0030】

動物試験2 ヤギの肝臓の病変における研究

体重 22.25 ± 4.51 kgの20頭の南江黄色ヤギ(Nanjiang yellow goats)を使用した。研究の日に、ヤギの右胸および右腹部を剪毛した。Chongqing Haifu (HIFU) Technology Co. Ltd.にて製造された高密度焦点超音波療法システムモデル-JCを、これらの黄色ヤギを照射するために使用した。この研究で使用する変換器は、直径150 mmとし、135 mmの焦点距離、0.8 MHzの作動周波数および200Wの音響パワーとした。照射深度は30 mmとし、照射期間3秒および5秒間隔の不連続シングルパルス照射を適用した。全てのヤギの肋骨を除去しなかった。HIFU照射の前にプレスキヤニングを行い、4つの平面を含む照射のための領域を選択した。それぞれの平面に1つの照射点を導入し、2次元超音波を、肋骨のすきま(clearance)をモニターするために使用した。生理食塩水(0.02 ml/kg)を、耳辺縁静脈を介してそれぞれのヤギにすばやく送達し、60秒後ヤギ肝臓にHIFUを照射し、それぞれのヤギの対照側に2つの照射点を導入した。実施例1で作製したHIFU療法のための増強剤(0.02 ml/kg)を、耳辺縁静脈を介してそれぞれのヤギにすばやく送達し、60秒後ヤギ肝臓にHIFUを照射し、それぞれのヤギの実験側に2つの照射点を導入した。標的部位にグレースケール変化が生じたときに、超音波照射を、さらに4または5回繰り返した。グレースケール変化が見られない場合、全照射期間は200秒未満とすべきである。超音波照射の3日後、ヤギを屠殺し解剖した。ヤギ肝臓の凝固壊死の体積(V)を測定した。EEFを、 $EEF = Pt/V$ の式に従って算出した。ここにおいて、Tは照射時間であり、 $=0.7$ である。EEFの中央値は、対照側で無限大であり、HIFUとフルオロカーボン乳濁液の組み合わせを用いた実験側で5.1904である。ウィルコクソン符号付き順位和検定では $P=0.004$ であった。この研究は、フルオロカーボン乳濁液が、ヤギの肋骨を除去することなく、ヤギ肝臓の病変を引き起こすHIFUの能力を有意に増大させることを示している。

20

30

30

【0031】

動物試験3 ヤギの腎臓の病変における研究

体重 22.25 ± 4.51 kgの20頭の南江黄色ヤギを使用した。研究の日に、これらのヤギの右胸および右腹部を剪毛した。Chongqing Haifu (HIFU) Technology Co. Ltd.にて製造された高密度焦点超音波療法システムモデル-JCを、これらの黄色ヤギを照射するために使用した。この研究で使用する変換器は、直径150 mmとし、135 mmの焦点距離、0.8 MHzの作動周波数および200Wの音響パワーとした。照射深度は20 mmとし、照射期間3秒および5秒間隔の不連続シングルパルス照射を適用した。全てのヤギの肋骨は除去しなかった。HIFU照射の前にプレスキヤンを行い、それぞれ腎臓の上極に1つの平面および腎臓の下極に1つの平面を含む照射のための領域を選択した。それぞれの平面に1つの照射点を導入し、2次元超音波を、観察のために使用した。右肋骨が障害となる場合は、右肋骨は避けた。生理食塩水(0.02 ml/kg)を、耳辺縁静脈を介してそれぞれのヤギにすばやく送達し、ヤギ腎

40

50

臓に、30秒後、シングルパルス照射で対照側としてHIFUを照射した。実施例1で作製したHIFU療法のための増強剤(0.02 ml/kg)を、耳辺縁静脈を介してそれぞれのヤギにすばやく送達し、ヤギ肝臓に、60秒後、実験側としてHIFUを照射した。標的部位にグレースケール変化が生じたときに、超音波照射を、さらに3または4回繰り返した。グレースケール変化が見られない場合、全照射期間は150秒未満とすべきである。超音波照射の3日後、ヤギを屠殺し解剖した。ヤギ腎臓の凝固壊死の体積(V)を測定した。EEFを、 $EEF = \frac{Pt}{V}$ の式に従って算出した。ここにおいて、Tは照射時間であり、 $\alpha = 0.7$ である。EEFは実験側で 10.58 ± 3.95 であり、対照側で 486.37 ± 215.41 であった。ウィルコクソン符号付き順位和検定では $P=0.008$ であった。この研究結果は、フルオロカーボン乳濁液が、正常なヤギ腎臓において病変を引き起こすHIFUの能力を大きく増大させることを示している。実際、対照側のEEFの平均値は、実験側のEEFの平均値の40倍である。

