

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載  
【部門区分】第 1 部門第 2 区分  
【発行日】令和 5 年 2 月 14 日(2023.2.14)

【国際公開番号】WO2020/167992  
【公表番号】特表 2022-524297(P2022-524297A)  
【公表日】令和 4 年 5 月 2 日(2022.5.2)  
【年通号数】公開公報(特許)2022-078  
【出願番号】特願 2021-544856(P2021-544856)  
【国際特許分類】

10

A 6 1 N 7/00(2006.01)

【F I】

A 6 1 N 7/00

【手続補正書】

【提出日】令和 5 年 2 月 6 日(2023.2.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

20

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

超音波増感剤を有する細胞を治療する非侵襲的超音波力学療法に音波を提供するための超音波システムであって、

平面型圧電トランスデューサのアレイを備える剛性シェルであって、

前記平面型圧電トランスデューサの各々が、平面音波を生成するように構成される、剛性シェルと、

前記剛性シェルに取り付け可能な可撓性膜を備える患者インタフェースと、

流体を循環させて前記患者インタフェースにおける熱を低減するように構成された冷却システムであって、

30

前記平面型圧電トランスデューサのアレイが、腫瘍細胞を治療するために、変調音波パラメータを有する周波数の信号を用いて駆動して、治療領域内の前記超音波増感剤における音響強度を生成する変調音波を生成するように構成され、

前記可撓性膜が、皮膚表面に適合するように構成され、

前記可撓性膜が、前記皮膚表面に音響的に結合するように構成される、

冷却システムと、

前記平面型圧電トランスデューサのアレイに結合された前記冷却システム内の温度を測定するための温度センサと

を備え、前記信号が、前記温度に基づいて変化し、

40

前記冷却システムが、前記温度センサと、前記可撓性膜と前記平面型圧電トランスデューサのアレイとの間の弾性ポケットとを備え、

前記腫瘍細胞が患者の脳内にあり、

前記皮膚表面が前記患者の頭部にあり、

前記平面型圧電トランスデューサのアレイが、複数の信号で複数の同心素子を駆動するように構成される、

超音波システム。

【請求項 2】

超音波増感剤を有する細胞を治療する非侵襲的超音波力学療法のために音波を使用する超音波システムであって、

50

平面型圧電トランスデューサのアレイと、  
剛性シェルと、  
温度を測定するように構成された温度センサを備える冷却システムと、  
前記平面型圧電トランスデューサのアレイを患者の皮膚表面に音響的に結合するように  
構成された患者インタフェースと  
を備え、前記平面型圧電トランスデューサの各々が、平面音波を生成するように構成さ  
れ、  
前記平面型圧電トランスデューサのアレイが、変調音波パラメータを有する周波数の信  
号で駆動するように構成され、  
前記平面型圧電トランスデューサのアレイが、脳内の腫瘍細胞を治療するために、治療  
領域内の前記超音波増感剤において音響強度を生成する変調音波を生成し、  
前記患者インタフェースが、前記平面型圧電トランスデューサのアレイを前記患者の頭  
部の前記皮膚表面に可撓性膜を用いて音響的に結合するように構成され、  
前記冷却システムが、前記皮膚表面の熱を低減するために循環するように構成された流  
体を含み、  
前記信号が、前記温度に基づいて変化し、  
前記冷却システムが、前記温度センサと、前記可撓性膜と前記剛性シェルとの間の弾性  
流体充填ポケットとを備え、  
前記流体が水である、  
超音波システム。  
【請求項 3】  
前記周波数が、 $650\text{ kHz} \sim 2\text{ MHz}$  の範囲内である、請求項 1 から 2 のいずれか 1  
項に記載の超音波システム。  
【請求項 4】  
前記周波数が、 $898\text{ kHz} \sim 1.107\text{ MHz}$  の範囲内である、請求項 1 から 2 のい  
ずれか 1 項に記載の超音波システム。  
【請求項 5】  
前記音響強度が、前記超音波増感剤を活性化するために、 $0.5\text{ W/cm}^2 \sim 500\text{ W/cm}^2$  の範囲内である、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。  
【請求項 6】  
前記音響強度が、前記超音波増感剤を活性化するために、 $0.5\text{ W/cm}^2 \sim 50\text{ W/cm}^2$  の範囲内である、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。  
【請求項 7】  
前記平面型圧電トランスデューサのアレイが、位相ランダム化を駆動して前記治療領域  
の広い一貫したカバレッジを促進するように構成され、前記信号が、パルス内変動及びパ  
ルス間変動からなる群のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に  
記載の超音波システム。  
【請求項 8】  
前記可撓性膜が、前記冷却システム内に、前記平面型圧電トランスデューサのアレイを  
前記皮膚表面に音響的に結合する弾性流体充填ポケットを形成するように構成され、  
前記冷却システム内での前記流体の前記循環が、前記患者の前記皮膚表面から熱を除去  
するように構成される、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。  
【請求項 9】  
前記平面型圧電トランスデューサのアレイが、複数の信号で駆動されるように構成され  
た複数の同心素子を備える、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。  
【請求項 10】  
前記剛性シェルを前記患者に対して移動させるように構成された可動スタンドをさらに  
備え、前記剛性シェルが前記可動スタンドに接続される、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項  
に記載の超音波システム。  
【請求項 11】

