

【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3年3月11日(2021.3.11)

【公表番号】特表2020-520718(P2020-520718A)

【公表日】令和2年7月16日(2020.7.16)

【年通号数】公開・登録公報2020-028

【出願番号】特願2019-564141(P2019-564141)

【国際特許分類】

A 6 1 B 17/00 (2006.01)

A 6 1 B 5/055 (2006.01)

【F I】

A 6 1 B 17/00 7 0 0

A 6 1 B 5/055 3 9 0

A 6 1 B 5/055 3 7 0

【手続補正書】

【提出日】令和3年1月26日(2021.1.26)

【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

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者の血液脳関門(BBB)を一時的に崩壊させるためのシステムであって、前記システムは、

超音波変換器と、

コントローラと

を備え、

前記コントローラは、

(a)少なくとも1つの標的 BBB 領域およびその周囲領域に関連付けられた音響応答レベル、累積音響応答量、および組織応答量の閾値のうちの少なくとも1つを記憶することと、

(b)前記変換器に、少なくとも1つの超音波パルスを伝送させることと、

(c)前記標的 BBB 領域またはその周囲領域のうちの少なくとも1つに関連付けられた前記音響応答レベル、前記音響応答量、または前記組織応答量のうちの少なくとも1つを取得することと、

(d)前記測定を、対応する記憶された閾値と比較することと、

(e)前記比較に、少なくとも部分的に基づいて、前記変換器を動作させることとを行うように構成されている、システム。

【請求項2】

前記コントローラは、

検出デバイスまたは前記変換器のうちの少なくとも1つに、前記標的 BBB 領域および/またはその周囲領域からの音響信号を測定させることと、

前記測定された音響信号に、少なくとも部分的に基づいて、前記音響応答レベル、前記音響応答量、および/または前記組織応答量を決定することと

を行うようにさらに構成されている、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

前記標的 BBB 領域および/またはその周囲領域からの前記測定された音響信号をフィ

ルタ処理するためのフィルタをさらに備えている、請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記フィルタは、前記伝送された超音波パルスに対する高調波応答または副高調波応答のうちの少なくとも 1 つを選択するように構成されている、請求項 3 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記フィルタは、前記伝送された超音波パルスに対する広帯域応答を選択するように構成されている、請求項 3 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記コントローラは、所定の期間にわたって前記音響応答レベルを積分することによって、前記音響応答量を算出するようにさらに構成されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記コントローラは、前記変換器を使用して、前記標的 B B B 領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも 1 つにおける微小気泡の発生を引き起こすようにさらに構成されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 8】

微小気泡を前記標的 B B B 領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも 1 つの中に導入するための投与デバイスをさらに備えている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

シード微小気泡を前記標的 B B B 領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも 1 つの中に導入するための投与デバイスをさらに備え、前記コントローラは、前記シード微小気泡および前記変換器を使用して、追加の微小気泡の発生を引き起こすようにさらに構成されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記コントローラは、その解剖学的特性に少なくとも部分的に基づいて、前記少なくとも 1 つの標的 B B B 領域およびその周囲領域に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値を決定するようにさらに構成されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 11】

複数の標的 B B B 領域が存在し、前記コントローラは、前記標的 B B B 領域の各々およびそれらの周囲領域の各々に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値を決定し、記憶するようにさらに構成されている、請求項 10 に記載のシステム。

【請求項 12】

前記少なくとも 1 つの標的 B B B 領域に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の閾値のうちの前記少なくとも 1 つは、前記周囲領域に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値と異なる、請求項 10 に記載のシステム。

【請求項 13】

前記周囲領域は、異なる場所における異なるタイプを有する組織を備え、前記コントローラは、前記周囲領域の各場所における各タイプの前記組織に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値を決定するようにさらに構成されている、請求項 10 に記載のシステム。