10

【産業上の利用可能性】

【0032】

本発明によるHIFU療法のためのフッ化炭化水素乳濁液増強剤は、標的部位の音響状態を大きく変化させることができ、HIFU療法の際に、標的組織(腫瘍および非腫瘍組織)の病変を引き起こすのに必要な、組織の体積当りの音響エネルギーを減らすことができる。従って、根深くサイズの大きい腫瘍を、音響経路に沿った正常組織にダメージを与えることなく、一定の音響パワーでより効果的に、HIFU療法で治療することが可能である。肋骨を除去することなく、肋骨によって遮蔽された肝臓腫瘍を有した患者を効果的に治療するために、本発明によるHIFU療法のための増強剤を使用することが可能となる。

20

【0033】

本発明は、好ましい実施態様に関連して記載されたものの、上述の実施態様の記載によって本発明の範囲を限定することを意図していない。本発明に適用してよい様々な修正および改変は、当業者にとって容易に明らかとなると理解されるべきである。特許請求の範囲は、本発明の範囲を包含するよう意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2005/001391																		
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</p> <p>IPC⁷: A61K49/00, A61K49/22, A61K9/127, A61K31/685 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																				
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</p> <p>IPC⁷: A61K49, A61K9</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p>																				
<p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, PAJ, CA, MEDLINE, CNKI, CPRS; the keywords: HIFU, fluorocarbon, emulsion, encapsule, core, film forming, phosphatide, phospholipids, continuous phase, cholesterol, sugar ester, and their Chinese counterparts.</p>																				
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">CN1148814 A (NYCOMED IMAGING AS) 30.Apr.1997 (30.04.1997); See claims 1-14, 21-23, description p 6-9</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US4987154 A (ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORP.) 22.Jan.1991(22.01.1991); See claims 1-16, the 1st column of the description</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US4767610 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 30.Aug.1988 (30.08.1988); See claims 1-17</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">CN1404878 A (UNIV NO 3 MILITARY MEDICAL PL) 26.Mar.2003 (26.03.2003); See claims 1-10, description p 1-2</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">CN1213972 A (NYCOMED IMAGING AS) 14.Apr.1999 (14.04.1999); See claims 1-15, 20-22</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-17</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	CN1148814 A (NYCOMED IMAGING AS) 30.Apr.1997 (30.04.1997); See claims 1-14, 21-23, description p 6-9	1-17	Y	US4987154 A (ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORP.) 22.Jan.1991(22.01.1991); See claims 1-16, the 1 st column of the description	1-17	Y	US4767610 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 30.Aug.1988 (30.08.1988); See claims 1-17	1-17	Y	CN1404878 A (UNIV NO 3 MILITARY MEDICAL PL) 26.Mar.2003 (26.03.2003); See claims 1-10, description p 1-2	1-17	Y	CN1213972 A (NYCOMED IMAGING AS) 14.Apr.1999 (14.04.1999); See claims 1-15, 20-22	1-17
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	CN1148814 A (NYCOMED IMAGING AS) 30.Apr.1997 (30.04.1997); See claims 1-14, 21-23, description p 6-9	1-17																		
Y	US4987154 A (ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORP.) 22.Jan.1991(22.01.1991); See claims 1-16, the 1 st column of the description	1-17																		
Y	US4767610 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 30.Aug.1988 (30.08.1988); See claims 1-17	1-17																		
Y	CN1404878 A (UNIV NO 3 MILITARY MEDICAL PL) 26.Mar.2003 (26.03.2003); See claims 1-10, description p 1-2	1-17																		
Y	CN1213972 A (NYCOMED IMAGING AS) 14.Apr.1999 (14.04.1999); See claims 1-15, 20-22	1-17																		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 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 08.Dec.2005 (08.12.2005)		Date of mailing of the international search report 22 · DEC 2005 (22 · 12 · 2005)																		
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer HU Jing Telephone No. 86-10-62085083																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2005/001391