10

20

30

40

50

前記信号が、パルス音波を生成するためにパルス信号によって変調される、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 1 2】

前記信号が、デューティサイクル変調音波を生成するためのデューティサイクル変調駆動信号である、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 1 3】

前記信号が、周波数変調音波を生成するための周波数変調駆動信号である、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 1 4】

前記平面型圧電トランスデューサのアレイが、同心素子のグリッドを備え、

10

前記音響強度が、前記超音波増感剤を活性化するために  $0.2 \text{ W} / \text{cm}^2 \sim 20 \text{ W} / \text{cm}^2$  の範囲内であり、

前記超音波増感剤が、前記平面音波に曝露されると細胞傷害性になる薬物であり、

前記超音波増感剤がプロトポルフィリン IX である、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 1 5】

前記平面型圧電トランスデューサのアレイが、位相ランダム化によって駆動されて、複数の前記変調音波による前記治療領域の広い一貫したカバレッジを促進し、

前記平面型圧電トランスデューサのアレイにおける複数の素子の各々が、非侵襲的超音波力学療法のための平面音波面を生成し、

20

前記超音波増感剤がプロトポルフィリン IX である、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 1 6】

前記信号が、音波のパケットを生成するためのパケットあたり所定数のサイクルを含むパケットであり、

前記パケットが、正弦波、矩形パルス、及び、三角形パルスからなる群から選択される少なくとも 1 つを含む繰り返し信号からなり、

前記超音波増感剤がプロトポルフィリン IX である、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 1 7】

30

前記超音波増感剤が 5 - アミノレブリン酸 ( 5 - ALA ) を含み、前記 5 - ALA がプロトポルフィリン IX の産生増加をもたらす、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 1 8】

多形性膠芽腫 ( GBM ) を治療するように構成された、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 1 9】

血液を介した、前記超音波増感剤の脳へのアクセスを容易にするように構成された、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 2 0】

40

脳腫瘍細胞を治療するために前記治療領域で前記音波を生成する前記周波数の前記信号が、音波圧力でマイクロバブルを活性化することを含む、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 2 1】

前記非侵襲的超音波力学療法が、前記患者の前記腫瘍細胞における前記音響強度の空間的変動を最小限に抑えるように構成され、前記信号が、位相変調音波を生成するための位相変調駆動信号及びパルス音波を生成するためのパルス信号からなる群から選択される、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 2 2】

前記非侵襲的超音波力学療法が、前記患者の前記腫瘍細胞における前記音響強度の空間

50

的変動を最小限に抑えるように構成され、前記信号が、デューティサイクル変調音波を生成するためのデューティサイクル変調駆動信号及び周波数変調音波を生成するための周波数変調駆動信号からなる群から選択される、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 2 3】

前記信号が、音波のパケットを生成するためのパケット当たり所定のサイクル数を含むパケットであり、前記信号が、周波数変調信号及び位相変調信号からなる群のうちの少なくとも 1 つから選択される、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 2 4】

前記パケットが、正弦波、矩形パルス、及び三角形パルスからなる群から選択される少なくとも 1 つを含む繰り返し信号で構成される、請求項 2 3 に記載の超音波システム。

【請求項 2 5】

コントローラが、前記平面型圧電トランスデューサのアレイ内の少なくとも 1 つの平面型圧電トランスデューサを検出するように構成され、前記検出された少なくとも 1 つの平面型圧電トランスデューサのための治療アルゴリズムを選択する、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 2 6】

前記治療領域の広い一貫したカバレッジを促進するためのランダム化位相をさらに備え、前記ランダム化位相は、第 1 の変調音波と第 2 の変調音波との間で、前記第 1 の変調音波及び前記第 2 の変調音波の周期に対してシフトされた時間量を含む、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 2 7】

建設的に干渉する波面をさらに備える、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 2 8】

収束音波、発散音波、及び前記治療領域で合流して建設的に干渉するようにタイミング調整された平面音波からなる群のうちの少なくとも 1 つを備える、請求項 1 から 2 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 2 9】

超音波増感剤を有する細胞を治療する非侵襲的超音波力学療法のための音波を生成するように構成された超音波システムであって、

剛性シェルに取り付けられた可撓性膜と、

冷却システムと

を備え、

前記剛性シェルが、平面型圧電超音波トランスデューサのアレイと、コントローラとを備え、

前記平面型圧電超音波トランスデューサのアレイ内の個々の各トランスデューサが、ゼロフェルゲンツ音波を生成するように構成され、

前記ゼロフェルゲンツ音波が収束せず、

前記ゼロフェルゲンツ音波が発散せず、

前記平面型圧電超音波トランスデューサのアレイが、変調波パラメータを有する信号で駆動されて、 $0.2 \text{ W / cm}^2 \sim 20 \text{ W / cm}^2$  の範囲の強度を有する前記ゼロフェルゲンツ音波を生成して、患者のがんを治療するために治療領域内のプロトポルフィリン IX を活性化するように構成され、