【請求項 14】

前記標的 B B B 領域およびその周囲領域の前記解剖学的特性を取得するための撮像デバイスをさらに備えている、請求項 10 に記載のシステム。

【請求項 15】

前記撮像デバイスは、前記標的 B B B 領域および / またはその周囲領域の画像をさらに取得し、前記コントローラは、前記取得された画像に少なくとも部分的に基づいて、前記組織応答量を決定するようにさらに構成されている、請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 1 6】

前記組織応答量は、前記標的 B B B 領域およびその周囲領域のうちの前記少なくとも 1 つに関連付けられた温度を備えている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 1 7】

前記組織応答量は、前記標的 B B B 領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも 1 つに関連付けられた M R I T₂ 緩和時間を測定することによって取得される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 1 8】

前記コントローラは、

前記音響応答レベル、前記音響応答量、または前記組織応答量のうちの前記少なくとも 1 つが前記対応する閾値を超えるかどうかを決定することと、

超える場合、超音波振動を一時停止し、超えない場合、前記変換器に、第 2 の超音波パルスを伝送させることと

を行うようにさらに構成されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 1 9】

前記組織応答量は、前記標的 B B B 領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも 1 つに関連付けられた M R I T₂* 撮像または M R I T₂* 加重撮像のうちの少なくとも 1 つから導出される情報を備えている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 2 0】

前記コントローラは、前記変換器に関連付けられた伝送電力または超音波振動パターンのうちの少なくとも 1 つを調整することによって、前記変換器を動作させるようにさらに構成されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 2 1】

治療薬を脳腫瘍に適用するシステムであって、前記システムは、変換器の位相アレイとコントローラとを備え、前記コントローラは、

(a) 少なくとも 1 つの標的 B B B 領域およびその周囲領域の解剖学的特性に基づいて、前記少なくとも 1 つの標的 B B B 領域およびその周囲領域に関連付けられた音響応答レベル、音響応答量、および組織応答量の閾値のうちの少なくとも 1 つを記憶することと、

(b) 前記変換器の位相アレイに、前記標的 B B B 領域を含む病巣に収束する少なくとも 1 つの超音波パルスを伝送させることと、

(c) 前記標的 B B B 領域またはその周囲領域のうちの少なくとも 1 つに関連付けられた前記音響応答レベル、前記音響応答量、または前記組織応答量のうちの少なくとも 1 つを取得することと、

(d) 前記測定を、対応する記憶された閾値と比較することと、

(e) 前記比較に少なくとも部分的にに基づいて、前記変換器アレイを動作させることとを行うように構成され、

前記治療薬は、前記標的 B B B 領域に投与される、システム。

【請求項 2 2】

前記治療薬は、ブスルファン、チオテパ、C C N U (ロムスチン)、B C N U (カルムスチン)、A C N U (ニムスチン)、テモゾロミド、メトトレキサート、トボテカン、シスプラチニン、エトポシド、イリノテカン / S N - 3 8、カルボプラチニン、ドキソルビシン、ビンプラスチニン、ビンクリスチニン、プロカルバジン、パクリタキセル、フォテムスチン、イホスファミド / 4 - ヒドロキシイフオスファミド / アルドイホスファミド、ベバシズマブ、5 - フルオロウラシル、ブレオマイシン、ヒドロキシウレア、ドセタキセル、またはシタラビン (シトシンアラビノシド、a r a - C) / a r a - U のうちの少なくとも 1 つを備えている、請求項 2 1 に記載のシステム。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

本明細書で使用されるように、用語「実質的に」は、±10秒、いくつかの実施形態では、±5秒を意味する。「臨床上許容可能」は、例えば、そこへの損傷の発症を誘起することに先立って臨床医によって重要ではないと見なされる組織への望ましくない効果を有する（時として、所望の効果を欠いている）ことを意味する。本明細書の全体を通して、「一実施例」、「ある実施例」、「一実施形態」、または「ある実施形態」の言及は、実施例と関連して説明される特定の特徴、構造、または特性が、本技術の少なくとも1つの実施例に含まれることを意味する。したがって、本明細書の全体を通して種々の箇所における「一実施例では」、「ある実施例では」、「一実施形態」、または「ある実施形態」という語句の出現は、必ずしも全てが同一の実施例を指すわけではない。その上さらに、特定の特徴、構造、ルーチン、ステップ、または特性は、本技術の1つ以上の実施例において、任意の好適な様式で組み合わせられ得る。本明細書で提供される表題は、便宜のためだけのものであり、請求される技術の範囲または意味を限定または解釈することを意図していない。