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHINA J ULTRASONOGR, Vol. 12, No. 12, December 2003.; see p 748-750, JI Xiaojuan et al., "the use of ultrasound contrast-agent in HIRU against tumors", especially the left column on p 748.	1-17
Y	J ULTRASOUND IN CLIN MED, Vol. 5, No. 3, June 2003; see p 129-130, WANG Dong et al., "experimental study of tumor in the rabbit brain enhancement imaging using a self-made liposome perfluorocarbon contrast agent", especially the left columns on p 129-130.	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/001391

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1213972 A	14.Apr.1999 (14.04.1999)	WO9729783 A	21.Aug.1997 (21.08.1997)
		WO9729782 A	21.Aug.1997 (21.08.1997)
		CA2246779 A	21.Aug.1997 (21.08.1997)
		CA2246778 A	21.Aug.1997 (21.08.1997)
		AU1884797 A	02.Sep.1997 (02.09.1997)
		AU1805197 A	02.Sep.1997 (02.09.1997)
		ZA9701408 A	10.Oct.1997 (10.10.1997)
		NO983420 A	24.Jul.1998 (24.07.1998)
		NO983584 A	16.Oct.1998 (16.10.1998)
		NO313815 B	09.Dec.2002 (09.12.2002)
		TR9801613T T2	23.Nov.1998 (23.11.1998)
		EP0881915 A	09.Dec.1998 (09.12.1998)
		EP0885016 A	23.Dec.1998 (23.12.1998)
		PL328406 A	18.Jan.1999 (18.01.1999)
		EE9800249 A	15.Feb.1999 (15.02.1999)
		CZ9802626 A	17.Mar.1999 (17.03.1999)
		SK112698 A	13.Apr.1999 (13.04.1999)
		CN1213971 A	14.Apr.1999 (14.04.1999)
		CN1092988C C	23.Oct.2002 (23.10.2002)
		CZ9802625 A	12.May.1999 (15.05.1999)
		HU9900813 A	28.Jul.1999 (28.07.1999)
		HU9900812 A	28.Jul.1999 (28.07.1999)
		BG102758 A	30.Sep.1999 (30.09.1999)
		NZ331372 A	28.Jan.2000 (28.01.2000)
		NZ331509 A	28.Apr.2000 (28.04.2000)
		JP2000506122T T	23.May.2000 (23.05.2000)
		EA900 B	26.Jun.2000 (26.06.2000)
		AU722735 B	10.Aug.2000 (10.08.2000)
		JP2000511510T T	05.Sep.2000 (05.09.2000)
		EA1135 B	30.Oct.2000 (30.10.2000)
		AU726503 B	09.Nov.2000 (09.11.2000)
		AP890 A	13.Nov.2000 (13.11.2000)
		US6165442 A	26.Dec.2000 (26.12.2000)
		US6217850 B	17.Apr.2001 (17.04.2001)
		US6221337 B	24.Apr.2001 (24.04.2001)
		US2001010811 A	02.Aug.2001 (02.08.2001)
		OA10839 A	13.Aug.2001 (13.08.2001)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/001391