前記超音波システムが、前記平面型圧電超音波トランスデューサのアレイを皮膚表面に音響的に結合するように構成され、

前記可撓性膜が、前記皮膚表面に適合するように構成され、

前記冷却システムが、流体を循環させて前記皮膚表面の熱を低減するように構成される、超音波システム。

【請求項 3 0】

10

20

30

40

50

超音波増感剤を有する細胞を治療する非侵襲的超音波力学療法のための音波を生成するように構成された超音波システムであって、

剛性シェルに取り付けられた可撓性膜と、

冷却システムと

を備え、

前記剛性シェルが、平面型圧電超音波トランスデューサのアレイと、コントローラとを備え、

前記平面型圧電超音波トランスデューサのアレイ内の個々の各トランスデューサが、ゼロフェルゲンツ音波を生成するように構成され、

前記ゼロフェルゲンツ音波が収束せず、

前記ゼロフェルゲンツ音波が発散せず、

前記平面型圧電超音波トランスデューサのアレイが、変調波パラメータを有する信号で駆動されて、 $20\text{ kHz} \sim 12\text{ MHz}$ の範囲の周波数及び $0.1\text{ W/cm}^2 \sim 50\text{ W/cm}^2$ の範囲の音響強度を有する前記ゼロフェルゲンツ音波を生成して、がんを治療するために治療領域内のプロトポルフィリンIXを活性化するように構成され、

前記超音波システムが、前記平面型圧電超音波トランスデューサのアレイを皮膚表面に音響的に結合するように構成され、

前記可撓性膜が、前記皮膚表面に適合するように構成され、

前記冷却システムが、流体を循環させて前記皮膚表面の熱を低減するように構成される、

超音波システム。

【請求項 3 1】

前記コントローラが、組織深さ、組織体積、頭蓋骨厚さ、及び温度からなる群から選択される少なくとも1つの *in situ* 変数を決定し、前記 *in situ* 変数に基づいて最適化された前記ゼロフェルゲンツ音波を生成するために前記変調波パラメータを適応的に変調する、請求項 2 9 から 3 0 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 3 2】

前記コントローラが、*in situ* 変数を決定し、前記 *in situ* 変数に基づいて治療領域を優先的に標的とするために前記音波を適応的に変調する、請求項 2 9 から 3 0 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 3 3】

前記コントローラが、前記治療領域内の健常細胞に熱的又は他の損傷を引き起こすことのない時間平均強度を有する前記ゼロフェルゲンツ音波を生成するために、前記周波数の前記信号で前記平面型圧電超音波トランスデューサのアレイを駆動する、請求項 2 9 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 3 4】

前記コントローラが、前記治療領域内の健常組織の温度を  $42^\circ\text{C}$  以上に上昇させることのない時間平均強度で、非熱的にアブレーション治療するための前記ゼロフェルゲンツ音波を生成するために、前記周波数の前記信号で前記平面型圧電超音波トランスデューサのアレイを駆動する、請求項 2 9 から 3 0 のいずれか 1 項に記載の超音波システム。

【請求項 3 5】

前記請求項 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の超音波システムの使用。

【請求項 3 6】

超音波増感剤と共に音波を使用する非侵襲的使用であって、

インタフェースを皮膚表面に音響的に結合することであって、前記インタフェースは、可撓性膜と、

剛性シェルと、

冷却システムと

を備え、

前記可撓性膜が、前記剛性シェルに取り付け可能であり、

前記剛性シェルが、平面型圧電トランスデューサのアレイを備え、

10

20

30

40

50

前記インタフェースが、前記平面型圧電トランスデューサのアレイを前記皮膚表面に音響的に結合するように構成され、

前記可撓性膜が、前記皮膚表面に適合するように構成される、  
結合することと、

前記超音波増感剤において音響強度を生成する変調音波を生成するために、変調音波パラメータを有する周波数の信号で前記平面型圧電トランスデューサのアレイを駆動することとであって、

前記平面型圧電トランスデューサの各々が、平面音波を生成するように構成される、  
駆動することと、

前記インタフェースでの熱を低減するために前記冷却システム内で流体を循環させることと  
を含む、使用。

【請求項 37】

前記冷却システム内の温度センサを用いて温度を測定することと、

前記温度に基づいて前記信号を変化させることと

をさらに含み、前記冷却システムが、前記温度センサと、前記可撓性膜と前記剛性シェルとの間の弾性流体充填ポケットとを備え、前記流体は水である、

請求項 36 に記載の使用。

【請求項 38】

前記可撓性膜が、前記平面型圧電トランスデューサのアレイを前記皮膚表面に音響的に結合する弾性流体充填ポケットを前記冷却システムに形成し、

前記冷却システム内での前記流体の前記循環が、前記皮膚表面から熱を除去する、請求項 36 に記載の使用。

10

20

30

40

50