本発明は、例えば、以下を提供する。

（項目1）

患者の血液脳関門（B B B）を一時的に崩壊させるためのシステムであって、前記システムは、

超音波変換器と、

コントローラと

を備え、

前記コントローラは、

（a）少なくとも1つの標的B B B領域およびその周囲領域に関連付けられた音響応答レベル、累積音響応答量、および組織応答量の閾値のうちの少なくとも1つを記憶することと、

（b）前記変換器に少なくとも1つの超音波パルスを伝送させることと、

（c）前記標的B B B領域またはその周囲領域のうちの少なくとも1つに関連付けられた前記音響応答レベル、前記音響応答量、または前記組織応答量のうちの少なくとも1つを取得することと、

（d）前記測定を対応する記憶された閾値と比較することと、

（e）少なくとも部分的に前記比較に基づいて、前記変換器を動作させることとを行うように構成されている、システム。

（項目2）

前記コントローラは、

検出デバイスまたは前記変換器のうちの少なくとも1つに前記標的B B B領域および/またはその周囲領域からの音響信号を測定させることと、

少なくとも部分的に前記測定された音響信号に基づいて、前記音響応答レベル、前記音響応答量、および/または前記組織応答量を決定することとを行うようにさらに構成されている、項目1に記載のシステム。

（項目3）

前記標的B B B領域および/またはその周囲領域から測定された音響信号をフィルタ処理するためのフィルタをさらに備えている、項目2に記載のシステム。

（項目4）

前記フィルタは、前記伝送された超音波パルスに対する高調波応答または副高調波応答のうちの少なくとも1つを選択するように構成されている、項目3に記載のシステム。

（項目5）

前記フィルタは、前記伝送された超音波パルスに対する広帯域応答を選択するように構成されている、項目3に記載のシステム。

(項目6)

前記コントローラは、所定の期間にわたって前記音響応答レベルを積分することによって、前記音響応答量を算出するようにさらに構成されている、項目1に記載のシステム。

(項目7)

前記コントローラは、前記変換器を使用して、前記標的B B B領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも1つにおける微小気泡の発生を引き起こすようにさらに構成されている、項目1に記載のシステム。

(項目8)

微小気泡を前記標的B B B領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも1つの中に導入するための投与デバイスをさらに備えている、項目1に記載のシステム。

(項目9)

シード微小気泡を前記標的B B B領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも1つの中に導入するための投与デバイスをさらに備え、前記コントローラは、前記シード微小気泡および前記変換器を使用して、追加の微小気泡の発生を引き起こすようにさらに構成されている、項目1に記載のシステム。

(項目10)

前記コントローラは、少なくとも部分的にその解剖学的特性に基づいて、前記少なくとも1つの標的B B B領域およびその周囲領域に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値を決定するようにさらに構成されている、項目1に記載のシステム。

(項目11)

複数の標的B B B領域が存在し、前記コントローラは、前記標的B B B領域の各々およびそれらの周囲領域の各々に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値を決定し、記憶するようにさらに構成されている、項目1に記載のシステム。

(項目12)

前記少なくとも1つの標的B B B領域に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の閾値のうちの前記少なくとも1つは、前記周囲領域に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値と異なる、項目1に記載のシステム。

(項目13)

前記周囲領域は、異なる場所における異なるタイプを有する組織を備え、前記コントローラは、前記周囲領域の各場所における各タイプの前記組織に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値を決定するようにさらに構成されている、項目1に記載のシステム。

(項目14)