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		IL125748 A	23.May.2002 (23.05.2002)
		US6562320 B	13.May.2003 (13.05.2003)
		AT237362T T	15.May.2003 (15.05.2003)
		AT238072T T	15.May.2003 (15.05.2003)
		DE69720979D D	22.May.2003 (22.05.2003)
		DE69721235D D	28.May.2003 (28.05.2003)
		EP1331013 A	30.Jul.2003 (30.07.2003)
		PT881915T T	30.Sep.2003 (30.09.2003)
		US2003202942 A	30.Oct.2003 (30.10.2003)
		ES2197331T T	01.Jan.2004 (01.01.2004)
		ES2197986T T	16.Jan.2004 (16.01.2004)
		DE69721235T T	05.Feb.2004 (05.02.2005)
		HK1014872 A	06.Feb.2004 (06.02.2004)
		DE69720979T T	26.Feb.2004 (26.02.2004)
		WO2004073750 A	02.Sep.2004 (02.09.2004)
		PL328309 A	18.Jan.1999 (18.01.1999)
		EE9800248 A	15.Feb.1999 (15.02.1999)
CN1148812 A	30.Apr.1997 (30.04.1997)	NO963942 A	19.Sep.1996 (19.09.1996)
		US5676928 A	14.Oct.1997 (14.10.1997)
		ZA9502485 A	15.Dec.1995 (15.12.1995)
		JP7316079 A	05.Dec.1995 (05.12.1995)
		WO9526205 A	05.Oct.1995 (05.10.1995)
		EP0752889 A	15.Jan.1997 (15.01.1997)
		DE69527194T T	06.Feb.2003 (06.02.2003)
		DE69527194D D	01.Aug.2002 (01.08.2002)
		CA2185810 A	05.Oct.1995 (05.10.1995)
		AU2076895 A	17.Oct.1995 (17.10.1995)
		AT219688T T	15.Jul.2002 (15.07.2002)
		DE69527194E E	01.Aug.2002 (01.08.2002)
CN1404878 A	26.Mar.2003 (26.03.2003)	NONE	NONE
US4987154 A	22.Jan.1991 (22.01.1991)	US6361792 B	26.Mar.2002 (26.03.2002)
		HK1011504 A	09.Jul.1999 (09.07.1999)
		US5847009 A	08.Dec.1998 (08.12.1998)
		US5393513 A	28.Feb.1995 (28.02.1995)
		US5077036 A	31.Dec.1991 (31.12.1991)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/001391

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		WO9100090 A	10.Jan.1991 (10.01.1991)
		CA1338854 C	21.Jan.1997 (21.01.1997)
		AU3964989 A	17.Jan.1991 (17.01.1991)
		ZA8805796 A	25.Apr.1990 (25.04.1990)
		US5284645 A	08.Feb.1994 (08.02.1994)
		US5080885 A	14.Jan.1992 (14.01.1992)
		IE64245 B	26.Jul.1995 (26.07.1995)
		ES2056932T T	16.Oct.1994 (16.10.1994)
		EP0307087 A	15.Mar.1989 (15.03.1989)
		DE3850012T T	19.Jan.1995 (19.01.1995)
		DE3850012D D	14.Jul.1994 (14.07.1994)
		CA1316820 C	27.Apr.1993 (27.04.1993)
		AU2051488 A	13.Apr.1989 (13.04.1989)
		AU608880 B	18.Apr.1991 (18.04.1991)
		AT106722T T	15.Jun.1994 (15.06.1994)
		NO883456 A	06.Feb.1989 (06.02.1989)
		US4927623 A	22.May.1990 (22.05.1992)
		US4987154 A	22.Jan.1991 (22.01.1991)
		ZA8700252 A	25.Nov.1987 (25.11.1987)
		IE81097 B	08.Mar.2000 (08.03.2000)
		CA1279011 C	15.Jan.1991 (15.01.1991)
		NO870130 A	15.Jul.1987 (15.07.1987)
		ES2120400T T	01.Nov.1998 (01.11.1998)
		EP0231070 A	05.Aug.1987 (05.08.1987)
		DE3752194T T	14.Jan.1999 (14.01.1999)
		DE3752194D D	16.Jul.1998 (16.07.1998)
		AU6751687 A	16.Jul.1987 (16.07.1987)
		AU599068 B	12.Jul.1990 (12.07.1990)
		AT167054T T	15.Jun.1998 (15.06.1998)
		US4865836 A	12.Sep.1989 (12.09.1989)
		NO173214B	09.Aug.1993 (09.08.1993)
		NO173214C	17.Nov.1993 (17.11.1993)
		IE882416L	05.Feb.1989 (05.02.1989)
		NO179162B	13.May.1996 (13.05.1996)
		NO179162C	21.Aug.1996 (21.08.1996)
US4767610A	30.Aug.1988 (30.08.1988)	NONE	NONE

Form PCT/ISA /210 (patent family annex) (April 2005)

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2005/001391																		
A. 主题的分类 IPC ⁷ : A61K49/00, A61K49/22, A61K9/127, A61K31/685 按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC ⁷ : A61K49, A61K9																				
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献																				
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPODOC, PAJ, CA, MEDLINE 及关键词: HIFU, fluorocarbon, emulsion, capsule, core, film forming, phosphatide, phospholipids, continuous phase, cholesterol, sugar ester 及类似语; CNKI, CPRS 及关键词: HIFU、氟碳、碳氟化合物、乳剂、包裹、芯、成膜、磷脂、连续相、胆固醇、糖酯及类似语																				
C. 相关文件 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">类 型*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">CN1148812 A (尼科梅德成像有限公司 等) 30.4 月 1997 (30.04.1997), 参见权利要求 1—14、21—23, 说明书 6—9</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1—17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US4987154 A (ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORP.) 22.1 月 1991 (22.01.1991), 参见权利要求 1—16, 说明书第一栏</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1—17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US4767610 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1—17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">CN1404878 A (中国人民解放军第三军医大学) 26.3 月 2003 (26.03.2003) 参见权利要求 1—10, 说明书 1—2 页</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1—17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">CN1213972 A (泰科姆成像有限公司) 14.4 月 1999 (14.04.1999), 参见权利要求 1—15, 20—22</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1—17</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN1148812 A (尼科梅德成像有限公司 等) 30.4 月 1997 (30.04.1997), 参见权利要求 1—14、21—23, 说明书 6—9	1—17	Y	US4987154 A (ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORP.) 22.1 月 1991 (22.01.1991), 参见权利要求 1—16, 说明书第一栏	1—17	Y	US4767610 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA)	1—17	Y	CN1404878 A (中国人民解放军第三军医大学) 26.3 月 2003 (26.03.2003) 参见权利要求 1—10, 说明书 1—2 页	1—17	Y	CN1213972 A (泰科姆成像有限公司) 14.4 月 1999 (14.04.1999), 参见权利要求 1—15, 20—22	1—17
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	CN1148812 A (尼科梅德成像有限公司 等) 30.4 月 1997 (30.04.1997), 参见权利要求 1—14、21—23, 说明书 6—9	1—17																		
Y	US4987154 A (ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORP.) 22.1 月 1991 (22.01.1991), 参见权利要求 1—16, 说明书第一栏	1—17																		
Y	US4767610 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA)	1—17																		
Y	CN1404878 A (中国人民解放军第三军医大学) 26.3 月 2003 (26.03.2003) 参见权利要求 1—10, 说明书 1—2 页	1—17																		
Y	CN1213972 A (泰科姆成像有限公司) 14.4 月 1999 (14.04.1999), 参见权利要求 1—15, 20—22	1—17																		
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。		<input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。																		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "B" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件																				
国际检索实际完成的日期 07.12 月 2005 (07.12.2005)		国际检索报告邮寄日期 22 · 12 月 2005 (22 · 12 · 2005)																		
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 胡婧 电话号码: (86-10)62085083																		

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2005/001391

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	《中华超声影像学杂志》第 12 卷第 12 期, 2003 年 12 月, 第 748--750 页, 计晓娟等, “超声造影剂在高强度聚焦超声治疗肿瘤技术中的应用”, 尤其第 748 页左栏	1-17
Y	《临床超声医学杂志》第 5 卷第 3 期, 2003 年 6 月, 第 129—130 页, 王冬等, “自制脂膜氟碳声学造影剂增强兔颅内肿瘤彩色血流显像的实验研究”, 尤其第 129 页左栏, 130 页左栏	1-17