前記標的B B B領域およびその周囲領域の前記解剖学的特性を取得するための撮像デバイスをさらに備えている、項目1に記載のシステム。

(項目15)

前記撮像デバイスは、前記標的B B B領域および/またはその周囲領域の画像をさらに取得し、前記コントローラは、前記少なくとも部分的に前記取得された画像に基づいて、前記組織応答量を決定するようにさらに構成されている、項目1に記載のシステム。

(項目16)

前記組織応答量は、前記標的B B B領域およびその周囲領域のうちの前記少なくとも1つに関連付けられた温度を備えている、項目1に記載のシステム。

(項目17)

前記組織応答量は、前記標的B B B領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも1つに関連付けられたM R I T₂緩和時間を測定することによって取得される、項目1に記載のシステム。

(項目18)

前記コントローラは、

前記音響応答レベル、前記音響応答量、または前記組織応答量のうちの前記少なくとも1つが前記対応する閾値を超えるかどうかを決定することと、

超える場合、超音波振動を一時停止し、超えない場合、前記変換器に第2の超音波パルスを伝送させることと

を行うようにさらに構成されている、項目1に記載のシステム。

(項目19)

前記組織応答量は、前記標的B B B領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも1つに関連付けられたM R I T₂*撮像またはM R I T₂*加重撮像のうちの少なくとも1つから導出される情報を備えている、項目1に記載のシステム。

(項目20)

前記コントローラは、前記変換器に関連付けられた伝送電力または超音波振動パターンのうちの少なくとも1つを調整することによって、前記変換器を動作させるようにさらに構成されている、項目1に記載のシステム。

(項目21)

変換器から超音波振動を印加し、患者の血液脳関門(B B B)を一時的に崩壊させる方法であって、前記方法は、

(a) 少なくとも1つの標的B B B領域およびその周囲領域の解剖学的特性に基づいて、それらの音響応答レベルの閾値、音響応答量、および組織応答量のうちの前記少なくとも1つを記憶することと、

(b) 前記変換器に少なくとも1つの超音波パルスを伝送させることと、

(c) 前記標的B B B領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも1つに関連付けられた前記音響応答レベル、前記音響応答量、または前記組織応答量のうちの前記少なくとも1つを取得することと、

(d) 前記測定を対応する記憶された閾値と比較することと、

(e) 少なくとも部分的に前記比較に基づいて、前記変換器を動作させることとを含む、方法。

(項目22)

前記標的B B B領域および/またはその周囲領域からの音響信号を測定することと、少なくとも部分的に前記測定された音響信号に基づいて、前記音響応答レベル、前記音響応答量、および/または前記組織応答量を決定することとをさらに含む、項目21に記載の方法。

(項目23)

少なくとも1つのフィルタを使用して、前記測定された音響信号をフィルタ処理することとを含む、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記フィルタは、前記伝送された超音波パルスに対する高調波応答または副高調波応答のうちの前記少なくとも1つを選択する、項目23に記載の方法。

(項目25)

前記フィルタは、前記伝送された超音波パルスに対する広帯域応答を選択する、項目23に記載の方法。

(項目26)

前記音響応答量は、所定の期間にわたる前記音響応答レベルの積分を備えている、項目21に記載の方法。

(項目27)

微小気泡を前記標的B B B領域およびその周囲領域のうちの前記少なくとも1つの中に導入することをさらに含む、項目21に記載の方法。

(項目28)

前記微小気泡は、前記変換器をアクティブにし、第2のパルスを伝送することによって導入される、項目21に記載の方法。

(項目29)

前記微小気泡は、投与デバイスを使用して導入される、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記投与デバイスは、シード微小気泡を前記標的B B B領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも1つの中に注入し、前記微小気泡は、前記シード微小気泡および前記変換器を使用して発生させられる、項目29に記載の方法。

(項目31)

前記少なくとも1つの標的B B B領域およびその周囲領域に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値のうちの前記少なくとも1つは、少なくとも部分的に前記少なくとも1つの標的B B B領域およびその周囲領域の解剖学的特性に基づいて決定される、項目21に記載の方法。

(項目32)

複数の標的B B B領域が存在し、前記方法は、前記標的B B B領域の各々およびその周囲領域の各々に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値を決定し、記憶することをさらに含む、項目31に記載の方法。

(項目33)

前記少なくとも1つの標的B B B領域に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値は、前記周囲領域に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値と異なる、項目31に記載の方法。

(項目34)

前記周囲領域は、異なる場所における異なるタイプを有する組織を備え、前記方法は、前記周囲領域における前記組織の各タイプおよび/または各場所に関連付けられた前記音響応答レベル、前記累積音響応答量、および前記組織応答量の前記閾値を決定することをさらに含む、項目31に記載の方法。

(項目35)

前記少なくとも標的B B B領域およびその周囲領域の画像を取得することをさらに含み、前記解剖学的特性は、少なくとも部分的に前記取得された画像に基づいて決定される、項目31に記載の方法。

(項目36)

前記組織応答量は、前記標的B B B領域およびその周囲領域のうちの前記少なくとも1つに関連付けられた温度を備えている、項目21に記載の方法。

(項目37)

前記組織応答量は、前記標的B B B領域およびその周囲領域のうちの前記少なくとも1つに関連付けられたM R I T₂緩和時間を測定することによって取得される、項目21に記載の方法。

(項目38)

前記音響応答レベル、前記音響応答量、または前記組織応答量のうちの前記少なくとも1つが前記対応する閾値を超えるかどうかを決定することと、

超える場合、前記超音波振動を一時停止し、超えない場合、前記変換器に第2の超音波パルスを伝送させることと

をさらに含む、項目21に記載の方法。

(項目39)

前記組織応答量は、前記標的B B B領域またはその周囲領域のうちの前記少なくとも1つに関連付けられたM R I T₂*撮像またはM R I T₂*加重撮像のうちの少なくとも1つから導出される情報を備えている、項目21に記載の方法。

(項目40)

前記変換器を動作させることは、前記変換器に関連付けられた伝送電力またはパルスパルスのうちの少なくとも1つを調節することを含む、項目21に記載の方法。

(項目41)

治療薬を脳腫瘍に適用する方法であって、前記方法は、

(a) 少なくとも 1 つの標的 B B B 領域およびその周囲領域の解剖学的特性に基づいて、それらに関連付けられた音響応答レベル、音響応答量、および組織応答量の閾値のうちの少なくとも 1 つを記憶することと、

(b) 変換器の位相アレイを使用して、前記標的 B B B 領域を含む病巣に収束する少なくとも 1 つの超音波パルスを伝送することと、

(c) 前記標的 B B B 領域またはその周囲領域のうちの少なくとも 1 つに関連付けられた前記音響応答レベル、前記音響応答量、または前記組織応答量のうちの少なくとも 1 つを取得することと、

(d) 前記測定を対応する記憶された閾値と比較することと、

(e) 少なくとも部分的に前記比較に基づいて、前記変換器アレイを動作させることと、

(f) 前記治療薬を前記標的 B B B 領域に投与することとを含む、方法。

(項目 4 2)

前記治療薬は、ブスルファン、チオテパ、C C N U (ロムスチン) 、 B C N U (カルムスチン) 、 A C N U (ニムスチン) 、 テモゾロミド、メトトレキサート、トポテカン、シスプラチニン、エトポシド、イリノテカン / S N - 3 8 、カルボプラチニン、ドキソルビシン、ピンプラスチニン、ピンクリスチニン、プロカルバジン、パクリタキセル、フォテムスチン、イホスファミド / 4 - ヒドロキシイフオスファミド / アルドイホスファミド、ベバシズマブ、5 - フルオロウラシル、プレオマイシン、ヒドロキシウレア、ドセタキセル、またはシタラビン (シトシンアラビノシド、 a r a - C) / a r a - U のうちの少なくとも 1 つを備えている、項目 4 1 に記載の方法。