国际检索报告 关于同族专利的信息		国际申请号 PCT/CN2005/001391	
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1213972 A	14.4 月 1999 (14.04.1999)	WO9729783 A	21.8 月 1997 (21.08.1997)
		WO9729782 A	21.8 月 1997 (21.08.1997)
		CA2246779 A	21.8 月 1997 (21.08.1997)
		CA2246778 A	21.8 月 1997 (21.08.1997)
		AU1884797 A	02.9 月 1997 (02.09.1997)
		AU1805197 A	02.9 月 1997 (02.09.1997)
		ZA9701408 A	10.10 月 1997 (10.10.1997)
		NO983420 A	24.7 月 1998 (24.07.1998)
		NO983584 A	16.10 月 1998 (16.10.1998)
		NO313815 B	09.12 月 2002 (09.12.2002)
		TR9801613T T2	23.11 月 1998 (23.11.1998)
		EP0881915 A	09.12 月 1998 (09.12.1998)
		EP0885016 A	23.12 月 1998 (23.12.1998)
		PL328406 A	18.1 月 1999 (18.01.1999)
		EE9800249 A	15.2 月 1999 (15.02.1999)
		CZ9802626 A	17.3 月 1999 (17.03.1999)
		SK112698 A	13.4 月 1999 (13.04.1999)
		CN1213971 A	14.4 月 1999 (14.04.1999)
		CN1092988C C	23.10 月 2002 (23.10.2002)
		CZ9802625 A	12.5 月 1999 (15.05.1999)
		HU9900813 A	28.7 月 1999 (28.07.1999)
		HU9900812 A	28.7 月 1999 (28.07.1999)
		BG102758 A	30.9 月 1999 (30.09.1999)
		NZ331372 A	28.1 月 2000 (28.01.2000)
		NZ331509 A	28.4 月 2000 (28.04.2000)
		JP2000506122T T	23.5 月 2000 (23.05.2000)
		EA900 B	26.6 月 2000 (26.06.2000)
		AU722735 B	10.8 月 2000 (10.08.2000)
		JP2000511510T T	05.9 月 2000 (05.09.2000)
		EA1135 B	30.10 月 2000 (30.10.2000)
		AU726503 B	09.11 月 2000 (09.11.2000)
		AP890 A	13.11 月 2000 (13.11.2000)
		US6165442 A	26.12 月 2000 (26.12.2000)
		US6217850 B	17.4 月 2001 (17.04.2001)
		US6221337 B	24.4 月 2001 (24.04.2001)
		US2001010811 A	02.8 月 2001 (02.08.2001)
		OA10839 A	13.8 月 2001 (13.08.2001)
		IL125748 A	23.5 月 2002 (23.05.2002)
		US6562320 B	13.5 月 2003 (13.05.2003)
		AT237362T T	15.5 月 2003 (15.05.2003)

国际检索报告 关于同族专利的信息		国际申请号 PCT/CN2005/001391	
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		AT238072T T	15.5 月 2003 (15.05.2003)
		DE69720979D D	22.5 月 2003 (22.05.2003)
		DE69721235D D	28.5 月 2003 (28.05.2003)
		EP1331013 A	30.7 月 2003 (30.07.2003)
		PT881915T T	30.9 月 2003 (30.09.2003)
		US2003202942 A	30.10 月 2003 (30.10.2003)
		ES2197331T T	01.1 月 2004 (01.01.2004)
		ES2197986T T	16.1 月 2004 (16.01.2004)
		DE69721235T T	05.2 月 2004 (05.02.2005)
		HK1014872 A	06.2 月 2004 (06.02.2004)
		DE69720979T T	26.2 月 2004 (26.02.2004)
		WO2004073750 A	02.9 月 2004 (02.09.2004)
		PL328309 A	18.1 月 1999 (18.01.1999)
		EE9800248 A	15.2 月 1999 (15.02.1999)
CN1148812 A	30.4 月 1997 (30.04.1997)	NO963942 A	19.9 月 1996 (19.09.1996)
		US5676928 A	14.10 月 1997 (14.10.1997)
		ZA9502485 A	15.12 月 1995 (15.12.1995)
		JP7316079 A	05.12 月 1995 (05.12.1995)
		WO9526205 A	05.10 月 1995 (05.10.1995)
		EP0752889 A	15.1 月 1997 (15.01.1997)
		DE69527194T T	06.2 月 2003 (06.02.2003)
		DE69527194D D	01.8 月 2002 (01.08.2002)
		CA2185810 A	05.10 月 1995 (05.10.1995)
		AU2076895 A	17.10 月 1995 (17.10.1995)
		AT219688T T	15.7 月 2002 (15.07.2002)
		DE69527194E E	01.8 月 2002 (01.08.2002)
		无	无
CN1404878 A	26.3 月 2003 (26.03.2003)	US4987154 A	22.1 月.1991 (22.01.1991)
		US6361792 B	26.3 月 2002 (26.03.2002)
		HK1011504 A	09.7 月 1999 (09.07.1999)
		US5847009 A	08.12 月 1998 (08.12.1998)
		US5393513 A	28.2 月 1995 (28.02.1995)
		US5077036 A	31.12 月 1991 (31.12.1991)
		US5284645 A	08.2 月 1994 (08.02.1994)
		US5080885 A	14.1 月 1992 (14.01.1992)
		WO9100090 A	10.1 月 1991 (10.01.1991)
		CA1338854 C	21.1 月 1997 (21.01.1997)
		AU3964989 A	17.1 月 1991 (17.01.1991)
		ZA8805796 A	25.4 月 1990 (25.04.1990)

国际检索报告 关于同族专利的信息		国际申请号 PCT/CN2005/001391	
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		IE64245 B	26.7 月 1995 (26.07.1995)
		ES2056932T T	16.10 月 1994 (16.10.1994)
		EP0307087 A	15.3 月 1989 (15.03.1989)
		DE3850012T T	19.1 月 1995 (19.01.1995)
		DE3850012D D	14.7 月 1994 (14.07.1994)
		CA1316820 C	27.4 月 1993 (27.04.1993)
		AU2051488 A	13.4 月 1989 (13.04.1989)
		AU608880 B	18.4 月 1991 (18.04.1991)
		AT106722T T	15.6 月 1994 (15.06.1994)
		NO883456 A	06.2 月 1989 (06.02.1989)
		US4927623 A	22.5 月 1990 (22.05.1992)
		US4987154 A	22.1 月 1991 (22.01.1991)
		ZA8700252 A	25.11 月 1987 (25.11.1987)
		IE81097 B	08.3 月 2000 (08.03.2000)
		CA1279011 C	15.1 月 1991 (15.01.1991)
		NO870130 A	15.7 月 1987 (15.07.1987)
		ES2120400T T	01.11 月 1998 (01.11.1998)
		EP0231070 A	05.8 月 1987 (05.08.1987)
		DE3752194T T	14.1 月 1999 (14.01.1999)
		DE3752194D D	16.7 月 1998 (16.07.1998)
		AU6751687 A	16.7 月 1987 (16.07.1987)
		AU599068 B	12.7 月 1990 (12.07.1990)
		AT167054T T	15.6 月 1998 (15.06.1998)
		US4865836 A	12.9 月 1989 (12.09.1989)
		NO173214B	09.8 月 1993 (09.08.1993)
		NO173214C	17.11 月 1993 (17.11.1993)
		IE882416L	05.2 月 1989 (05.02.1989)
		NO179162B	13.5 月 1996 (13.05.1996)
		NO179162C	21.8 月 1996 (21.08.1996)
US4767610A	30.8 月 1988 (30.08.1988)	无	无

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/28	(2006.01)	A 6 1 K 47/28
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L,S,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人	100075672 弁理士 峰 隆司
(74)代理人	100109830 弁理士 福原 淑弘
(74)代理人	100095441 弁理士 白根 俊郎
(74)代理人	100084618 弁理士 村松 貞男
(74)代理人	100103034 弁理士 野河 信久
(74)代理人	100140176 弁理士 砂川 克
(74)代理人	100092196 弁理士 橋本 良郎
(74)代理人	100100952 弁理士 風間 鉄也
(72)発明者	ワン、ツィビヤオ 中華人民共和国、チョンチンシユベイクレンヘツエンチンソソル1ハオ
(72)発明者	リ、ファチ 中華人民共和国、チョンチンシユベイクレンヘツエンチンソソル1ハオ
(72)発明者	リウ、リピン 中華人民共和国、チョンチンシユベイクレンヘツエンチンソソル1ハオ
(72)発明者	シャオ、ヤンビン 中華人民共和国、チョンチンシユベイクレンヘツエンチンソソル1ハオ
(72)発明者	シャオ、ツィウェン 中華人民共和国、チョンチンシユベイクレンヘツエンチンソソル1ハオ
(72)発明者	ワン、ツィロン 中華人民共和国、チョンチンシユベイクレンヘツエンチンソソル1ハオ

F ターム(参考) 4C076 AA61 AA64 BB11 BB13 CC27 CC50 DD01F DD23 DD38Q DD46F
DD63F DD63H DD67 DD70F DD70H EE23F EE32Q FF16 FF29 FF36
FF43 FF68

4C206 AA01 AA02 BA07 MA03 MA05 MA58 MA86 NA05 ZB26 ZC51
ZC71